

ANALIZA KLINICZNA



ZANUBRUTYNIB (BRUKINSA®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO CHŁONIAKA STREFY BRZEŻNEJ

Wersja 1.00



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 luty 2024 r.

W dniu 11 marca 2024 roku przeprowadzono aktualizację analizy w zakresie przeszukania baz informacji medycznej.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń [REDACTED]

Kontrola merytoryczna i językowa: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDACTED]





Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY	14
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	15
3.3. Wyszukiwanie badań.....	17
3.3.1. Strategia wyszukiwania.....	18
3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	18
3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	19
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	20
3.5. Ekstrakcja danych	21
3.6. Analiza statystyczna	21
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	24
4.1. Przeszukanie dla interwencji	24
4.2. Przeszukanie dla komparatora	27
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ	29
5.1.1. Badania eksperymentalne.....	29
5.1.2. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej.....	33
5.2. Badania dla komparatora	33
5.2.1. Badania eksperymentalne.....	34
5.2.2. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej.....	34
5.3. Ocena homogeniczności badań	35
5.3.1. Badania eksperymentalne.....	35
5.3.2. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej.....	41
5.3.3. Podsumowanie	44
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA INTERWENCJI	46
6.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	46
6.2. Odpowiedź na leczenie (ORR).....	48
6.3. Czas do niepowodzenia terapii (TTF).....	54

6.4.	Czas do następnej linii terapii ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT).....	55
6.5.	Przeżycie całkowite (OS).....	56
6.6.	Jakość życia	57
6.7.	Bezpieczeństwo.....	58
7.	PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ MAIC [DANE POUFNE]	67
	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	
8.	OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ ESMO-MCBS	79
9.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	81
9.1.	Alerty bezpieczeństwa.....	81
9.2.	Raportowane działania niepożądane.....	88
9.3.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	92
10.	OPRACOWANIA WTÓRNE	102
11.	OGRANICZENIA	103
12.	DYSKUSJA	105
13.	WNIOSKI	109
14.	BIBLIOGRAFIA	111
15.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	119
ANEKS A.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	123
A.1.	Przeszukanie dla interwencji	123
A.2.	Przeszukanie dla komparatora	125
ANEKS B.	BADANIA WYKLUCZONE	128
B.1.	Przeszukanie dla interwencji	128
B.2.	Przeszukanie dla komparatora	130
ANEKS C.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	167
C.1.	Badania dla interwencji.....	167
C.1.1.	MAGNOLIA	167
C.1.2.	BGB-3111-AU-003.....	171
C.1.3.	Analiza łączna MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	174
C.2.	Badania dla komparatora	176
C.2.1.	AUGMENT	176
C.2.2.	CHRONOS-3	183

C.2.3.	MAGNIFY.....	190
C.2.4.	SELENE.....	192
C.2.5.	PCYC-1121.....	198
C.2.6.	ACE-LY-003.....	201
		
C.2.8.	Lèvy 2022.....	205
C.2.9.	Epperla 2022.....	207
ANEKS D.	DODATKOWE MATERIAŁY DO ANALIZY KLINICZNEJ	209
D.1.	Dodatkowe wyniki z badań dla zanubrutynibu.....	209
D.1.1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	209
D.1.2.	Odpowiedź na leczenie (ORR).....	212
D.1.3.	Przeżycie całkowite (OS).....	216
D.2.	Wyniki zestawienia jakościowego.....	218
D.2.1.	Zestawienie na podstawie badań eksperymentalnych.....	218
D.2.2.	Zestawienie na bazie badań z rzeczywistej praktyki klinicznej.....	230
		
		
		
ANEKS E.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	237
ANEKS F.	FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE KLINICZNEJ	240
F.1.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych.....	240
F.2.	Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją.....	241
F.3.	Formularz do ekstrakcji danych z badań.....	243
F.4.	Formularz do oceny korzyści klinicznej (ESMO-MCBS).....	243

Indeks skrótów

ACA	Akalabrutynib (<i>Acalabrutinib</i>)
ADR	Działania niepożądane (<i>Adverse drug reaction</i>)
AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AESI	Zdarzenie(a) niepożądane o szczególnym znaczeniu (<i>Adverse event(s) of special interest</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate aminotransferase</i>)
Auto(allo)-HSCT	Autologiczne (allogeniczne) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous (allogeneic) hematopoietic stem cell transplantation</i>)
Auto(allo)-SCT	Autologiczne (allogeniczne) przeszczepienie komórek macierzystych (<i>Autologous (allogeneic) stem cell transplantation</i>)
bd	Brak danych
BEND	Bendamustyna (<i>Bendamustine</i>)
BTKi	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (<i>Bruton's Tyrosine Kinase inhibitors</i>)
CENTRAL	Centralny Rejestr Badań Kontrolowanych Cochrane (<i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIT	Chemoimmunoterapia
CLB	Chlorambucyl (<i>Chlorambucil</i>)
COPA	Kopanlisib (<i>Copanlisib</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete response</i>)

CRu	Niepotwierdzona remisja całkowita (<i>Complete remission unconfirmed</i>)
CSR	Raport z badania klinicznego (<i>Clinical study report</i>)
CT	Tomografia komputerowa (<i>Computed tomography</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DILlrank	Wykaz FDA dotyczący uszkodzenia wątroby wywołanego lekami (<i>Drug induced liver injury rank</i>)
DILlst	Wykaz FDA dotyczący ciężkości i toksyczności wywołanego przez leki uszkodzenia wątroby (<i>Drug induced liver injury severity and toxicity dataset</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
DOX	Doksorubicyna (<i>Doxorubicin</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FAERS	System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (<i>Follicular lymphoma</i>)
GGN	Górna granica normy
HMRN	Sieć Badań nad Nowotworami Hematologicznymi (<i>Haematological Malignancy Research Network</i>)
IA	Analizy pośrednie (<i>Interim analysis</i>)
IBR	Ibrutynib (<i>Ibrutinib</i>)
iNHL	Indolentny chłoniak nie-Hodgkina (chłoniak nieziarniczny) (<i>Indolent Non-Hodgkin's lymphoma</i>)
IRC	Niezależna komisja oceniająca (<i>Independent review committee</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat analysis</i>)
IVRS/IWRS	System interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej

(Interactive Voice/Web Response System)

- LEN** Lenalidomid
(Lenalidomide)
- LTE** Badanie długoterminowe
(Long-term extension)
- MAIC** Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji
(Matching-adjusted indirect comparison)
- MALT** Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej
(Mucosa-associated lymphoid tissue)
- MCL** Chłoniak z komórek płaszczka
(Mantle cell lymphoma)
- MDR** Minimalna choroba resztkowa
(Minimal residual disease)
- mITT** Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia
(Modified intention to treat analysis)
- mOB** Mediana okresu obserwacji
- MZL** Chłoniak strefy brzeżnej
(Marginal zone lymphoma)
- n** Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
- N** Liczebność grupy
- ND** Nie dotyczy
- NE** Niemożliwe do oszacowania
(Not estimable)
- NICE** Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
(The National Institute for Health and Clinical Excellence)
- NMZL** Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej
(Nodal marginal zone lymphoma)
- OBa** Ocena badacza
- ORR** Ogólna odpowiedź na leczenie
(Overall response rate)
- OS** Przeżycie całkowite
(Overall survival)
- OUN** Ośrodkowy układ nerwowy
- PBO** Placebo
- PD** Progresja choroby
(Progressive disease)
- PET** Pozytonowa tomografia emisyjna
(Positron emission tomography)
- PFS** Przeżycie wolne od progresji
(Progression-free survival)

PI3K	Kinaza 3-fosfatydyloinozytolu
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial response</i>)
PRAC	Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Schemat selekcji badań do przeglądów systematycznych literatury i metaanaliz (<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>)
QoL	Jakość życia (<i>Quality of Life</i>)
R-CHOP	Schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-COP	Schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
RoB 2	Ocena ryzyka błędu systematycznego wersja 2. (<i>Risk of bias version 2</i>)
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SDi	Choroba stabilna (<i>Stable disease</i>)
SMZL	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (<i>Splenic marginal zone lymphoma</i>)
SoC	Standard postępowania (<i>Standard of care</i>)
TEAE	Zdarzenie(a) niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment-emergent adverse event(s)</i>)
TRAE	Zdarzenie(a) niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment related adverse events</i>)
TTCR	Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi (<i>Time to complete response</i>)
TTF	Czas do niepowodzenia terapii (<i>Time to treatment failure</i>)
TTNLT	Czas do następnej terapii ukierunkowanej na chłoniak (<i>Time to next anti-lymphoma treatment</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi (<i>Time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZAN	Zanubrutynib (<i>Zanubrutinib</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anty-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono dwa odrębne systematyczne przeszukania kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł.

Pierwsze przeszukanie ukierunkowane było na identyfikację badań dla ocenianej interwencji (zanubrutynib), natomiast drugie – na odnalezienie prac opisujących skuteczność i bezpieczeństwo obowiązującego w Polsce standardu postępowania (SOC, *standard of care*), zdefiniowanego jako zindywidualizowana terapia oparta o rytuksymab (tj. rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną lub chlorambucylem lub cyklofosfamidem lub lenalidomidem lub schemat R-CHOP lub R-COP) lub ibrutynib oraz akalabrutynib w monoterapii.

Ponadto w ramach analizy klinicznej uwzględniono dostarczone przez Zamawiającego wyniki porównań pośrednich metodą dostosowania populacji (MAIC, *matching-adjusting indirect comparison*).

■ Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł odnaleziono:

- 2 jednoramienne, nierandomizowane badania dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ZAN (MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003),
- 9 badań dla komparatora, w tym:
 - 6 badań eksperymentalnych (ACE-LY-003, AUGMENT, CHRONOS-3, MAGNIFY, PCYC-1121, SELENE), opisujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo pojedynczych schematów postępowania, wchodzących w skład SOC,
 - 3 badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla standardu postępowania, w tym jedno dla SOC opisywanego łącznie ██████████ oraz 2 dla wybranych schematów postępowania (Epperla 2022, Lévy 2022).

Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono dokumenty opisujące wyniki porównań pośrednich metodą MAIC, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego oraz dostarczone przez Zamawiającego.

Wyniki analizy skuteczności zanubrutynibu w populacji docelowej

W badaniach MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003, odpowiedź na leczenie zanubrutynibem w ocenie niezależnej komisji uzyskało odpowiednio 68% i 80% chorych, z czego 26% i 20% pacjentów doświadczyło całkowitej remisji. W obydwu badaniach, mediana czasu do odpowiedzi na leczenie wynosiła niecałe 3 mies. Charakter uzyskiwanych odpowiedzi był długoterminowy, dla mediany okresu obserwacji 35 mies. w badaniu BGB-3111-AU-003 oraz 28 mies. w badaniu MAGNOLIA, mediany czasu trwania odpowiedzi nie zostały osiągnięte. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią po 24 mies. wynosił 72–73% w obydwu badaniach. Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie była porównywalna dla poszczególnych podtypów MZL.

W analizowanych okresach obserwacji, mediany przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w żadnym z badań. W 24. miesiącu estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wynosiło około 71–72%, natomiast przeżycia całkowitego – około 84-86%.

Ponadto w badaniu MAGNOLIA mediana czasu do niepowodzenia terapii wynosiła 28 mies., mediana czasu do następnej linii leczenia nie została osiągnięta, natomiast jakość życia mierzona kwestionariuszami EQ-5D oraz EORTC-QLQ-C30 uległa istotnej statystycznie poprawie dla wybranych cykli leczenia.

Wyniki porównań pośrednich

Ocena homogeniczności badań

W wyniku przeprowadzonej oceny homogeniczności wykazano, że przeprowadzenie zestawienia jakościowego w oparciu o badania eksperymentalne wiąże się z licznymi ograniczeniami, z uwagi na różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych populacji oraz definicji i sposobu oceny punktów końcowych pomiędzy odnalezionymi badaniami. Z tego względu postanowiono, iż pierwszej kolejności do wnioskowania o względnej skuteczności zanubrutynibu wykorzystano wyniki porównania pośredniego metodą dostosowania populacji (MAIC), natomiast zestawienie jakościowe przedstawiono wyłącznie uzupełniająco.

Porównanie metodą MAIC przeprowadzono względem SOC w oparciu o dane [REDACTED]

Wyniki porównania pośredniego metodą dostosowania populacji (MAIC)

Uzupełniające wyniki zestawień jakościowych

Wyniki przeprowadzonych zestawień jakościowych wskazują, że estymowane odsetki pacjentów wolnych od progresji w 24 mies. były wyższe u pacjentów leczonych zanubrutynibem (71–72%) niż rytuksymabem w monoterapii (39%) lub skojarzeniu immunoterapią lub chemioterapią (46%), a także względem alternatywnych inhibitorów BTK – ibrutynibu (44–55%) i akalabrutynibu (55%). Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie również była wyższa w przypadku zanubrutynibu (71%) niż dla rytuksymabu w monoterapii (41–44%), rytuksymabu w skojarzeniu z lenalidomidem (61%), ibrutynibu (58%) i akalabrutynibu (53%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach dla zanubrutynibu u wszystkich pacjentów odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, w tym o nasileniu ≥ 3 stopnia u 50% chorych. Co najmniej jedno zdarzenie związane z leczeniem zareportowano u 64% chorych z obydwu badań, a ciężkie zdarzenie niepożądane u 44% chorych. Zdarzenia specjalnego zainteresowania wystąpiły u 77% pacjentów leczonych zanubrutynibem.

W odniesieniu do szczegółowego profilu bezpieczeństwa, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów poddanych terapii zanubrutynibem były ból mięśniowo-szkieletowy (36%), biegunka (25%) i siniaczenie (24%). Neutropenia i anemia były najczęstszymi zdarzeniami ≥ 3 stopnia, odnotowanymi odpowiednio u 9% i 6% chorych.

W dostępnych materiałach dla porównania pośredniego metodą [REDACTED]. W ramach zestawienia jakościowego porównywalny odsetek pacjentów doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Ryzyko występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 . u pacjentów leczonych zanubrutynibem było niższe niż u chorych leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z chemo- lub immunoterapią (50% vs 76–96%) oraz dla porównania zanubrutynibu względem ibrutynibu (50% vs 71%). Szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w przypadku zanubrutynibu rzadziej odnotowywano neutropenię, zaparcia i zmęczenie niż w trakcie stosowania schematów opartych o rytuksymab. W porównaniu do alternatywnych inhibitorów BTK, u chorych poddanych terapii zanubrutynibem rzadziej występowały nudności i zmęczenie, a także biegunki w (porównanie z ibrutynibem) oraz kaszel (porównanie z akalabrutynibem).

Wnioski końcowe

Zanubrutynib jest obecnie jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL, u których uprzednio zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20. Zanubrutynib pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu do opcji stosowanych w Polsce w ramach standardu postępowania, w tym terapii opartej o rytuksymab, istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite, stwarzając nowe możliwości terapeutyczne w docelowej grupie chorych.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rodz. 4.3).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rodz. 4.3)
Interwencja	Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL
Komparatory	Standard postępowania (SoC, <i>standard of care</i>), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. rytuksymab w monoterapii (RTX) lub w skojarzeniu z bendamustyną (RTX+BEND) lub chlorambucylem (RTX+CLB) lub cyklofosfamidem (RTX+C) lub lenalidomidem (RTX+LEN) lub schemat R-CHOP lub R-COP) lub ibrutynib w monoterapii (IBR) lub akalabrutynib w monoterapii (ACA)
Punkty końcowe	<p>Skuteczność</p> <p>Punkty końcowe związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżyciem wolnym od progresji (PFS, <i>progression-free survival</i>), • przeżyciem całkowitym (OS, <i>overall survival</i>), • odpowiedzią na leczenie (ORR, <i>overall response rate</i>) • czasem do niepowodzenia leczenia (TTF, <i>time to treatment failure</i>) • czasem do następnej linii leczenia ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT, <i>time to next anti-lymphoma treatment</i>) • jakością życia <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem</p>

R-CHOP – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-COP – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon.

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w APD, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Brukinsa® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej.

Pierwszą strategię (przeszukanie 1) ukierunkowano na identyfikację dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (ZAN) w populacji docelowej, w tym badań randomizowanych, badań obserwacyjnych, opisujących efektywność rzeczywistą zanubrutynibu oraz przeglądów systematycznych. Ponadto do analizy włączano odnalezione w ramach przeglądu oraz dostarczone przez Zamawiającego dokumenty dotyczące porównań pośrednich dostosowania populacji (*MAIC, matching-adjusted indirect comparison*) [4–9].

Drugą strategię (przeszukanie 2) zaprojektowano w celu odnalezienia dowodów naukowych dla komparatora – SoC, definiowanego jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. RTX, RTX+BEND, RTX+CLB, RTX+C, RTX+LEN, R-CHOP, R-COP) lub na inhibitorach kinaz Brutona (tj. IBR lub ACA).

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2, Tabela 3). W przypadku badań dla komparatora, w pierwszej kolejności poszukiwano doniesień naukowych dla SoC łącznie, tj. w ramach

których prezentowano zagregowane wyniki dla zdefiniowanych opcji terapeutycznych (komparator złożony). W sytuacji braku zidentyfikowania badań odzwierciedlających standard postępowania, dopuszczalne było włączanie badań dla poszczególnych schematów terapeutycznych, wchodzących w skład SoC.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)

Obszar	Przeszukanie dla interwencji	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rodz. 4.3)</p> <p><i>W przypadku braku badań przeprowadzonych w populacji docelowej zgodnej z programem lekowym, dopuszczano możliwość włączania badań dla populacji zbliżonej do docelowej.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przeprowadzone w populacji mieszanej pod względem nowotworów hematologicznych, bez wyników w podgrupie dla MZL • Badania przeprowadzone w populacji mieszanej pod względem linii leczenia, bez wyników w podgrupie dla pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami anti-CD20
Interwencja	• Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Inna niż zdefiniowana
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Standard postępowania (SoC), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. RTX, RTX+BEND, RTX+CLB, RTX+C, RTX+LEN, R-CHOP, R-COP) lub na inhibitorach kinaz Brutona (tj. IBR lub ACA) w dawkowaniu zgodnym z ChPL /lub dostępnymi dowodami naukowymi 	Inny niż zdefiniowany (dopuszczano jednak możliwość włączania badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji)
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżyciem wolnym od progresji (PFS), • przeżyciem całkowitym (OS), • odpowiedzią na leczenie (ORR) • czasem do niepowodzenia leczenia (TTF) • czasem do następnej linii leczenia ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT) • jakością życia • bezpieczeństwem 	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane • Badania nierandomizowane • Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, • Przeglądy systematyczne • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne inne niż przeglądy systematyczne (np. prace pogładowe, komentarze i wywiady) • Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu

R-CHOP – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-COP – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 2)

Obszar	Przeszukanie dla interwencji	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rodz. 4.3)</p> <p><i>W przypadku braku badań przeprowadzonych w populacji docelowej zgodnej z programem lekowym, dopuszczano możliwość włączenia badań dla populacji zbliżonej do docelowej.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przeprowadzone w populacji mieszanej pod względem nowotworów hematologicznych, bez wyników w podgrupie dla MZL • Badania przeprowadzone w populacji mieszanej pod względem linii leczenia, bez wyników w podgrupie dla pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami anti-CD20 • Badania, w ramach których przedstawiono wyniki dla <10 osób z populacji docelowej lub zbliżonej do docelowej, stosującej zdefiniowany standard postępowania
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Standard postępowania (SoC), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. RTX, RTX+BEND, RTX+CLB, RTX+C, RTX+LEN, R-CHOP, R-COP) lub na inhibitorach kinaz Brutona (tj. IBR lub ACA.) <p>w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.</p> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano doniesień naukowych dla SoC łącznie, tj. w ramach których prezentowano zagregowane wyniki dla zdefiniowanych opcji terapeutycznych. W sytuacji braku zidentyfikowania badań odzwierciedlających standard postępowania w Polsce, dopuszczalne było włączenie badań dla poszczególnych schematów terapeutycznych, wchodzących w skład SoC.</i></p>	Inna niż zdefiniowana
Komparator	Dowolny	Nie dotyczy
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżyciem wolnym od progresji (PFS), • przeżyciem całkowitym (OS), • odpowiedzią na leczenie (ORR) • czasem do niepowodzenia leczenia (TTF) • czasem do następnej linii leczenia ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT) • jakością życia • bezpieczeństwem <p><i>W ramach analizy bezpieczeństwa poszukiwano wyłącznie zdarzeń niepożądanych, które raportowane były w badaniach dla zanubrutynibu i występujących u co najmniej 15% w badaniach dla zanubrutynibu lub komparatora.</i></p>	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane • Badania nierandomizowane • Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (np. prace pogładowe, komentarze i wywiady) • Abstrakty

R-CHOP – schemat rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-COP – schemat rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon.

3.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia

i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

3.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych dla każdego ze zdefiniowanych przeszukań, przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji i interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe, połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, wykorzystaną do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukania baz danych w oparciu o ustalone strategie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków analityka (██████████). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez trzeciego analityka (██████████). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach dla poszczególnych przeszukań przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- stron agencji regulatorowych.

W przypadku głównego przeszukania (przeszukanie 1) uwzględniono następujące źródła informacji medycznej dla odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne i opracowania oparte o przegląd systematyczny literatury, np. meta-analizy):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- *The Cochrane Library*, w tym:

- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych:
 - Clinicaltrials.gov,
 - Clinicaltrialsregister.eu,
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *European Hematology Association* (EHA),
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO)
 - *American Society of Hematology* (ASH),
 - *International Conference on Malignant Lymphoma* (ICML),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych:
 - *European Medicines Agency* (EMA),
 - *Food and Drug Administration* (FDA).

Ze względu na ograniczenie dotyczące włączania wyłącznie publikacji pełnotekstowych w przypadku przeszukania dla komparatora (przeszukanie 2), wyszukiwanie ograniczono do baz informacji medycznej (MEDLINE, Embase, CENTRAL), rejestrów badań klinicznych, stron urzędów rejestracji leków oraz referencji bibliograficznych.

Ponadto w Analizie Klinicznej uwzględniono dokumenty dostarczone przez Zamawiającego, opisujące wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich metodą MAIC [8, 9] oraz nieopublikowanego badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla komparatora [10].

Ostatnie przeszukanie głównych źródeł informacji medycznej miało miejsce 11 marca 2024 r. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych źródłach informacji medycznej przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch spośród trzech analityków ██████████ Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka ██████████ Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB 2, *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.3)* przez *The Cochrane Collaboration* [11]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników (Rozdz. F.2).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach (i innych źródłach), ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [11].

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych i obserwacyjnych przeprowadzono w oparciu o skalę Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE, *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [12] (Rozdz. F.1). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wieloośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według ECOG, rodzaj wcześniejszego leczenia),
- rodzaju interwencji (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz jakości życia,

- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania, rodzaj analizy wyników).

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało co najmniej dwóch z trzech analityków (AK, KJ, DS), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków [REDACTED] według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez trzeciego analityka (DS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, które uzupełniano dodatkowymi danymi pochodzącymi z raportów oraz innych źródeł (abstrakty, postery). W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

3.6. Analiza statystyczna

Ze względu na brak dostępności randomizowanych badań klinicznych dla ocenianej interwencji, przeprowadzenie porównań bezpośrednich oraz pośrednich przez wspólne ramię referencyjne nie było możliwe. Wobec powyższego, w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badań jednoramiennych dla zanubrutynibu oraz przeprowadzono porównanie pośrednie jakościowe, polegające na zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji i komparatorów. Dodatkowo zaprezentowano również wyniki opublikowanych oraz dostarczonych przez Zamawiającego porównań pośrednich metodą dostosowania populacji (MAIC) [4–9].

WYNIKI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH I ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci liczby i odsetka pacjentów ze zdarzeniem, tj. n/N (%). Punkty końcowe zależne od czasu (np. OS, PFS) przedstawiono w postaci median oraz odsetka pacjentów wolnych od zdarzenia z 95-procentowym przedziałem ufności (95% CI). Z kolei punkty końcowe ciągłe wyrażono w postaci średniej z odchyleniem standardowym (SD, *standard deviation*).

W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,

- CurveSnap 1.1. (program do odczytywania danych z wykresów).

PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ DOSTOSOWANIA POPULACJI (MAIC)

Uzasadnienie oraz metodyka porównania pośredniego z dostosowaniem populacji (MAIC) została szczegółowo opisana w dokumentach dostarczonych przez Zamawiającego, z kolei najważniejsze informacje nt. metodyki przedstawiono poniżej oraz w Aneksie (Rozdz. D.3).

Z uwagi na brak RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania przez wspólne ramię referencyjne – *anchored ITC* (np. NMA) w celu porównania skuteczności zanubrutynibu względem interwencji opcjonalnych, zastosowano *unanchored ITC*. W ramach *unanchored ITC* wybrano metodę MAIC, która umożliwia wprowadzenie odpowiednich korekt dla różnic występujących pomiędzy uwzględnionymi w analizie badaniami, najczęściej w zakresie charakterystyki wyjściowej. Przeprowadzenie porównania pośredniego zostało poprzedzone szczegółową analizą dostępności dowodów naukowych oraz ich heterogeniczności.

W przypadku porównania zanubrutynibu z komparatorami w ramach MAIC wykorzystano dane z poziomu *patient-level data* z badań dla zanubrutynibu tj. MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003,

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dostosowanie charakterystyk zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi NICE i obejmowało:

1. Wyprowadzenie wag równoważących dla pacjentów leczonych zanubrutynibem w badaniu MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 w celu dopasowania do charakterystyki populacji ramienia komparatora w badaniu porównawczym.
2. Zastosowanie wag równoważących uzyskanych w kroku 1 w celu uzyskania skorygowanych wyników u pacjentów leczonych zanubrutynibem w badaniach MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003.
3. Oszacowanie względnego efektu leczenia między dostosowaną populacją zanubrutynibu w badaniach MAGNOLIA oraz BGB-3111-AU-003 a populacją komparatora w badaniach porównawczych w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Szczegóły oszacowania wag równoważących, oceny tych wag oraz sposobu uzyskania wyników przedstawiono w materiałach źródłowych dostarczonych przez Zamawiającego [8, 9].

Źródła danych:

W przypadku badań dla zanubrutynibu zostały wykorzystane dane z następujących okresów obserwacji:

- MAGNOLIA: mediana FU: 28 mies. (data analizy cząstkowej: 31.05.2022 r.) dla ORR-IRC, PFS i OS
- BGB-3111-AU-003: mediana FU: 35,2 mies. (data analizy cząstkowej: 2.10.2020 r.) dla PFS-IRC, ORR-IRC mediana FU: 40,2 mies. (data analizy cząstkowej: 31.03.2021 r.) dla OS

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

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

4.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 271 pozycji bibliograficznych, a po usunięciu duplikatów pozostało 243 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 47 prac.

Kryteria włączenia do analizy spełniły:

- 2 badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej (BGB-3111-AU-003 i MAGNOLIA), opisane w 21 publikacjach;
- 1 porównanie pośrednie ZAN z komparatorami (RTX, IBR i SoC ogółem), opisane w 6 dokumentach.

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych, pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 4). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1).

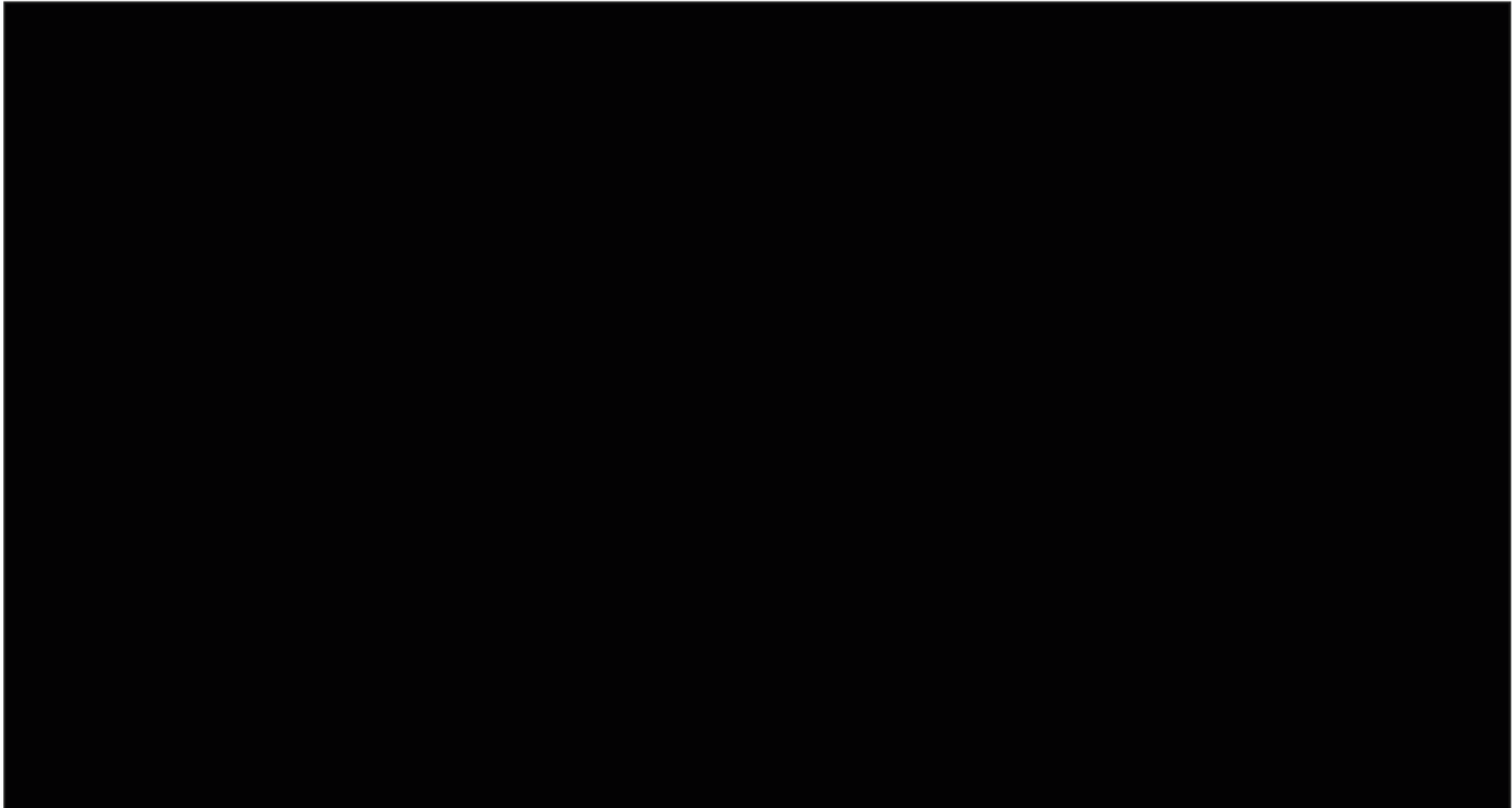
Tabela 4.
Zestawienie badań dla interwencji włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania eksperymentalne			
BGB-3111-AU-003	Phillips 2022	Publikacja główna do badania BGB-3111-AU-003	[13]
	Tedeschi 2020	Abstrakt i poster do badania BGB-3111-AU-003	[14, 15]
	EMA 2022	Raport EMA dla ZAN	[16]
	FDA 2023	Raport FDA dla ZAN	[17]
	NCT02343120	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[18]
MAGNOLIA	Opat 2021a	Publikacja główna do badania MAGNOLIA	[19]
	Opat 2023	Publikacja główna do badania MAGNOLIA	[20]
	Opat 2019	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[21]
	Opat 2020	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[22]
	Opat 2021b	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[23]
	Trotman 2021	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[24]
	Opat 2022a	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[25]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Opat 2022b	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[26]
	Opat 2023a	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[27]
	Opat 2023b	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[28]
	Linton 2023	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[29]
	Trotman 2023	Abstrakt do badania MAGNOLIA	[30]
	██████████	██	████
	EMA 2022	Raport EMA dla ZAN	[16]
	FDA 2023	Raport FDA dla ZAN	[17]
	NCT03846427	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[32]
	EUCTR 2018-001284-24	Raport ze strony clinicaltrialsregister.eu	[33]
Opracowania wtórne			
MAIC	Thieblemont 2023a	Abstrakt dla porównania pośredniego metodą dostosowania populacji (ZAN vs IBR)	[4]
	Thieblemont 2023b	Abstrakt dla porównania pośredniego metodą dostosowania populacji (ZAN vs RTX)	[5]
	Thieblemont 2023c	Abstrakt dla porównania pośredniego metodą dostosowania populacji (ZAN vs IBR)	[6]
	Thieblemont 2023d	Abstrakt dla porównania pośredniego metodą dostosowania populacji (ZAN vs RTX)	[7]
	██████████	██	[8]
	██████████	██	[9]

CSR – raport z badania klinicznego (*clinical study report*)

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA



4.2. Przeszukanie dla komparatora

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 4 260 pozycji bibliograficznych, a po usunięciu duplikatów pozostało 3 343 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 439 prac.

Kryteria włączenia do analizy spełniło:

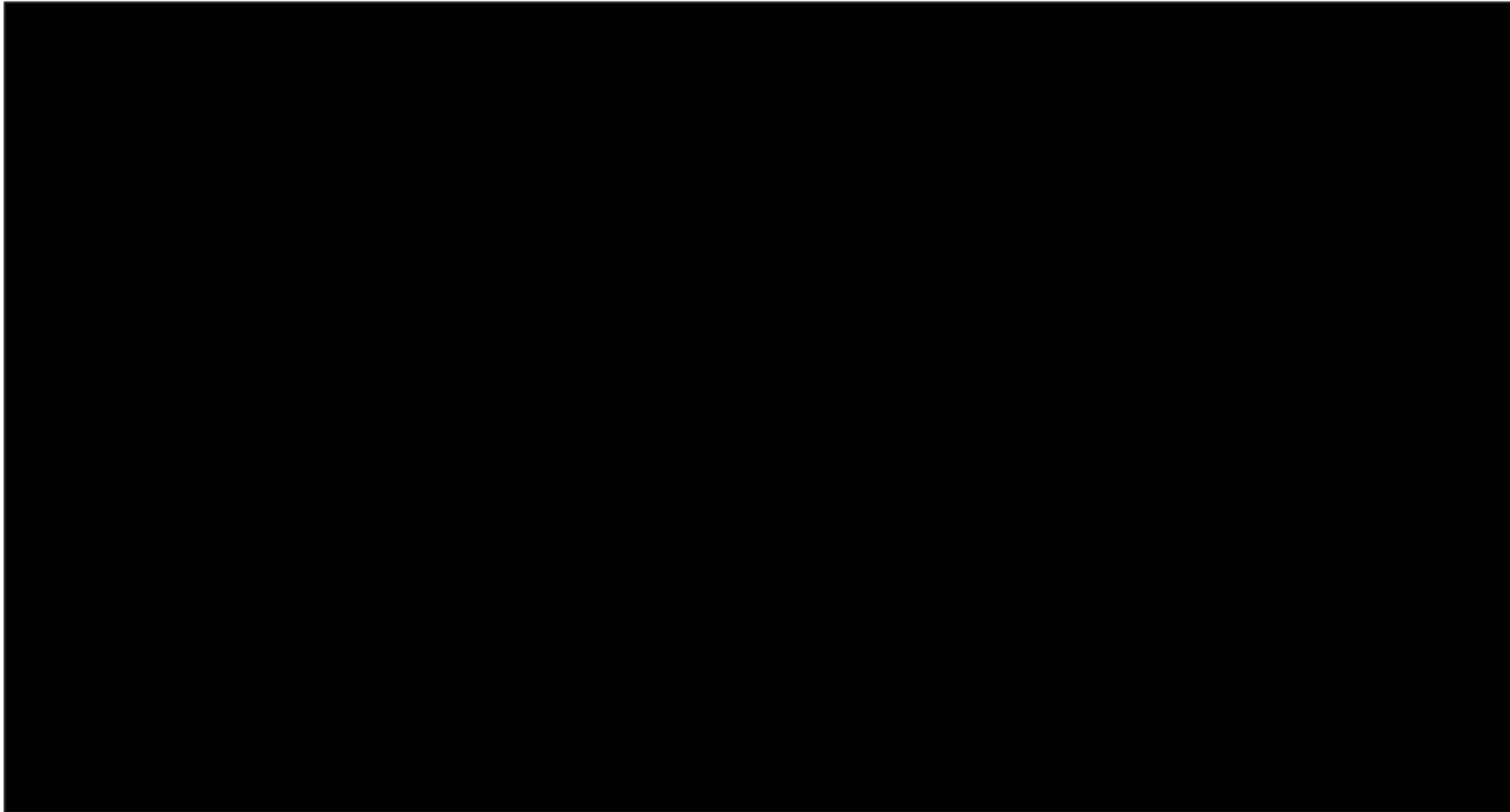
- 6 badań eksperymentalnych (ACE-LY-003, AUGMENT, CHRONOS-3, MAGNIFY, PCYC-1121, SELENE), opisane w 15 publikacjach;
- 3 badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (██████, Epperla 2022, Lévy 2022), opisane w 3 publikacjach.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 2) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 5). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz.B.2).

Tabela 5.
Zestawienie badań dla komparatorów włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Oceniane interwencje	Opis	Ref.
Badania eksperymentalne				
ACE-LY-003	Strati 2022	ACA	Publikacja główna do badania ACE-LY-003	[34]
	Leonard 2019		Publikacja główna do badania AUGMENT	[35]
AUGMENT	EMA 2019	RTX+LEN, RTX	Raport EMA dla produktu leczniczego Revlimid®	[36]
	NCT01938001		Raport ClinicalTrials.gov do badania AUGMENT	[37]
	2013-001245-14		Raport EU CT do badania AUGMENT	[38]
CHRONOS-3	Matasar 2021	RTX	Publikacja główna do badania CHRONOS-3	[39]
	NCT02367040		Raport ClinicalTrials.gov do badania CHRONOS-3	[40]
	2013-003893-29		Raport EU CT do badania CHRONOS-3	[41]
MAGNIFY	EMA 2019	RTX+LEN	Raport EMA dla produktu leczniczego Revlimid®	[36]
PCYC-1121	Noy 2017	IBR	Publikacja główna do badania PCYC-1121	[42]
	Noy 2020		Publikacja dodatkowa do badania PCYC-1121	[43]
	NCT01980628		Raport ClinicalTrials.gov do badania PCYC-1121	[44]
	2013-003561-34		Raport EU CT do badania PCYC-1121	[45]
SELENE	Nastoupil 2023	RTX+BEND, R-CHOP	Publikacja główna do badania SELENE	[46]
	NCT01974440		Raport ClinicalTrials.gov do badania SELENE	[47]
Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej				
██████	██████	██████	██████	██████
Epperla 2022	Epperla 2022	IBR	Publikacja główna do badania Epperla 2022	[48]
Lévy 2022	Lévy 2022	RTX+BEND, RTX+CLB	Publikacja główna do badania Lévy	[49]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań dla komparatorów zgodnie z PRISMA



5. Charakterystyka badań

5.1. Badania dla zanubrutynibu

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania dla zanubrutynibu, tj. MAGNOLIA i BGB-111-AU-003. W poniższym opisie przedstawiono najważniejsze informacje nt. charakterystyk obydwu badań, natomiast szczegółowe informacje zostały zestawione w formie tabelarycznej (Aneks C.1.1, Aneks C.1.2). W Aneksie przedstawiono również szczegółową charakterystykę dla populacji łącznej pacjentów z obydwu badań (Aneks C.1.3).

5.1.1. Badania eksperymentalne

MAGNOLIA

Badanie MAGNOLIA stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną, otwartą próbę kliniczną II fazy, oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo ZAN u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20 (podtyp IID wg AOTMiT). Zgodnie z danymi ze strony [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03846427) (NCT03846427) badanie zostało zakończone [32].

Do badania MAGNOLIA włączono łącznie 68 osób i wszystkie z nich otrzymały co najmniej jedną dawkę ZAN. Pacjenci byli w wieku od 37 do 95 lat (mediana 70 lat), a mężczyźni stanowili 53% populacji. U 57% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0, u 35% osób wynosił 1, a u 7% wynosił 2. Najczęstszymi podtypami MZL był pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) i węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*), oba występujące u 38% badanych, śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*) obecny był u 18% osób, natomiast 6% pacjentów wykazywało zarówno NMZL i MALT, a badacze nie byli w stanie ocenić, który podtyp MZL stanowił postać pierwotną (uznano te osoby jako nieznany podtyp MZL). Zajęcie szpiku kostnego stwierdzono w przypadku 43% osób, a chorobę pozawęzłową u 78% pacjentów. Mediana linii leczenia przebytych przed włączeniem do badania wynosiła 2 linie, przy czym niemal połowa (46%) osób przebyła 1 linię terapii. Najczęściej stosowanymi uprzednio metodami leczenia były: chemioterapia oparta o rytuksymab (88%), leki alkilujące (85%) oraz schemat R-COP (37%). U 6% pacjentów przed włączeniem do badania przeprowadzono autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), 22% pacjentów poddano radioterapii, a u 10% osób przeprowadzono splenektomię. W przypadku 65% pacjentów rozpoznano nawrotowy

MZL, u 32% osób była to choroba oporna na leczenie, a u 3% pacjentów charakter choroby był nieznany lub niemożliwy do oceny.

W ramach badania MAGNOLIA przeprowadzono następujące analizy pośrednie (IA, *interim analysis*):

- IA1: mOB: 6,8 mies. (*cut-off*: bd),
- IA2: mOB: 8,3 mies. (*cut-off*: bd),
- IA3: mOB: 15,5 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2021 roku),
- IA4: mOB: 15,7 mies. (*cut-off*: 18 stycznia 2021 roku),
- IA5: mOB: 28,04 mies. (*cut-off*: 4 maja 2022 roku) – finalna ocena danych pochodzących z badania.

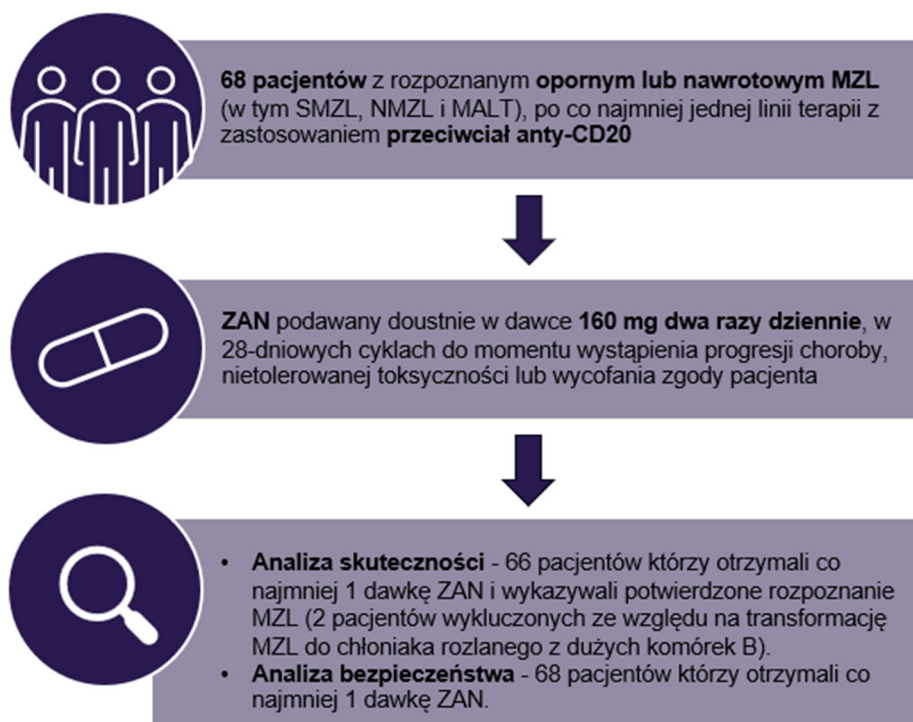
Pierwszorzędowym punktem końcowym badania MAGNOLIA była ocena ORR przez zaślepioną, niezależną komisję. W badaniu analizowano także: ORR w ocenie badacza, PFS, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, *duration of response*), OS, czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, *time to response*), TTF, czas do następnej linii terapii MZL, jakość życia (QoL, *quality of life*), bezpieczeństwo i farmakokinetykę ZAN.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ZAN i wykazywali potwierdzone rozpoznanie MZL. Biorąc powyższe pod uwagę, w analizie skuteczności uwzględniono 66 pacjentów z 68 osób poddanych terapii ZAN, a 2 osoby wykluczono z analizy z powodu transformacji MZL do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Analizę bezpieczeństwa terapii przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ZAN (tj. 68 osób).

Wiarygodność badania za pomocą skali NICE oceniono je na 7 punktów w 8-punktowej skali. Ocena badania została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Sponsorem badania była firma BeiGene (Beijing) Co., Ltd.

Poniżej przedstawiono uproszczony schemat badania MAGNOLIA (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Uproszczony schemat badania MAGNOLIA



BGB-3111-AU-003

Badanie BGB-3111-AU-003 stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną, otwartą próbę kliniczną I i II fazy, oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo ZAN u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek B (podtyp IID wg AOTMiT). Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, w dalszej części dokumentu przedstawiono wyłącznie dane dotyczące pacjentów z MZL.

Zgodnie z danymi ze strony clinicaltrials.gov (NCT02343120) badanie zostało zakończone i składało się z dwóch etapów [18]:

- etapu I (etapu eskalacji dawki) – celem tego etapu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZAN podawanego doustnie w dawce 40, 80, 160 lub 320 mg raz dziennie i dawki 160 mg podawanej dwa razy dziennie (w I fazie badania nie uczestniczyli pacjenci z MZL, ze względu na przedmiot niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania wyników tej fazy badania),
- etapu II (etapu ekspansji dawki) – celem tego etapu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZAN podawanego doustnie w dawce 160 mg dwa razy dziennie lub 320 mg raz dziennie (w II fazie badania uczestniczyło 20 pacjentów z MZL, dla których dostępna jest odrębna charakterystyka populacji oraz wyniki).

Do badania BGB-3111-AU-003 włączono łącznie 385 osób z różnymi chłoniakami z komórek B, w tym w badaniu uczestniczyło 20 pacjentów z MZL w wieku od 52 do 85 lat (mediana 70 lat). W tej grupie a mężczyźni stanowili 50% populacji, u 35% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0, u 55% osób wynosił 1, a u 10% wynosił 2. Najczęstszym podtypem MZL był MALT rozpoznany u 45% pacjentów, a SMZL i NMZL były obecne u odpowiednio 30% i 25% osób. Zajęcie szpiku

kostnego stwierdzono w przypadku 70% osób, a choroba pozawęzłowa dotyczyła wszystkich pacjentów. Mediana linii leczenia przebytych przed włączeniem do badania wynosiła 2 linie, przy czym większość pacjentów (po 40% osób) przebyło 1 lub 2 linie terapii. Najczęściej stosowanymi uprzednio metodami leczenia były chemioterapia oparta o rytuksymab (95%) oraz schemat R-COP (65%). U żadnego pacjenta przed włączeniem do badania nie przeprowadzono auto-HSCT, a zarówno radioterapię jak i splenektomię przeprowadzono u 5% pacjentów. U 75% pacjentów MZL miał charakter choroby nawrotowej, u 20% osób była to choroba oporna na leczenie, a u 5% pacjentów charakter choroby był nieznany lub niemożliwy do oceny.

W ramach badania BGB-3111-AU-003 przeprowadzono następujące IA:

IA1: mOB: 22,16 mies. (*cut-off*: bd),

IA2: mOB: 35,24 mies. (*cut-off*: 2 października 2020 roku).

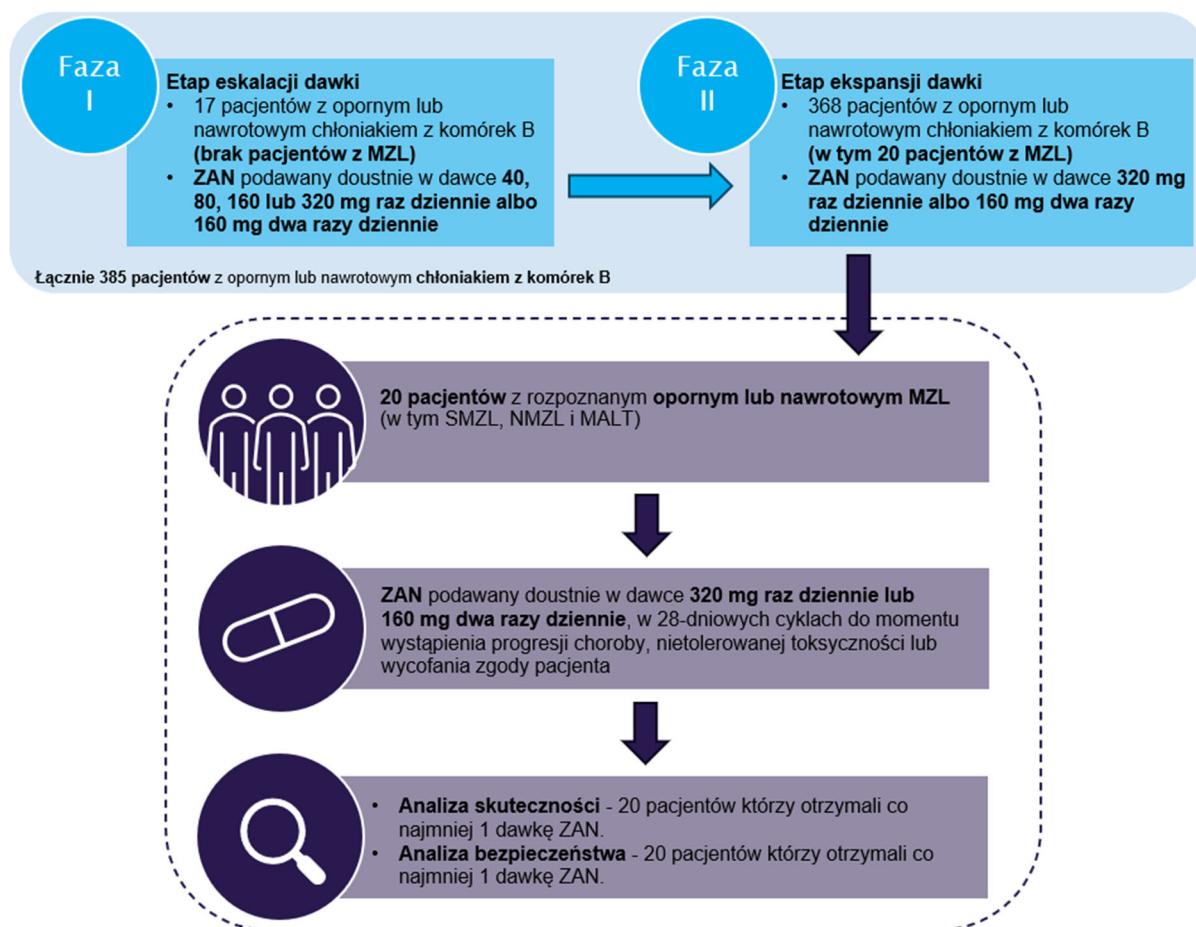
Pierwszorzędowym punktem końcowym fazy II badania BGB-3111-AU-003 było bezpieczeństwo terapii ZAN. W badaniu analizowano także m.in. ORR w ocenie zaślepionej niezależnej komisji i badacza, PFS, DOR, OS i TTR.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ZAN.

Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w 8-punktowej skali NICE. Ocena badania została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Sponsorem badania była firma BeiGene (Beijing) Co., Ltd.

Poniżej przedstawiono uproszczony schemat badania BGB-3111-AU-003 (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Uproszczony schemat badania BGB-3111-AU-003



Obramowaniem linią przerywaną oraz kolorem fioletowym oznaczono populację pacjentów z opornym lub nawrotowym MZL, dla której przedstawiono charakterystykę oraz wyniki.

5.1.2. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań, opisujących skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

5.2. Badania dla komparatora

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 9 badań, w tym 6 badań eksperymentalnych oraz 3 badania z rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie odnaleziono żadnego badania eksperymentalnego dla komparatora złożonego, tj. zdefiniowanego w kryteriach włączenia SOC. Dostępne były jedynie badania dla pojedynczych schematów wchodzących w skład SOC. Z kolei wśród badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, 1 praca dotyczyła komparatora złożonego (SOC), natomiast pozostałe 2 prace – pojedynczych schematów postępowania. Poniżej przedstawiono skrócony zbiorczy opis charakterystyk odnalezionych badań, natomiast ocenę homogeniczności względem badan dla ocenianej interwencji zaprezentowano

w kolejnym podrozdziale (Rozdz. 5.3). Szczegółowe charakterystyki dla każdego z odnalezionych badań dostępne są w Aneksie w formie tabelarycznej (Rozdz. C.2).

5.2.1. Badania eksperymentalne

Sześć spośród odnalezionych badań zaprojektowano jako badania eksperymentalne, w tym 3 jako podwójnie zaślepienie, randomizowane badania fazy III (AUGMENT, CHRONOS-3, SELENE), a 2 kolejne jako – niezaślepienie, jednoramienne badania fazy II (PCYC-1121, ACE-LY-003). Jedno badanie fazy III (MAGNIFY) składało się z dwóch etapów – nierandomizowanego dla terapii inicjującej oraz randomizowanego dla terapii podtrzymującej (nie będącej przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy klinicznej). Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy. Czas trwania badań był różny w poszczególnych pracach, z medianą okresu obserwacji od 10,8 mies. (ACE-LY-003) do 84,0 mies. (SELENE) (Tabela 7). Wiarygodność badań nierandomizowanych oceniono na 7 pkt w 8-punktowej skali NICE. We wszystkich badaniach powodem obniżenia oceny był brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Ryzyko błędu systematycznego (RoB2 Cochrane Collaboration) było natomiast niskie we wszystkich badaniach randomizowanych (Tabela 7).

W zidentyfikowanych badaniach uczestniczyli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL o stanie sprawności ogólnej ECOG 0–2, przy czym w większości z nich, kryteria włączenia do badania obejmowały szerszą populację, tj. z chłoniakami nieziarniczymi, a pacjenci z MZL stanowili jedynie podgrupę. Wyjątek pod tym względem stanowiły badania PCYC-1121 i ACE-LY-003, które przeprowadzono wyłącznie wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL. Wszystkie odnalezione badania cechowały się ograniczoną liczebnością, tj. uczestniczyło w nich od 28 do 63 pacjentów, będących przedmiotem zainteresowania dla niniejszej analizy klinicznej

Nie zidentyfikowano badań dla komparatora złożonego (SOC), a ocenianie interwencji obejmowały pojedyncze schematy wchodzące w skład SOC w Polsce. Skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w monoterapii oceniono w dwóch badaniach (AUGMENT, CHRONOS-3), podobnie jak rytuksymabu z lenalidomidem (AUGMENT, MAGNIFY). Chemioimmunoterapię analizowano w badaniu SELENE (wybór badacza pomiędzy schematem R-CHOP a bendamustyną z rytuksymabem). Z kolei inne inhibitory BTK były przedmiotem oceny w badaniu ACE-LY-003 (akalabrutynib) oraz PCYC-1121 (ibrutynib). Szczegółowe informacje nt. dawkowania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.2).

5.2.2. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej

Trzy spośród odnalezionych prac przeprowadzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (██████, Epperla 2022, Lèvy 2022). Dane w badaniach Epperla 2022 i ██████ zbierano wieloośrodkowo odpowiednio w USA ████████████████████, natomiast francuskie badanie Lèvy 2022 zaprojektowano jako badanie jednośrodkowe. Ze względu na retrospektywny charakter, brak szczegółowych kryteriów kwalifikacji oraz inne ograniczenia w opisie metodyki, wiarygodność

powyższych prac oceniono jako umiarkowaną (4–5 pkt w 8-punktowej skali NICE). Mediana okresu obserwacji w badaniach wynosiła od 23 mies. do 8,1 lat (Tabela 10).



Badanie Lévy 2022 przeprowadzono w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym EMZL, u których w ramach pierwszej linii leczenia zastosowano rytuksymab w monoterapii lub skojarzeniu z chlorambucylem. W publikacji przedstawiono jednak informacje nt. kolejnej linii leczenia z wykorzystaniem rytuksymabu w skojarzeniu z bendamustyną lub chlorambucylem u 15 chorych po niepowodzeniu leczenia lub z nawrotem choroby po terapii inicjującej. Z kolei w pracy Epperla 2022 przedstawiono wyniki, opisujące skuteczność stosowania ibrutynibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u 119 pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL.

5.3. Ocena homogeniczności badań

5.3.1. Badania eksperymentalne

Populacja

Głównym ograniczeniem odnalezionych badań eksperymentalnych jest niska liczebność próby, co może wpływać na wiarygodność porównań. W badaniach AUGMENT, CHRONOS-3, SELENE,



MAGNIFY, ACE-LY-003 leczonych i analizowanych było około 30–40 pacjentów. Jedynie badanie PCYC-1121 dla ibrutynibu cechowało się liczebnością zbliżoną do badań dla zanubrutynibu, co sprzyja wiarygodności porównania.

Dodatkowymi ograniczeniami w zakresie homogeniczności badań eksperymentalnych są zidentyfikowane różnice w rozkładzie poszczególnych cech w analizowanych populacjach oraz liczne braki danych w tym zakresie, zwłaszcza w odniesieniu do odsetka pacjentów z opornością, zajęciem szpiku kostnego czy też chorobą pozawęzłową. W przypadku niektórych parametrów, jak np. obecność masywnej zmiany węzłowej (*bulky disease*), ocena homogeniczności nie była możliwa, ze względu na odmienne definicje przyjęte w poszczególnych badaniach. Na podstawie analizy homogeniczności (Tabela 6) stwierdzono następujące rozbieżności:

- U pacjentów leczonych rytuksymabem w badaniu AUGMENT, częściej występował pozawęzłowy podtyp MZL (EMZL: 50% vs 40%) oraz lepszy stan sprawności ogólnej (ECOG 0: 72% vs 52%) niż w badaniach dla zanubrutynibu. Ponadto w badaniu AUGMENT, niezależnie od rodzaju terapii, wyższy odsetek pacjentów otrzymał uprzednio tylko jedną linię leczenia (56–77% vs 44%). Jednocześnie 81–87% uczestników badania AUGMENT zastosowano wcześniej przeciwciała anti-CD20, co wpływa na homogenność porównania z zanubrutynibem, w których wszyscy pacjenci stosowali uprzednio przeciwciała anti-CD20 .
- W badaniu CHRONOS-3 dla rytuksymabu w monoterapii, odnotowano niższy odsetek pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż w badaniach dla zanubrutynibu (41% vs 65%) oraz wyższy dla stosowania uprzednio wyłącznie jednej linii leczenia (66% vs 44%).
- W przypadku badania MAGNIFY dla rytuksymabu z lenalidomidem, różnice wystąpiły w zakresie rozkładu podtypów MZL – ze znacząco niższym odsetkiem EMZL (26% vs 40%) i wyższym NMZL (51% vs 35%). Dodatkowo w pracy nie przedstawiono informacji nt. liczby wcześniejszych terapii, stąd nie można ocenić wpływu uprzedniego leczenia na wiarygodność wyników porównania.
- W pracy SELENE dla chemioimmunoterapii nie zamieszczono szczegółowej charakterystyki pacjentów z MZL, stąd ocena stopnia homogeniczności z badaniami dla zanubrutynibu była niemożliwa.
- W obrębie badań dla alternatywnych inhibitorów BTK, różnice w charakterystykach populacji dotyczyły przede wszystkim częstszej postaci EMZL (51% vs 40%) oraz zajęcia szpiku kostnego (33% vs 49%) w badaniu PCYC-1121 dla ibrutynibu, a także częstszej oporności na leczenie (44% vs 30%) i rzadszej terapii ≥ 3 liniami leczenia systemowego w przeszłości (12% vs 26%) w badaniu ACE-LY-003 dla akalabrutynibu.

Interwencja/Komparatory

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań eksperymentalnych w pełni opisujących standard postępowania w Polsce (Tabela 7). W opublikowanych pracach przedstawiono bowiem wyłącznie odrębne wyniki dla pojedynczych, wybranych schematów terapeutycznych (rytuksymab

w monoterapii, rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem, wybór badacza pomiędzy rytuksymabem z bendamustyną i R-CHOP, akalabrutynib, ibrutynib). Nie odnaleziono natomiast badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem lub cyklofosfamidem oraz R-COP. Jest to równoznaczne z istotnymi ograniczeniami w zakresie dostępności danych dla schematów terapeutycznych wchodzących w skład standardu postępowania, dla których nie opublikowano badań eksperymentalnych.

Punkty końcowe

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach zaprezentowano dane umożliwiające porównanie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Dodatkowo w poszczególnych badaniach dostępne były inne punkty końcowe związane ze skutecznością terapii, głównie przeżyciem wolnym od progresji i przeżyciem całkowitym oraz bezpieczeństwem (Tabela 8). Należy jednak zauważyć, iż pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu a badaniami dla komparatora występowały istotne różnice w zakresie definicji punktów końcowych (Aneks E, Tabela 77), w szczególności w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie. Jedynie w badaniach CHRONOS-3 dla rytuksymabu oraz ACE-LY-003 dla akalabrutynibu zastosowano tę samą skalę do oceny odpowiedzi na leczenie jak w badaniach dla zanubrutynibu, tj. skalę z Lugano z 2014 r. W pozostałych przypadkach wykorzystywano starsze skale, w tym IWG (*International Working Group*) z 1999 r. (MAGNIFY) i 2007 r. (AUGMENT, SELENE, PCYC-1121), co może wpływać na wyniki związane z uzyskiwaniem remisji oraz progresją choroby. Różnice zaobserwowano również w zakresie okresów obserwacji w poszczególnych badaniach, z medianą wynoszącą od 10,8 mies. do 8,1 lat. W szczególności w badaniu ACE-LY-003, mediana okresu obserwacji nie przekraczała 11 mies., co może być związane z ograniczeniami w dojrzałości danych i możliwości porównania z zanubrutynibem.

Tabela 6.
Porównanie charakterystyk populacji w badaniach dla zanubrutynibu oraz dla komparatorów (badania eksperymentalne)

Cecha populacji		Badanie eksperymentalne									
		MAGNOLIA	BGB-3111-AU-003	Analiza zbiorcza	AUGMENT		CHRONOS-3	MAGNIFY	SELENE	PCYC-1121	ACE-LY-003
		ZAN	ZAN	ZAN	RTX	RTX+LEN	RTX	RTX+LEN	RTX+BEND / R-CHOP	IBR	ACA
Liczba pacjentów R/R MZL		68	20	88	32	31	29	45	28	63	43
Wiek	Mediana (zakres)	70 (37–95)	70 (52–85)	70 (37–95)	66 (36–82)	68 (37–80)	63 (46–76)	68 (46–86)	bd	66 (30–92)	69 (42–84)
	≥65 lat (%)	60%	80%	65%	59%	68%	41%	58%	bd	57%	bd
Płeć (% mężczyzn)		53%	50%	52%	53%	45%	41%	56%	bd	41%	60%
Podtyp MZL (%)	EMZL	38%	45%	40%	50%	45%	38%	26%	bd	51%	44%
	NMZL	38%	25%	35%	31%	26%	41%	51%	bd	27%	30%
	SMZL	18%	30%	20%	19%	29%	21%	23%	bd	22%	26%
	Nieznany	6%	0%	5%	0%	0%	0%	0%	bd	0%	0%
ECOG (%)	0	57%	35%	52%	72%	55%	59%		bd	52%	53%
	1	35%	55%	40%	25%	42%	41%	bd	bd	40%	44%
	2	7%	10%	8%	3%	3%	0%			8%	2%
Choroba nawrotowa (%)		65%	75%	67%	100%	100%	100%	100%	100%	bd	44%
Choroba oporna (%)		32%	20%	30%						22%	44%
Uprzednia terapia anti-CD20 (%)		100%	95%	99%	81%	87%	100%	95%	100%	100%	98%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	Mediana (zakres)	2 (1–6)	2 (1–5)	2 (1–6)	bd	bd	bd	bd	bd	2 (1–9)	1 (1–4)
	1	46%	40%	44%	56%	77%	66%			37%	88%
	2	26%	40%	30%	44%	23%	21%	bd	bd	29%	
	≥3	28%	20%	26%			13%			35%	12%
Zajęcie szpiku kostnego (%)		43%	70%	49%	41%	57%	bd	bd	bd	33%	44%
Choroba pozawęzłowa (%)		78%	100%	83%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Kolorem czerwonym oznaczono różnice o ≥10% dla porównania w obrębie danej cechy badań dla zanubrutynibu (analiza zbiorcza i MAGNOLIA) oraz komparatorów.

Tabela 7.
Porównanie ogólnej metodyki badań i interwencji w badaniach dla zanubrutynibu oraz dla komparatorów (badania eksperymentalne)

Charakterystyka	Badania eksperymentalne								
	MAGNOLIA	BGB-3111-AU-003	AUGMENT		MAGNIFY	CHRONOS-3	SELENE	PCYC-1121	ACE-LY-003
Oceniania interwencja ^a	ZAN	ZAN	RTX	RTX + LEN	RTX + LEN	RTX	RTX+BEND lub R-CHOP	IBR	ACA
Typ badania	nRCT FII, OL	nRCT FII, OL	RCT FIII, DB		nRCT FIIIb, OL	RCT FIII, DB	RCT FIII, DB	nRCT FII, OL	nRCT FII, OL
Lokalizacja badania	31 ośrodków z 9 krajów	23 ośrodki z 6 krajów	155 ośrodków z 17 krajów		126 ośrodków z 3 krajów	186 ośrodków z 37 krajów	132 ośrodki z 19 krajów	25 ośrodków z 5 krajów	31 ośrodków z 3 krajów
Typy chłoniaka	R/R MZL	R/R MZL lub FL st. 1–3a	R/R MZL lub FL st. 1–3a		R/R MZL, FL lub MCL	R/R iNHL	R/R MZL lub FL	R/R MZL	R/R MZL
Liczba pacjentów z R/R MZL (NSk)	68 (66)	20 (20)	32 (32)	31(31)	45 (38)	29 (29)	28 (28)	63 (60)	43 (40)
ECOG	0–2	0–2	0–2		0–2	0–2	0–2	0–2	0–2
Poprzednia terapia	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 linia leczenia, w tym ≥1 anty-CD20, • brak ekspozycji na BTKi 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 linia leczenia, • brak ekspozycji na BTKi 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 linia leczenia CTH, CITH, lub ITH oraz leczenie z zastosowaniem ≥2 dawek RTX 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 linia leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 linia leczenia oparta na RTX lub anty-CD20 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 linia leczenia CITH zawierająca anty-CD20 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 linia leczenia, w tym ≥1 anty-CD20 (w monoterapii lub CITH) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 linia leczenia, w tym ≥1 anty-CD20 	
Najdłuższa dostępna mOB (zakres)	28,0 mies. (1,6–32,9)	35,2 mies. (8,3–52,9)	25,23 mies. (0,1–47,3)	28,93 mies. (2,3–51,3)	bd	30,1 mies. (IQR: 17,4–39,7)	84 mies. (bd)	33,1 mies. (1,4–44,6)	10,8 mies. (bd)
Najdłuższa mediana interwencji (zakres)	24,2 mies. (0,9–32,9)	32,1 mies. (4,5–58,6)	11,1 mies. (1,8–15,8)	11,1 mies. (0,1–13,9)	11,0 mies. (1,0–12,0)	10,8 mies. (4,8–17,0)	29,3 mies. (0,7–94,0)	11,6 mies. (0,2–44,6)	10 mies. (0,3–38,6)
Ocena wiarygodności	NICE: 7/8	NICE: 7/8	RoB2: niskie	RoB2: niskie	NICE: 7/8	RoB2: niskie	RoB2: niskie	NICE: 7/8	NICE: 7/8
Kryteria odpowiedzi na leczenie	Lugano 2014 [51]	Lugano 2014 [51]	IWG 2007 [52]	IWG 2007 [52]	IWG 1999 [53]	Lugano 2014 [51]	IWG 2007 [52]	IWG 2007 [52]	Lugano 2014 [51]

BTKi – inhibitor BTK; CITH – chemioimmunoterapia; CTH – chemioterapia; DB – badanie podwójnie zaślepienie (*double-blind*); F – faza badania klinicznego; FL – chłoniak grudkowy; iNHL – indolentny chłoniak nie-Hodgkina; ITH – immunoterapia; MCL – chłoniak z komórek płaszczka; mOB – mediana okresu obserwacji; NSk – liczba pacjentów z R/R MZL w analizie skuteczności; OL – badanie otwartej próby (*open-label*); QoL – jakość życia (*quality of life*); R/R MZL – nawrotowy / oporny chłoniak strefy brzeżnej.

a) W zestawieniu pominięto informacje o komparatorach, nie będących przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie klinicznej (CHRONOS-3 – rytuksymab Kopanlizyb; SELENE – ibrutynib+chemioimmunoterapia)

Tabela 8.

Zestawienie dostępności punktów końcowych w badaniach dla zanubrutynibu oraz w badaniach dla komparatorów (badania eksperymentalne)

Punkt końcowy	St.	MAGNO-LIA	BGB-3111-AU-003	AUGMENT		MAGNI-FY	CHRO-NOS-3	SELENE	PCYC-1121	ACE-LY-003
		ZAN	ZAN	RTX	RTX+LEN	RTX+LEN	RTX	RTX+BEND, R-CHOP	IBR	ACA
Skuteczność	PFS	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	OS	-	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓
	ORR	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	DOR	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	TTR	-	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓
	TTF	-	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
	TTNLT	-	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
	QoL	-	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
AE ogółem	TEAE	1-5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	TEAE	≥3	✓	✓	✓(a)	✓(b)	✓	✓(b)	✓	✓
	TEAE prow. do zaprzestania terapii		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓(c)	✓
	TEAE prow. do redukcji dawki leku		✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓
	SAE ogółem	1-5	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	SAE zw. z leczeniem		✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗
	Utrata z badania z powodu AE		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	AE prowadzące do zgonu		✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Bezpieczeństwo	Biegunka		✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
	Ból stawów		✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	Gorączka		✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	Kaszel		✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
	Neutropenia		✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
	Nudności		✓(d)	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
	Stłuczenie	1-5	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓
	Zakażenia g. d. oddechowych		✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	Zaparcie		✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	Wysypka		✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	Zmęczenie		✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
	Anemia		✗	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓
	Neutropenia	≥3	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
	Trombocytopenia		✗	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗
	Anemia		✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓
	Zakażenia		✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
	Krwotok		✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Neutropenia	1-5	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	
Trombocytopenia		✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	
Wtórne nowotwory		✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	
Anemia		✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	
Zakażenia	≥3	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	
Neutropenia		✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	

*Zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa, które występowały u ≥15% pacjentów w którymkolwiek badaniu.

a) Odsetek obliczony jako suma pacjentów z przynajmniej jednym TEAE 3-4. stopnia i pacjentów z przynajmniej jednym TEAE 5. stopnia (n=1, brak informacji nt. wystąpienia TEAE 3-4. stopnia u pacjenta);

b) Odsetek obliczony jako suma pacjentów z TEAE 3. (n=11), 4. (n=3) i 5. (n=0) stopnia (brak informacji nt. możliwości wystąpienia u tego samego pacjenta TEAE innego stopnia);

c) Wartość dla 1-4. stopnia TEAE;

d) Dane dostępne wyłącznie dla krótszego okresu obserwacji (mOB: 15,7 mies., cut-off: 18 stycznia 2021 r.).

5.3.2. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej

Populacja

Podobnie jak w przypadku badań eksperymentalnych, ocena homogeniczności badań była ograniczona dostępnością danych dotyczących charakterystyk pacjentów. Dwa spośród odnalezionych badań ([REDACTED], Epperla 2022) cechowały się stosunkowo dużą liczebnością, [REDACTED]–119 pacjentów, natomiast w badaniu Lèvy 2022 poddano analizie zaledwie 15 chorych. Dodatkowo w badaniu Lèvy 2022 nie zamieszczono szczegółowej charakterystyki pacjentów będących przedmiotem analizy, stąd stopień homogeniczności z badaniami dla zanubrutynibu pozostaje niejasny. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w badaniu Epperla 2022 nie zidentyfikowano znaczących odchyleń w stosunku do zanubrutynibu w obrębie zaraportowanych danych, poza odsetkiem pacjentów w stanie sprawności ogólnej ECOG 0. Różnica ta może jednak wynikać z braku dostępnych danych dla sprawności ogólnej u 17% chorych, uczestniczących w tym badaniu (Tabela 9).

Interwencja/Komparatory

[REDACTED]

W pozostałych badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej ocenie podlegały wyłącznie pojedyncze

2 [REDACTED]

schematy terapeutyczne, tj. w badaniu Lèvy 2022 – rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną lub chlorambucylem, a w badaniu Epperla 2022 – ibrutynib (Tabela 10).

Punkty końcowe

We wszystkich odnalezionych badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej ocenie podlegała odpowiedź na leczenie, a dodatkowo w badaniu █████ i Epperla 2022 dostępne były dane odnoszące się do PFS i OS. W żadnym z badań obserwacyjnych nie zaraportowano danych umożliwiających porównawczą ocenę profilu bezpieczeństwa z zanubrutynibem. Ograniczeniem zestawień w zakresie skuteczności są jednak rozbieżności w ramach użytych skal do oceny odpowiedzi na leczenie i progresji. W badaniach █████ oraz Epperla 2022 nie przedstawiono informacji nt. użytych kryteriów, można jednak przypuszczać, że kryteria stosowane w badaniach były zgodne z aktualną praktyką kliniczną w okresie zbierania danych. Z kolei w badaniu Lèvy 2022 zastosowano kryteria GELA (Tabela 11).

Tabela 9.
Porównanie charakterystyk populacji w badaniach dla zanubrutynibu oraz dla komparatorów (badania z rzeczywistej praktyki klinicznej)

Badanie Interwencja	Badania eksperymentalne			Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej				
	MAGNOLIA	BGB-3111-AU-003	Analiza zbiorcza	████	████	Lèvy 2022	Epperla 2022	
	ZAN	ZAN	ZAN	████	████	RTX+CLB, RTX+BEND	IBR	
Liczba pacjentów R/R MZL	68 (66)	20	88	████	████	15	119	
Wiek	Mediana (zakres)	70 (37–95)	70 (52–85)	70 (37–95)	████	████	bd	68 (27–91)
	≥65 lat (%)	60%	80%	65%	████	████	bd	bd
Płeć (% mężczyzn)	53%	50%	52%	████	████	bd	46%	
Podtyp MZL (%)	EMZL	38%	45%	40%			100%	34%
	NMZL	38%	25%	35%	████	████	0%	42%
	SMZL	18%	30%	20%			0%	24%
	Nieznany	6%	0%	5%			0%	0%
ECOG (%)	0	57%	35%	52%				39%
	1	35%	55%	40%	████	████	bd	39%
	2	7%	10%	8%				5% ^c
Choroba nawrotowa (%)	65%	75%	67%	████	████	100%	bd	
Choroba oporna (%)	32%	20%	30%	████	████		25% ^b	
Uprzednia terapia anti-CD20 (%)	100%	95%	99%	████	████	100%	bd	
Liczba przebytych linii leczenia (%)	Mediana (zakres)	2 (1–6)	2 (1–5)	2 (1–6)	████	████	bd	bd
	1	46%	40%	44%	████	████		
	2	26%	40%	30%	████	████	bd	bd
	≥3	28%	20%	26%	████	████		
Zajęcie szpiku kostnego (%)	43%	70%	49%	████	████	bd	56%	

Badanie Interwencja	Badania eksperymentalne			Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej			
	MAGNOLIA	BGB-3111-AU-003	Analiza zbiorcza			Lévy 2022	Epperla 2022
	ZAN	ZAN	ZAN			RTX+CLB, RTX+BEND	IBR
Choroba pozawęzłowa (%)	78%	100%	83%			bd	bd

Kolorem czerwonym oznaczono różnice o $\geq 10\%$ dla porównania w obrębie danej cechy badań dla zanubrutynibu (analiza zbiorcza i MAGNOLIA) oraz komparatorów.

b) Raportowano chorobę pierwotnie oporną.

c) Raportowano stopień sprawności ≥ 2 ECOG, dodatkowo dla 17% pacjentów brak danych.

Tabela 10.

Porównanie ogólnej metodyki badań i interwencji w badaniach dla zanubrutynibu oraz dla komparatorów (badania z rzeczywistej praktyki klinicznej)

Cecha	Badania eksperymentalne		Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej		
	MAGNOLIA	BGB-3111-AU-003		Lévy 2022	Epperla 2022
Oceniana interwencja	ZAN	ZAN		RTX+CLB, RTX+BEND	IBR
Typ badania	nRCT FII, OL	nRCT FII, OL		Retrospektywne, obserwacyjne, RWD	Retrospektywne, kohortowe, RWD
Lokalizacja badania	31 ośrodków z 9 krajów	23 ośrodki z 6 krajów		1 ośrodek (Francja)	25 ośrodków (US)
Podtypy chłoniaka	R/R MZL	R/R MZL lub FL st. 1–3a		MZL (EMZL)	R/R MZL
Liczba pacjentów z R/R MZL (NSk)	68 (66)	20		15	119
ECOG	0–2	0–2		bd	bd
Poprzednia terapia	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 linia leczenia, w tym ≥ 1 anty-CD20, brak ekspozycji na BTKi 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 linia leczenia, brak ekspozycji na BTKi 		<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 linia leczenia anty-CD20 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 linia leczenia systemowego
Najdłuższa dostępna mOB (zakres)	28,0 mies. (1,6–32,9)	35,2 mies. (8,3–52,9)		5,8 roku (3,3–9,7)	23 mies. (1–75)
Najdłuższa mediana interwencji (zakres)	24,2 mies. (0,9–32,9)	32,1 mies. (4,5–58,6)		bd	bd
Ocena wiarygodności	NICE: 7/8	NICE: 7/8		NICE: 4/8	NICE: 5/8
Kryteria odpowiedzi na leczenie	Lugano 2014 [51]	Lugano 2014 [51]		GELA [55]	bd

BTKi – inhibitor BTK; F – faza badania klinicznego; FL – chłoniak grudkowy; mOB – mediana okresu obserwacji; NSk – liczba pacjentów z R/R MZL w analizie skuteczności; OL – badanie otwartej próby (*open-label*); QoL – jakość życia (*quality of life*); R/R MZL – nawrotowy lub oporny chłoniak strefy brzeżnej.

Tabela 11.
Zestawienie dostępności punktów końcowych w badaniach dla zanubrutynibu oraz w badaniach dla komparatorów (badania z rzeczywistej praktyki klinicznej)

Punkt końcowy	MAGNOLIA	BGB-3111-AU-003		Lèvy 2022	Epperla 2022
	ZAN	ZAN		RTX+CLB, RTX+BEND	IBR
PFS	✓	✓	■	×	✓
OS	✓	✓	■	×	✓
ORR	✓	✓	■	✓	✓
DOR	✓	✓	■	×	×
TTR	✓	✓	■	×	×
TTF	✓	×	■	×	×
TTNLT	✓	×	■	×	×
QoL	✓	×	■	×	×
Bezpieczeństwo	✓	✓	■	×	×

5.3.3. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że **wiarygodność porównania w oparciu o zestawienie jakościowe jest istotnie ograniczona, z uwagi na znaczące różnice w zakresie charakterystyk populacji pomiędzy badaniami dla ocenianej interwencji i komparatora.** W związku z powyższym, w pierwszej kolejności wnioskowanie w niniejszej analizie klinicznej powinno być oparte o wyniki porównania pośredniego metodą MAIC, pozwalającego zmniejszyć niejednorodność populacji pomiędzy badaniami. **Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania należy tym samym traktować uzupełniająco, jako możliwe do przeprowadzenia ze względu na dostępność danych, lecz obarczone licznymi ograniczeniami, mogącymi wpływać na wnioskowanie.** W związku z powyższym wyniki zestawienia jakościowego zamieszczono poglądowo w Aneksie (Rozdz. D.2).

Wśród odnalezionych w toku przeglądu systematycznego oraz dostarczonych przez Zamawiającego porównań pośrednich z dostosowaniem populacji, możliwa była analiza porównawcza dla zanubrutynibu z rytuksymabem (CHRONOS-3, AUGMENT), ibrutynibem (PCYC-1121) oraz standardem postępowania, w tym [REDACTED].

[REDACTED] Dodatkowo, ze względu na ograniczenia związane z homogenicznością populacji, zwłaszcza w zakresie uprzedniego leczenia przeciwciałami anti-CD0, porównanie w oparciu o badanie AUGMENT należy traktować jako porównanie o charakterze eksploracyjnym.

Podsumowując, wnioskowanie w ramach niniejszej odbędzie się w oparciu o porównanie pośrednie metodą MAIC na [REDACTED].

██████████ Pozostałe przedstawione w niniejszej analizie porównania metodą MAIC (rytuksymab w monoterapii, ibrutynib) oraz zestawienia naiwne należy traktować wyłącznie uzupełniająco, ze względu na wysoką heterogeniczność badań.

6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji

6.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 wskazują, że w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji mediany PFS nie zostały osiągnięte (Tabela 12, Wykres 1, Wykres 2). W podgrupach wyróżnionych ze względu na podtyp MZL, w badaniu MAGNOLIA nie osiągnięto mediany PFS u chorych z MALT oraz NMZL. Wśród pacjentów z SMZL mediana PFS została osiągnięta jedynie w ramach oceny niezależnej komisji z zastosowaniem tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i wynosiła 27,5 mies. (Rozdz. D.1, Tabela 58).

W 36. miesiącu leczenia, estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) i/lub CT wynosił 72% w populacji badania BGB-3111-AU-003, a w 24. miesiącu w populacji badania MAGNOLIA odsetek ten wynosił niemal 71% (Tabela 13). Wśród poszczególnych podtypów MZL, najwyższy estymowany odsetek pacjentów bez progresji w 24 mies. w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT odnotowano dla MALT (77%), a najniższy dla SMZL (64%) (Rozdz. D.1, Tabela 59).

Tabela 12.

Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	mOB	N	Mediana [95% CI]	Ref.
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT						
PFS	BGB-3111-AU-003	02.10.2020	35,24 mies.	20	NE [20,3; NE]	[16]
	MAGNOLIA	04.05.2022	28,04 mies.	66	NE [27,56; NE]	[7]
		18.01.2021	15,7 mies.		NE [NE; NE]	[16]
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT						
PFS	MAGNOLIA	████████	████████	█	████████	█
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT						
PFS	MAGNOLIA	████████	████████	█	████████	█

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

Tabela 13.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	% [95% CI] ^a	Ref.
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT					
PFS	BGB-3111-AU-003	02.10.2020	6 mies.	90,0 [65,6; 97,4]	[16]
			12 mies.	84,0 [57,9; 94,6]	[16]

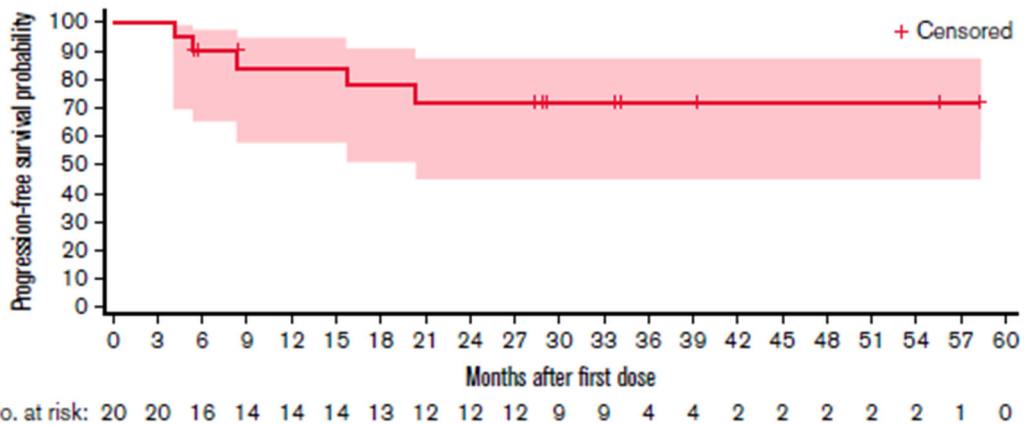
Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	% [95% CI] ^a	Ref.
			15 mies.	84,0 [57,9; 94,6]	[16]
			18 mies.	78,0 [51,2; 91,2]	[16]
			24 mies.	72,0 [45,0; 87,4]	[16]
			30 mies.	72,0 [45,0; 87,4]	[16]
			36 mies.	72,0 [45,0; 87,4]	[16]
			██████	██████████	██
			6 mies.	82,7 [70,96; 90,05]	[16]
			██████	██████████	██
			12 mies.	82,7 [70,96; 90,05]	[16]
		04.05.2022	15 mies.	82,7 [70,96; 90,05]	[16]
			18 mies.	73,0 [59,55; 82,62]	[16]
			24 mies.	70,9 [57,20; 80,95]	[16]
	MAGNOLIA		30 mies.	NE [NE; NE]	[16]
			36 mies.	NE [NE; NE]	[16]
			6 mies.	84,4 [72,95; 91,30]	[16]
			12 mies.	82,5 [70,55; 89,93]	[16]
			15 mies.	82,5 [70,55; 89,93]	[16]
		18.01.2021	18 mies.	NE [NE; NE]	[16]
			24 mies.	NE [NE; NE]	[16]
			30 mies.	NE [NE; NE]	[16]
			36 mies.	NE [NE; NE]	[16]
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT					
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
PFS	MAGNOLIA	04.05.2022	██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT					
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
PFS	MAGNOLIA	04.05.2022	██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██
			██████	██████████	██

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

a) Wartości estymowane.

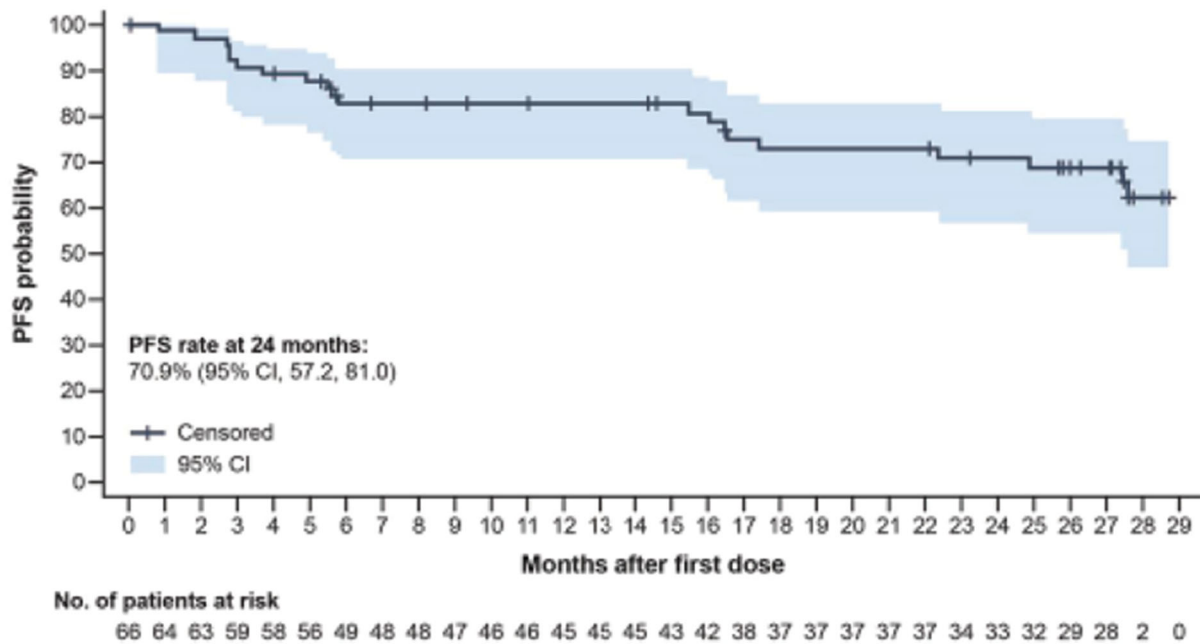
Wykres 1.

Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT



Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT



6.2. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Dane z badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 wskazują, że w wyniku leczenia ZAN, u większości chorych uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (68–80%) (Tabela 14). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w ramach analiz w podgrupach (Wykres 3, Wykres 4) oraz dla poszczególnych podtypów MZL (Rozdz. D.1.2, Tabela 60).

Czas do uzyskania odpowiedzi w obydwu badaniach nie przekraczał 3 mies., niezależnie od badania oraz rodzaju oceny (Tabela 15), natomiast mediana DOR nie została osiągnięta w żadnym

z analizowanych badań (Tabela 15, Wykres 5, Wykres 6). Nie stwierdzono różnic w zakresie median TTR i DOR w odniesieniu do poszczególnych podtypów MZL (Rozdz. D.1.2, Tabela 61).

Estymowany odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT wynosił niemal 72% w 36. mies. w badaniu BGB-3111-AU-003 i 73% w 24 mies. w badaniu MAGNOLIA (Tabela 16). Odsetki pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie w poszczególnych podtypach MZL przedstawiono w Aneksie (Rozdz. D.1.2, Tabela 62).

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	mOB	n/N (%)	Ref.			
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT								
ORR	BGB-3111-AU-003	02.10.2020	35,24 mies.	16/20 (80)	[13]			
CR				4/20 (20)	[13]			
PR				12/20 (60)	[13]			
SDi				2/20 (10)	[13]			
PD				1/20 (5)	[13]			
NE				1/20 (5) ^a	[13]			
non-PD				0/20 (0)	[13]			
Wycofanie przed pierwszą oceną							0/20 (0)	[13]
ORR	MAGNOLIA	04.05.2022	28,04 mies.	45/66 (68)	[16]			
CR				17/66 (26)	[16]			
PR				28/66 (42)	[16]			
SDi				████████	██			
PD ^c				████████	██			
non-PD				████████	██			
Wycofanie przed pierwszą oceną							████████	██
ORR				Analiza zbiorcza*	02.10.2020 / 04.05.2022	35,24 mies./ 28,04 mies.	45/66 (68)	[19]
CR	17/66 (26)	[19]						
PR	28/66 (42)	[19]						
SDi	13/66 (20)	[19]						
PD ^c	6/66 (9)	[19]						
NE	0/66 (0)	[16]						
non-PD	1/66 (2) ^b	[19]						
Wycofanie przed pierwszą oceną							1/66 (2)	[19]
ORR	Analiza zbiorcza*	02.10.2020 / 04.05.2022	35,24 mies./ 28,04 mies.	61/86 (71)	[13, 16]			
CR				21/86 (24)	[13, 16]			
PR				40/86 (47)	[13, 16]			
SDi				████████	████████			
PD ^c				████████	████████			
NE				1/86 (1)	[13]			
non-PD				████████	████████			
Wycofanie przed pierwszą oceną							████████	████████

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	mOB	n/N (%)	Ref.
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT					
ORR				████████	██
CR				████████	██
PR	MAGNOLIA	04.05.2022	28,04 mies.	████████	██
SDi				████████	██
PD ^c				████████	██
Wycofanie przed pierwszą oceną				████████	██
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT					
ORR				████████	██
CR				████████	██
PR	MAGNOLIA	04.05.2022	28,04 mies.	████████	██
SDi				████████	██
PD ^c				████████	██
Wycofanie przed pierwszą oceną				████████	██

CR – odpowiedź całkowita (*complete response*); ND – brak danych; non-PD – brak progresji choroby (*non-progressive disease*); PD – progresja choroby (*progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (*partial response*); SDi – choroba stabilna (*stable disease*).

*Obliczenia własne.

a) W przypadku 1 pacjenta choroba była niemierzalna (obecna jedynie splenomegalia) – z tego względu uznano, że odpowiedź na leczenie jest niemożliwa do oszacowania.

b) W przypadku 1 pacjenta nie przeprowadzono oceny z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej w 3. cyklu wobec czego uznano jego odpowiedź na leczenie jako brak progresji choroby (wynik tomografii komputerowej przeprowadzonej w 3. cyklu wskazał na SDi).

c) Raportowano chorobę progresywną lub nawrotową.

Tabela 15.

Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	mOB	N	Mediana (mies.) [95% CI]	Ref.
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT						
TTR	BGB-3111-AU-003	02.10.2020	35,24 mies.	16	2,8 (2,6–23,1) ^a	[13]
DOR					NE [8,4; NE]	[16]
TTR				██	████████	██
TTCR		04.05.2022	28,04 mies.	██	████████	██
DOR	MAGNOLIA			██	████████	██
TTR				45	2,79 (1,7–11,1) ^a	[16]
TTCR		18.01.2021	15,7 mies.	17	2,86 (2,6–16,9) ^a	[16]
DOR				45	NE [NE; NE]	[16]
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT						
TTR				██	████████	██
TTCR	MAGNOLIA	04.05.2022	28,04 mies.	██	████████	██
DOR				██	████████	██
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT						
TTR				██	████████	██
TTCR	MAGNOLIA	04.05.2022	28,04 mies.	██	████████	██
DOR				██	████████	██

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); TTCR – czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi (*time to complete response*).

a) Mediana (zakres).

Tabela 16.

Estymowane prawdopodobieństwo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	% [95% CI] ^a	Ref.		
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT							
DOR	BGB-3111-AU-003	02.10.2020	6 mies.	87,5 [58,6; 96,7]	[16]		
			9 mies.	79,5 [48,6; 93,0]	[16]		
			12 mies.	71,6 [40,3; 88,4]	[16]		
			15 mies.	71,6 [40,3; 88,4]	[16]		
			18 mies.	71,6 [40,3; 88,4]	[16]		
			24 mies.	71,6 [40,3; 88,4]	[16]		
			30 mies.	71,6 [40,3; 88,4]	[16]		
			36 mies.	71,6 [40,3; 88,4]	[16]		
			3 mies.	93,3 [80,74; 97,80]	[16]		
			6 mies.	93,3 [80,74; 97,80]	[16]		
			9 mies.	93,3 [80,74; 97,80]	[16]		
			12 mies.	93,3 [80,74; 97,80]	[16]		
	15 mies.	83,5 [68,43; 91,79]	[16]				
	18 mies.	83,5 [68,43; 91,79]	[16]				
	24 mies.	72,9 [54,42; 84,90]	[16]				
	30 mies.	NE [NE; NE]	[16]				
	36 mies.	NE [NE; NE]	[16]				
	MAGNOLIA	18.01.2021	6 mies.	93,0 [79,8; 97,7]	[16]		
			9 mies.	93,0 [79,8; 97,7]	[16]		
			12 mies.	93,0 [79,8; 97,7]	[16]		
			15 mies.	NE [NE; NE]	[16]		
			18 mies.	NE [NE; NE]	[16]		
			24 mies.	NE [NE; NE]	[16]		
			30 mies.	NE [NE; NE]	[16]		
36 mies.			NE [NE; NE]	[16]			
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT							
DOR			MAGNOLIA	04.05.2022	██████	██████████	██
					██████	██████████	██
					██████	██████████	██
	██████	██████████			██		
	██████	██████████			██		
	██████	██████████			██		
	██████	██████████			██		
	██████	██████████			██		
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT							
DOR	MAGNOLIA	04.05.2022	██████	██████████	██		
			██████	██████████	██		
			██████	██████████	██		
			██████	██████████	██		
			██████	██████████	██		
			██████	██████████	██		

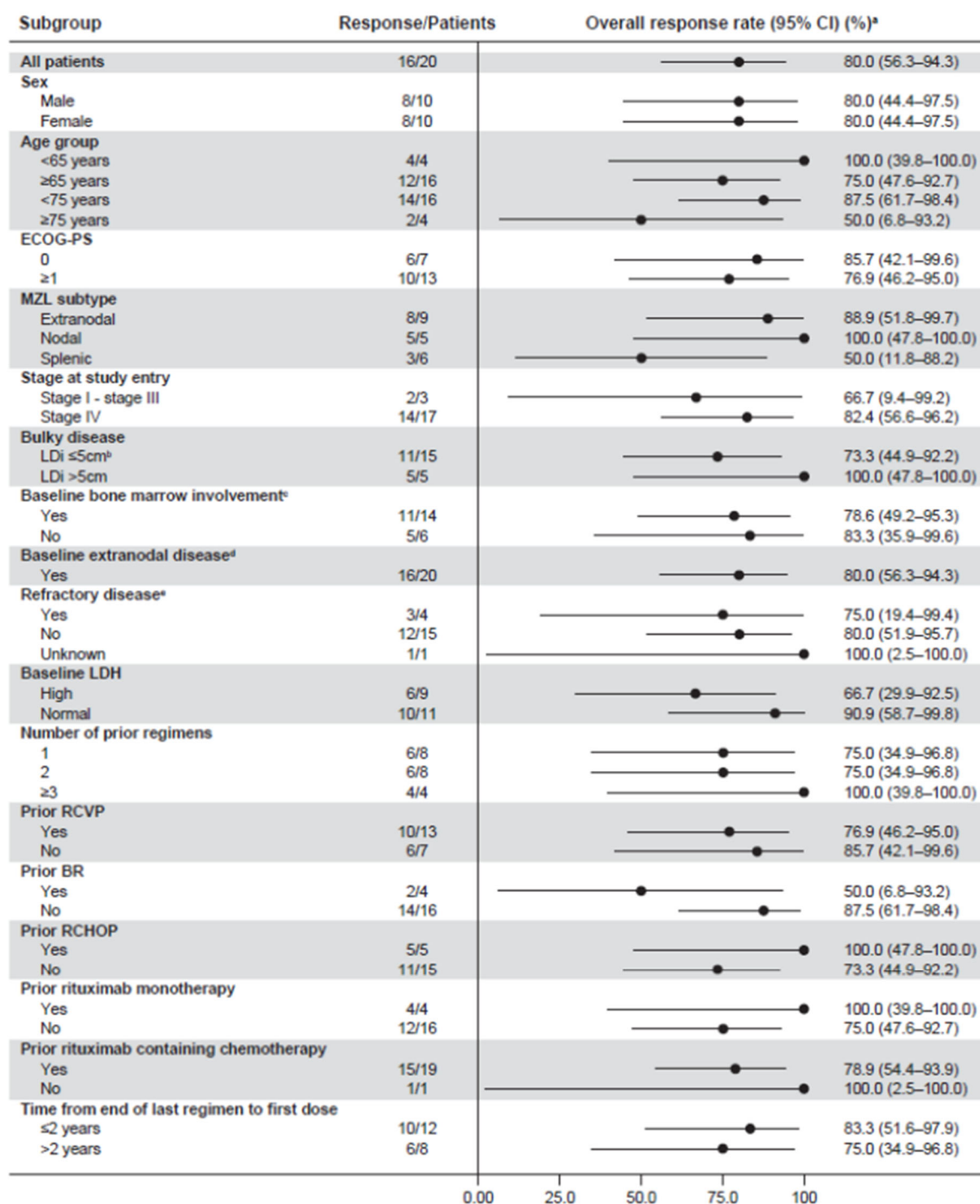
Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	% [95% CI] ^a	Ref.

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

a) Wartości estymowane.

Wykres 3.

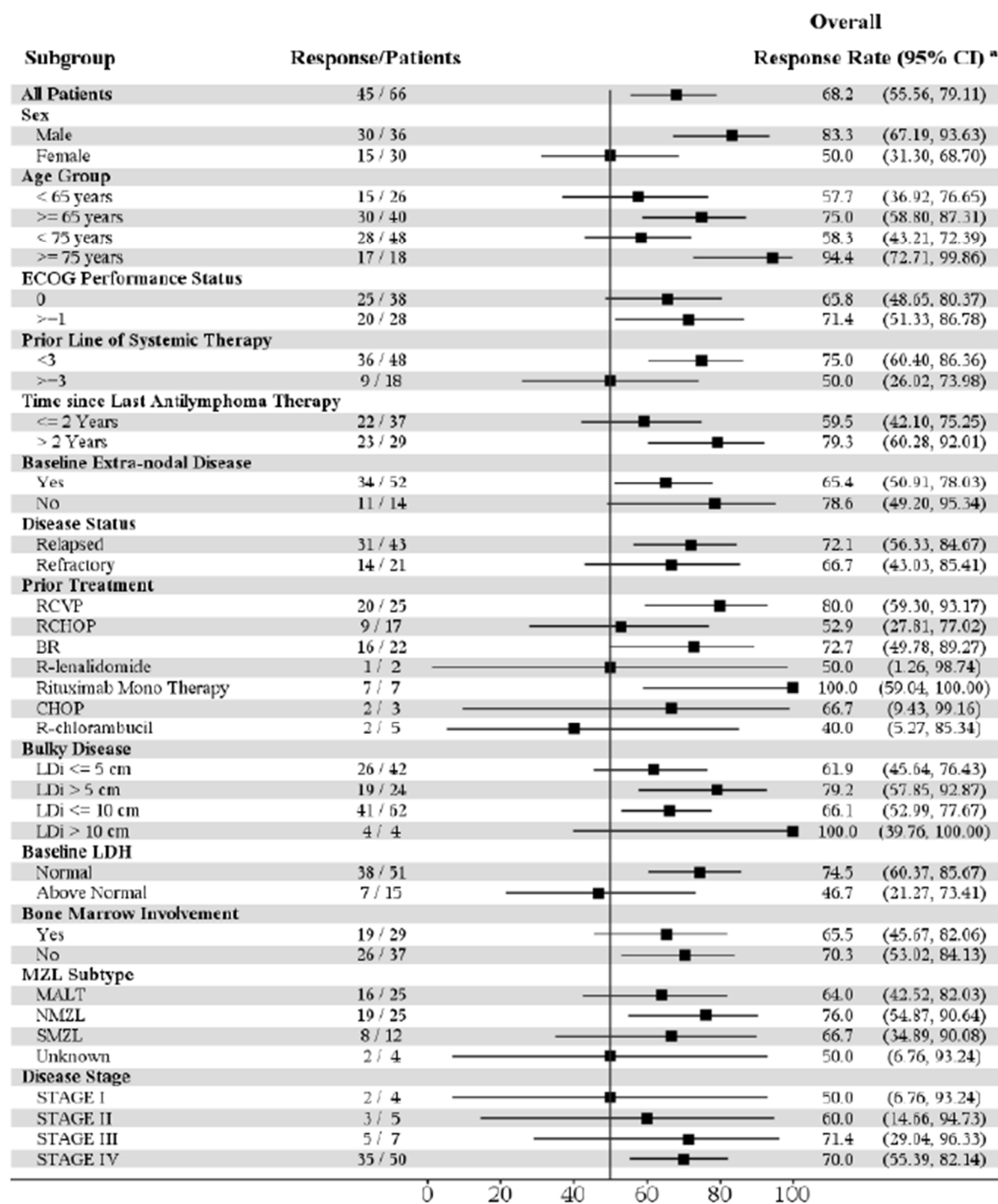
Odpowiedź na leczenie w podgrupach w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT



mOB: 35,24 mies., cut-off: 02.10.2020. Źródło grafiki: Phillips 2022.

Wykres 4.

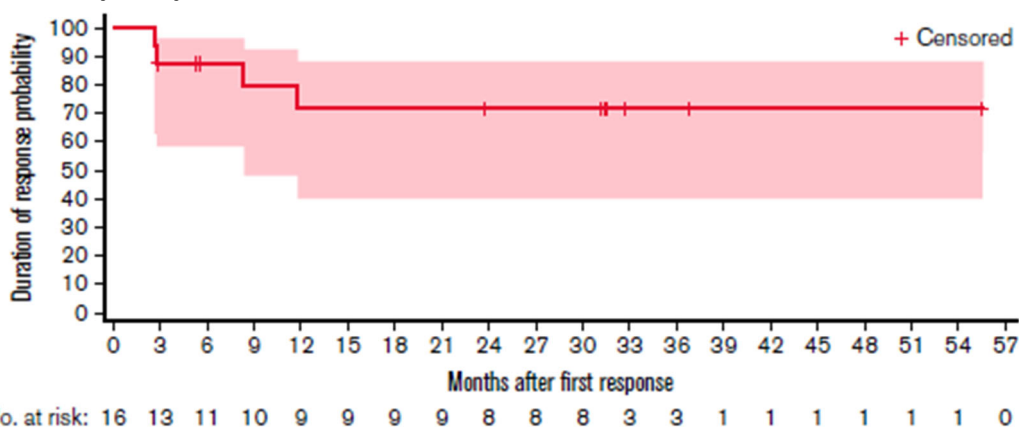
Odpowiedź na leczenie w podgrupach w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT



mOB: 28,04 mies., cut-off: 04.05.2022. Źródło grafiki: EMA 2022.

Wykres 5.

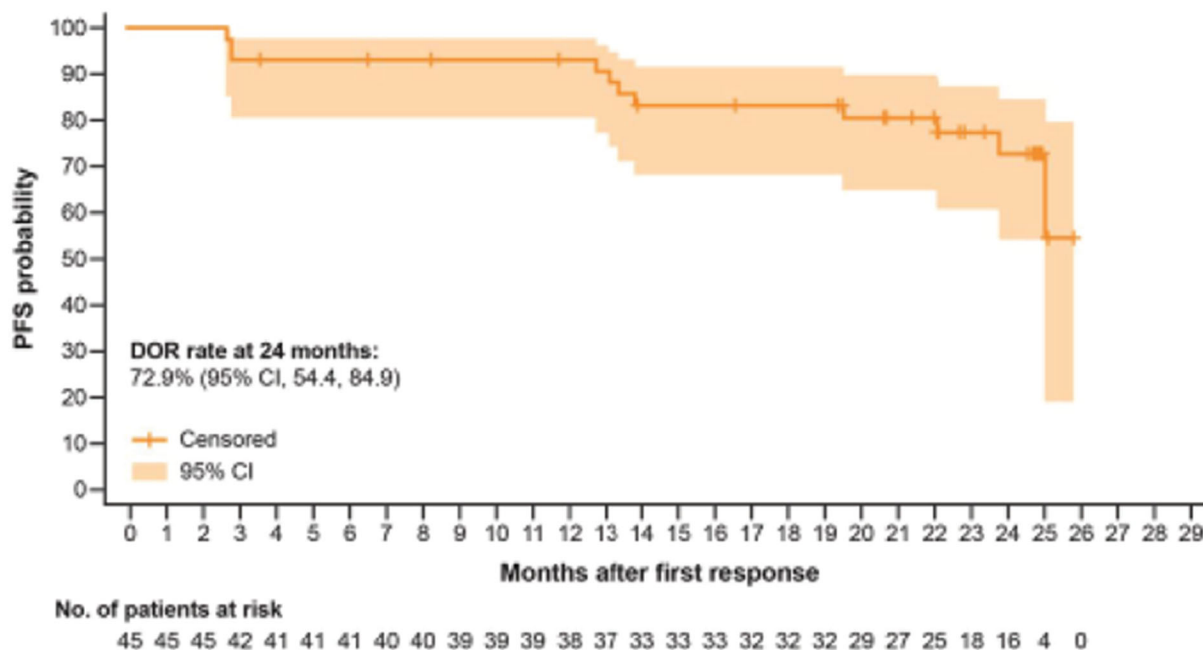
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT



mOB: 35,24 mies., cut-off: 02.10.2020. Źródło grafiki: Phillips 2022.

Wykres 6.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT



mOB: 28,04 mies., cut-off: 04.05.2022. Źródło grafiki: Opat 2023a.

6.3. Czas do niepowodzenia terapii (TTF)

Medianę czasu do niepowodzenia terapii (TTF) w badaniu MAGNOLIA oszacowano na blisko [REDACTED]). Odsetek pacjentów wolnych od niepowodzenia leczenia [REDACTED] (Tabela 18).

Tabela 17.
Czas do niepowodzenia terapii w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA

Punkt końcowy	Cut-off	mOB	N	Mediana (mies.) [95% CI]	Ref.
TTF	04.05.2022	██████████	█	██████████	█

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

Tabela 18.
Odsetek pacjentów wolnych od niepowodzenia terapii w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA

Punkt końcowy	Cut-off	mOB	Czas od rozpoczęcia terapii	Mediana (mies.) [95% CI]	Ref.
TTF	04.05.2022	██████████	██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

6.4. Czas do następnej linii terapii ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT)

Mediana czasu do rozpoczęcia następnej linii terapii ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT) w badaniu MAGNOLIA nie została osiągnięta w ramach najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (Tabela 19). Szacowany odsetek pacjentów wolnych od kolejnej linii leczenia w ██████████ (Tabela 20).

Tabela 19.
Czas do następnej linii terapii ukierunkowanej na chłoniak w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA

Punkt końcowy	Cut-off	mOB	N	Mediana (mies.) [95% CI]	Ref.
TTNLT	04.05.2022	██████████	█	██████████	█

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

Tabela 20.
Odsetek pacjentów wolnych od rozpoczynania następnej linii terapii ukierunkowanej na chłoniak w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA

Punkt końcowy	Cut-off	mOB	Czas od rozpoczęcia terapii	Mediana (mies.) [95% CI]	Ref.
TTNLT	04.05.2022	██████████	██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█
			██████████	██████████	█

Punkt końcowy	Cut-off	mOB	Czas od rozpoczęcia terapii	Mediana (mies.) [95% CI]	Ref.
			██████	██████	██
			██████	██████	██
			██████	██████	██
			██████	██████	██

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

6.5. Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z danymi dla najdłuższych okresów obserwacji badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w populacji ogólnej z MZL (Tabela 21), jak i poszczególnych podgrupach wyróżnionych ze względu na podtyp MZL (Rozdz. D.1.3, Tabela 63).

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w badaniu BGB-3111-AU-003 w 36. mies. wynosiło 84%, a w badaniu MAGNOLIA w 30. mies.– 81% (Tabela 22, Wykres 7). Dla poszczególnych podtypów MZL, najwyższe odsetki 30-mies. odnotowano dla SMZL (92%), natomiast dla MALT i NMZL były one nieco niższe (78% i 80%) (Rozdz. D.1.3, Tabela 64).

Tabela 21.
Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

Punkt końcowy	Cut-off	mOB	N	Mediana [95% CI]	Ref.
BGB-3111-AU-003					
OS	02.10.2020	35,24 mies.	20	NE [NE; NE]	[16]
MAGNOLIA					
OS	04.05.2022	28,04 mies.	66	NE [NE; NE]	[16]
	18.01.2021	15,7 mies.		NE [NE; NE]	[19]

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

Tabela 22.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

Punkt końcowy	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	% [95% CI] ^a	Ref.
BGB-3111-AU-003				
OS	02.10.2020	6 mies.	100,0 [NE; NE]	[16]
		9 mies.	100,0 [NE; NE]	[16]
		12 mies.	100,0 [NE; NE]	[16]
		15 mies.	100,0 [NE; NE]	[16]
		18 mies.	100,0 [NE; NE]	[16]
		24 mies.	83,9 [57,9; 94,5]	[16]
		30 mies.	83,9 [57,9; 94,5]	[16]
		36 mies.	83,9 [57,9; 94,5]	[16]
MAGNOLIA				
OS	04.05.2022	3 mies.	98,5 [89,58; 99,78]	[16]
		6 mies.	96,9 [88,25; 99,22]	[16]
		9 mies.	96,9 [88,25; 99,22]	[16]

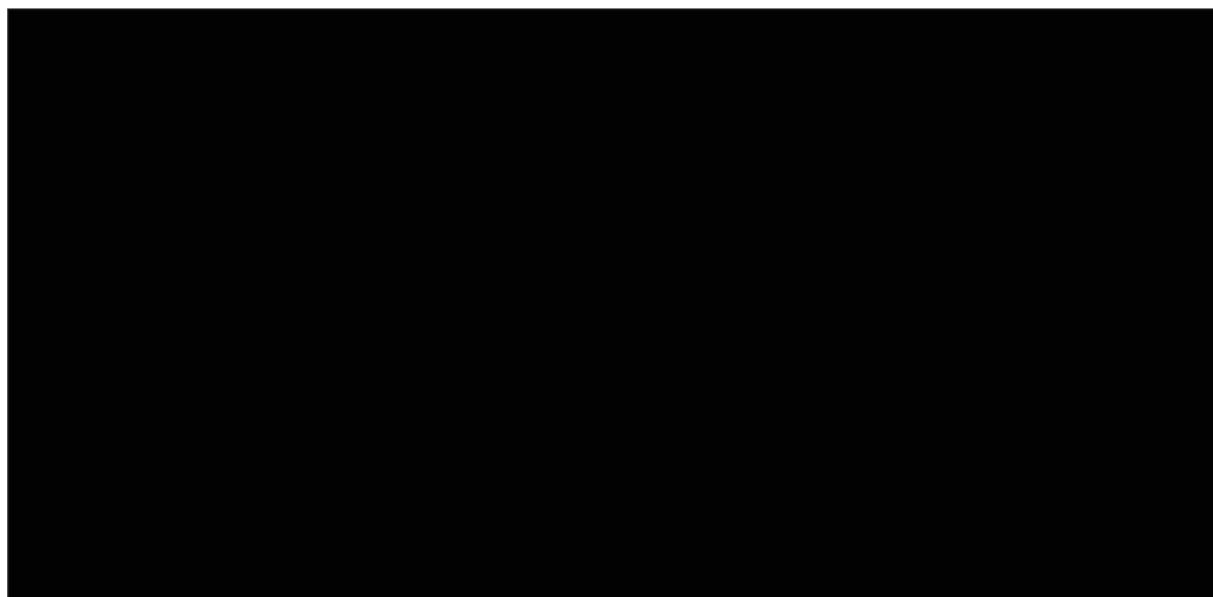
Punkt końcowy	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	% [95% CI] ^a	Ref.
		12 mies.	95,4 [86,30; 98,48]	[16]
		15 mies.	93,8 [84,31; 97,63]	[16]
		18 mies.	87,5 [76,58; 93,55]	[16]
		24 mies.	85,9 [74,69; 92,42]	[16]
		30 mies.	80,6 [68,26; 88,50]	[16]
		██████	██████	██
	18.01.2021	6 mies.	96,9 [88,3; 99,2]	[16]
		9 mies.	96,9 [88,3; 99,2]	[16]
		12 mies.	95,3 [86,0; 98,4]	[16]
		15 mies.	92,9 [81,9; 97,3]	[16]
		18 mies.	84,8 [67,1; 93,5]	[16]
		24 mies.	NE [NE; NE]	[16]
		30 mies.	NE [NE; NE]	[16]
		36 mies.	NE [NE; NE]	[16]

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

a) Wartości estymowane.

Wykres 7.

Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA



mOB: 28,04 mies., cut-off: 04.05.2022. Źródło grafiki: CSR 2022.

6.6. Jakość życia

W populacji z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA stwierdzono istotną statystycznie poprawę ogólnej jakości życia związanej ze stanem zdrowia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych we wszystkich cyklach leczenia, za wyjątkiem 9. i 30. (Tabela 23). W przypadku własnej oceny stanu zdrowia w oparciu o skalę wzrokowo-analogową kwestionariusza EQ-5D-5L odnotowano poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych w 24. cyklu leczenia (Tabela 24).

Tabela 23.

Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA

Domena	Cykl	N	Średnia (SD)	Średnia [95% CI] ^a	Ref.
Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia	3	58	7,47 (19,54)	7,47 [2,29; 12,65]	[32]
	6	49	7,82 (15,81)	7,82 [3,23; 12,41]	[32]
	9	48	5,38 (20,08)	5,38 [-0,51; 11,27]	[32]
	12	42	7,14 (17,32)	7,14 [1,68; 12,60]	[32]
	18	32	10,68 (18,48)	10,68 [3,91; 17,45]	[32]
	24	35	9,29 (19,26)	9,29 [2,58; 16,00]	[32]
	30	28	6,25 (20,49)	6,25 [-1,84; 14,34]	[32]

Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 mieszczą się przedziale 0-100 punktów. Dodatnia zmiana względem wartości wyjściowej oznacza poprawę jakości życia.

a) Obliczenia własne. Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie zmianę względem wartości wyjściowych.

Tabela 24.

Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA

Domena	Cykl	N	Średnia (SD)	Średnia [95% CI] ^a	Ref.
Własna ocena zdrowia (skala wzrokowo-analogowa)	3	57	1,0 (18,18)	1,0 [-3,87; 5,87]	[32]
	6	50	2,2 (15,78)	2,2 [-2,23; 6,73]	[32]
	9	47	0,2 (16,28)	0,2 [-4,63; 5,03]	[32]
	12	42	2,8 (16,15)	2,8 [-2,29; 7,89]	[32]
	18	33	5,6 (17,68)	5,6 [-0,77; 11,97]	[32]
	24	35	5,8 (15,24)	5,8 [0,49; 11,11]	[32]
	30	28	1,6 (18,15)	1,6 [-5,57; 8,77]	[32]

W odniesieniu do własnej oceny zdrowia wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia. Dodatnia zmiana względem wartości wyjściowej oznacza poprawę jakości życia.

a) Obliczenia własne. Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie zmianę względem wartości wyjściowych.

6.7. Bezpieczeństwo

Zgodnie z danymi dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 u wszystkich pacjentów leczonych ZAN stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE, *treatment-emergent adverse events*). W ramach populacji łącznej badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 TEAE uznane za związane z leczeniem odnotowano u 64% osób. W przypadku 40% pacjentów z obu badań wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, *serious adverse events*) (Tabela 25).

U pacjentów leczonych ZAN w populacji łącznej badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 najczęściej raportowano ból mięśniowo-szkieletowy (36%), biegunkę (25%), siniaczenie (24%), gorączkę i zakażenia górnych dróg oddechowych (po 16%). Najczęstszymi TEAE ≥ 3 . stopnia były neutropenia (9%) i anemia (6%) (Tabela 26).

Wśród osób otrzymujących ZAN w ramach populacji łącznej MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 najczęstszymi TEAE uznanymi za związane z leczeniem były siniaczenie (19%) i biegunka (9%)

(Tabela 27). Z kolei najczęściej występującymi SAE w populacji łącznej była gorączka, którą raportowano u 8% pacjentów (Tabela 28).

W ramach analizy bezpieczeństwa terapii ZAN zidentyfikowano zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI, *adverse events of special interest*), które są charakterystyczne dla stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi, *Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors*). W populacji łącznej najczęstszymi AESI były zakażenia (52%), krwotoki (42%), neutropenia (17%) i trombocytopenia (15%). Zakażenia i neutropenia były jednocześnie najczęściej raportowanymi AESI ≥ 3 . stopnia – stanowiły one odpowiednio 17% i 13% przypadków. Zakażenia odpowiadały również za najwięcej ciężkich AESI (16%) (Tabela 29).

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 oraz w populacji łącznej obu tych badań

Punkt końcowy	MAGNOLIA		BGB-3111-AU-003	MAGNOLIA + BGB-3111-AU-003		Ref.
	mOB: 15,7 mies.	mOB: 28,04 mies.	mOB: 35,24 mies.	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	MAGNOLIA mOB: 28,04 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
AE						
TEAE ogółem	65/68 (96)	68/68 (100)	20/20 (100)	85/88 (97)	88/88 (100)*	[13, 16, 19, 28]
TEAE ≥3. stopnia	27/68 (40)	33/68 (49)	11/20 (55)	38/88 (43)	44/88 (50)*	[13, 16, 19, 28]
TRAE ogółem	bd	bd	bd	56/88 (64)	bd	[16]
TRAE ≥3. stopnia	bd	10/68 (15)	bd	bd	bd	[28]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	4/68 (6) ^b	5/68 (7)	1/20 (5)	5/88 (6)	6/88 (7)*	[13, 16, 19, 28]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	0/68 (0)	bd	bd	bd	bd	[19]
TEAE prowadzące do przerwania terapii^a	20/68 (29)	25/68 (37)	10/20 (50)	29/88 (33)	35/88 (40)*	[13, 16, 19, 28]
TRAE prowadzące do przerwania terapii^a	bd	8/68 (12)	bd	bd	bd	[28]
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	0/68 (0)	0/68 (0)	2/20 (10) ^c	2/88 (2) ^c	2/88 (2) ^c	[13, 16, 19, 28]
SAE						
SAE ogółem	26/68 (38)	30/68 (44)	9/20 (45)*	35/88 (40)	39/88 (44)*	[16, 19, 28]
SAE zw. z leczeniem	bd	7/68 (10)	bd	bd	bd	[28]
AESI						
AESI ogółem	49/68 (72)*	bd	19/20 (95)	68/88 (77)	bd	[13, 16]
AESI ≥3. stopnia	18/68 (26)*	bd	10/20 (50)	28/88 (32)	bd	[13, 16]
Ciężkie AESI	bd	bd	bd	22/88 (25)	bd	[16]
Zgony						
Ogółem	bd	13/68 (19)	bd	10/88 (11)	bd	[16, 32]
AE prowadzące do zgonu	4/68 (6)*	5/68 (7) ^d	0/20 (0)	4/88 (5)	5/88 (6)*	[13, 16, 28]

*Obliczenia własne. bd – brak danych; TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za zw. z leczeniem (*treatment related adverse events*).

TEAE – zdefiniowane jako AE, które miało początek lub nastąpiło jego nasilenie w stosunku do stanu wyjściowego po przyjęciu pierwszej dawki ZAN (do 30 dni po zakończeniu terapii ZAN). Pogorszenie AE do 5. stopnia po 30. dniu po przyjęciu ostatniej dawki ZAN jest również uznawane za TEAE jeśli nastąpiło przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej.

a) Przerwanie terapii zdefiniowane jako przerwa >1 dni z powodu AE.

b) Przyczyny: śmiertelne zapalenie płuc w wyniku zakażenia COVID-19 (n=2); gorączka powiązana z postępującą chorobą (n=1); śmiertelny zawał mięśnia sercowego u pacjenta z chorobą krążenia (n=1).

c) Redukcja dawki z powodu AE (n=1) oraz decyzji badacza (n=1).

d) Zgony z powodu AE uznanych za niezwiązane z leczeniem (zapalenie płuc związane z COVID-19 (n=2), ostra białaczka szpikowa (n=1), zawał mięśnia sercowego (n=1), encefalopatia septyczna (n=1)).

Tabela 26.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 oraz w populacji łącznej obu tych badań

TEAE szczegółowe	MAGNOLIA		BGB-3111-AU-003	MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 ^d		Ref.
	mOB: 15,7 mies. ^a	mOB: 28,04 mies. ^b	mOB: 35,24 mies. ^c	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	MAGNOLIA mOB: 28,04 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
TEAE bez względu na stopień nasilenia						
Anemia	bd	bd	bd	7/88 (8)	bd	[16]
Biegunka	15/68 (22)	15/68 (22)	7/20 (35)	22/88 (25)	22/88 (25)*	[13, 16, 19, 29]
Ból brzucha	8/68 (12)	8/68 (12)	1/20 (5)*	9/88 (10)	9/88 (10)*	[16, 19, 29]
Ból głowy	bd	bd	bd	5/88 (6)	bd	[16]
Ból pleców	7/68 (10)	8/68 (12)	2/20 (10)*	9/88 (10)	10/88 (11)*	[16, 19, 29]
Ból stawów	bd	10/68 (15)	bd	7/88 (8)	bd	[16, 29]
Ból mięśniowo-szkieletowy	28/68 (41)*	bd	4/20 (20)	32/88 (36)	bd	[13, 16]
Gorączka	9/68 (13)	10/68 (15)	5/20 (25)	14/88 (16)	15/88 (17)*	[13, 16, 19, 29]
Hematuria	bd	bd	bd	3/88 (3)	bd	[16]
Hiperglikemia	bd	bd	bd	1/88 (1)	bd	[16]
Hiperurykemia	bd	bd	bd	1/88 (1)	bd	[16]
Hipokaliemia	bd	bd	bd	4/88 (5)	bd	[16]
Kaszel	4/68 (6)*	bd	3/20 (15)	7/88 (8)	bd	[13, 16]
Nadciśnienie tętnicze	bd	bd	bd	2/88 (2)	bd	[16]
Neutropenia	4/68 (6)*	bd	6/20 (30)	10/88 (11)	bd	[13, 16]
Nudności	7/68 (10)	bd	4/20 (20)	11/88 (13)	bd	[13, 16, 19]
Obrzęk obwodowy	bd	bd	bd	6/88 (7)	bd	[16]
Plamica	bd	bd	bd	3/88 (3)	bd	[16]
Stłuczenie	14/68 (21)	bd	7/20 (35)	21/88 (24)	bd	[13, 16, 19, 29]
Siniaczenie	bd	16/68 (24)	bd	bd	bd	[29]
Świąd	bd	bd	bd	2/88 (2)	bd	[16]
Wysypka	2/68 (3)*	bd	7/20 (35)	9/88 (10)	bd	[13, 16]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8/68 (12)	9/68 (13)	6/20 (30)	14/88 (16)	15/88 (17)*	[13, 16, 19, 29]

TEAE szczegółowe	MAGNOLIA		BGB-3111-AU-003	MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 ^d		Ref.
	mOB: 15,7 mies. ^a	mOB: 28,04 mies. ^b	mOB: 35,24 mies. ^c	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	MAGNOLIA mOB: 28,04 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Zakażenie dróg moczowych	3/68 (3)*	bd	2/20 (10)	5/88 (6)	bd	[13, 16]
Zapalenie nosogardła	bd	bd	5/20 (25)	bd	bd	[13]
Zapalenie płuc	2/68 (3)	bd	2/20 (10)*	4/88 (5)	bd	[16, 19]
Zapalenie płuc związane z COVID-19	4/68 (6)	bd	bd	bd	bd	[19]
Zapalenie zatok	bd	bd	4/20 (20)	bd	bd	[13]
Zaparcie	10/68 (15)	12/68 (18)	3/20 (15)*	13/88 (15)	15/88 (17)*	[16, 19, 29]
Zmęczenie	6/68 (9)*	bd	4/20 (20)	10/88 (11)	bd	[13, 16]
Zmniejszenie liczby leukocytów	bd	bd	bd	2/88 (2)	bd	[16]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	bd	bd	bd	5/88 (6)	bd	[16]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	bd	bd	bd	6/88 (7)	bd	[16]
Zwiększone stężenie ALT	bd	bd	bd	4/88 (5)	bd	[16]
Zwiększone stężenie AST	bd	bd	bd	1/88 (1)	bd	[16]
TEAE ≥3. stopnia						
Anemia	2/68 (3)*	bd	3/20 (15)	5/88 (6)	bd	[13, 16]
Biegunka	2/68 (3)	bd	1/20 (5)*	3/88 (3)	bd	[16, 19]
Ból brzucha	bd	bd	0/20 (0)	bd	bd	[13]
Ból pleców	0/68 (0)	bd	bd	bd	bd	[19]
Gorączka	2/68 (3)	bd	2/20 (10)	4/88 (5)	bd	[13, 16, 19]
Hipokaliemia	bd	bd	bd	1/88 (1)	bd	[16]
Nadciśnienie tętnicze	1/68 (1)*	bd	1/20 (5)	2/88 (2)	bd	[13, 16]
Neutropenia	4/68 (6)*	6/68 (9)	4/20 (20)	8/88 (9)	10/68 (15%)*	[13, 16, 29]
Nudności	0/68 (0)	bd	bd	bd	bd	[19]
Sepsa	bd	bd	0/20 (0)	bd	bd	[13]
Stłuczenie	0/68 (0)	bd	bd	bd	bd	[19]
Trombocytopenia	1/68 (1)*	bd	2/20 (10)	3/88 (3)	bd	[13, 16]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1/68 (1)	bd	0/20 (0)*	1/88 (1)	bd	[16, 19]

TEAE szczegółowe	MAGNOLIA		BGB-3111-AU-003	MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 ^d		Ref.
	mOB: 15,7 mies. ^a	mOB: 28,04 mies. ^b	mOB: 35,24 mies. ^c	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	MAGNOLIA mOB: 28,04 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Zakażenie dróg moczowych	bd	bd	0/20 (0)	bd	bd	[13]
Zapalenie płuc	2/68 (3)	bd	1/20 (5)	3/88 (3)	bd	[13, 16, 19]
Zapalenie płuc związane z COVID-19	3/68 (4)	4/68 (6)	0/20 (0)*	3/88 (3)	4/68 (6)*	[16, 19, 29]
Zaparcie	0/68 (0)	bd	bd	bd	bd	[19]
Zmniejszenie liczby leukocytów	bd	bd	bd	0/88 (0)	bd	[16]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	bd	bd	bd	3/88 (3)	bd	[16]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	bd	bd	bd	2/88 (2)	bd	[16]

*Obliczenia własne. ALT – aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*); AST – aminotransferaza asparaginianowa (*aspartate transaminase*).

a) Wyniki TEAE bez względu na stopień nasilenia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów, wyniki TEAE ≥ 3 . stopnia raportowane u ≥ 2 pacjentów.

b) Najczęstsze wyniki TEAE bez względu na stopień nasilenia oraz ≥ 3 . stopnia (najczęściej występujące wg autorów publikacji, nie określono częstości).

c) Wyniki TEAE bez względu na stopień nasilenia raportowane u $\geq 20\%$ pacjentów, wyniki TEAE ≥ 3 . stopnia raportowane u $> 5\%$ pacjentów.

d) Wyniki TEAE bez względu na stopień nasilenia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów, wyniki TEAE ≥ 3 . stopnia raportowane u $\geq 3\%$ pacjentów.

Tabela 27.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach populacji łącznej badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

TRAE szczegółowe	MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003		Ref.
	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies.	BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)		
TRAE związane z leczeniem bez względu na stopień nasilenia, występujące u ≥10% pacjentów			
Anemia	3/88 (3)		[16]
Biegunka	8/88 (9)		[16]
Hematuria	1/88 (1)		[16]
Neutropenia	7/88 (8)		[16]
Plamica	3/88 (3)		[16]
Stłuczenie	17/88 (19)		[16]
Wysypka	4/88 (5)		[16]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1/88 (1)		[16]
Zapalenie płuc	1/88 (1)		[16]
Zmniejszenie liczby leukocytów	2/88 (2)		[16]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	5/88 (6)		[16]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	4/88 (5)		[16]
Zwiększone stężenie ALT	2/88 (2)		[16]

ALT – aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*).

Tabela 28.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA oraz w populacji łącznej badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

SAE szczegółowe	MAGNOLIA	MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	Ref.
	mOB: 15,7 mies.	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)		
SAE bez względu na stopień nasilenia			
Anemia	bd	2/88 (2)	[16]
Biegunka	bd	2/88 (2)	[16]
Ból brzucha	bd	0/88 (0)	[16]
Duszność	bd	0/88 (0)	[16]
Gorączka	3/68 (4)	7/88 (8)	[16, 19]
Gorączka neutropeniczna	bd	0/88 (0)	[16]
Grypa	bd	2/88 (2)	[16]
Hematuria	bd	0/88 (0)	[16]
Infekcje	10/68 (15)	bd	[19]
Migotanie przedsionków	bd	1/88 (1)	[16]
Neutropenia	bd	0/88 (0)	[16]
Niewydolność oddechowa	bd	1/88 (1)	[16]
Omdlenie	bd	1/88 (1)	[16]
Ostre uszkodzenie nerek	bd	1/88 (1)	[16]
Rak podstawnokomórkowy	bd	0/88 (0)	[16]
Sepsa	bd	0/88 (0)	[16]

SAE szczegółowe	MAGNOLIA	MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	Ref.
	mOB: 15,7 mies.	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)	n/N (%)	
Upadek	2/68 (3)	2/88 (2)	[19], [16]
Wysięk opłucnowy	bd	0/88 (0)	[16]
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	bd	0/88 (0)	[16]
Zakażenie dróg moczowych	bd	1/88 (1)	[16]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	bd	0/88 (0)	[16]
Zakażenie skóry	bd	1/88 (1)	[16]
Zapalenie oskrzeli	bd	1/88 (1)	[16]
Zapalenie płuc	bd	2/88 (2)	[16]
Zapalenie płuc związane z COVID-19	3/68 (4)	bd	[19]
Zapalenie tkanki łącznej	bd	0/88 (0)	[16]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	bd	1/88 (1)	[16]

Tabela 29.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu raportowane w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 oraz w populacji łącznej obu tych badań

AESI szczegółowe	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^a	MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	Ref.
	mOB: 15,7 mies.	mOB: 35,24 mies.	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
AESI bez względu na stopień nasilenia				
Anemia	4/68 (6)	3/20 (15)	7/88 (8)	[13, 16, 19]
Wtórne nowotwory	Ogółem	5/68 (7)	3/20 (15)	8/88 (9)
	Nowotwory skóry	2/68 (3)	1/20 (5)	3/88 (3)
Zakażenia	Ogółem	31/68 (46)	15/20 (75)	46/88 (52)
	Oportunistyczne	2/68 (3)	1/20 (5)	3/88 (3)
Krwotok	Ogółem	25/68 (37)	12/20 (60)	37/88 (42)
	Duży krwotok	0/68 (0)	2/20 (10)	2/88 (2)
Migotanie i trzepotanie przedsionków	2/68 (3)	0/20 (0)	2/88 (2)	[13, 16, 19]
Nadciśnienie tętnicze	2/68 (3)	1/20 (5)	3/88 (3)	[13, 16, 19]
Neutropenia	9/68 (13)	6/20 (30)	15/88 (17)	[13, 16, 19]
Trombocytopenia	10/68 (15)	3/20 (15)	13/88 (15)	[13, 16, 19]
Zespół lizy guza	0/68 (0)	0/20 (0)	0/88 (0)	[13, 16, 19]
AESI ≥3. stopnia				
Anemia	2/68 (3)	3/20 (15)	5/88 (6)	[13, 16, 19]
Wtórne nowotwory	Ogółem	3/68 (4)	2/20 (10)	5/88 (6)
	Nowotwory skóry	0/68 (0)	0/20 (0)	0/88 (0)
Zakażenia	Ogółem	11/68 (16)	4/20 (20)	15/88 (17)
	Oportunistyczne	1/68 (1)	0/20 (0)	1/88 (1)
Krwotok	Ogółem	0/68 (0)	1/20 (5)	1/88 (1)
	Duży krwotok	0/68 (0)	1/20 (5)	1/88 (1)

AESI szczegółowe	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^a	MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	Ref.
	mOB: 15,7 mies.	mOB: 35,24 mies.	MAGNOLIA mOB: 15,7 mies. BGB-3111-AU-003 mOB: 35,24 mies.	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Migotanie i trzepotanie przedsionków	1/68 (1)	0/20 (0)	1/88 (1)	[13, 16, 19]
Nadciśnienie tętnicze	1/68 (1)	1/20 (5)	2/88 (2)	[13, 16, 19]
Neutropenia	7/68 (10)	4/20 (20)	11/88 (13)	[13, 16, 19]
Trombocytopenia	3/68 (4)	2/20 (10)	5/88 (6)	[13, 16, 19]
Zespół lizy guza	0/68 (0)	0/20 (0)	0/88 (0)	[13, 16, 19]
Ciężkie AESI				
Anemia	bd	bd	2/88 (2)	[16]
Wtórne nowotwory	Ogółem	bd	3/88 (3)	[16]
	Nowotwory skóry	bd	0/88 (0)	[16]
Zakażenia	Ogółem	bd	14/88 (16)	[16]
	Oportunistyczne	bd	1/88 (1)	[16]
Krwotok	Ogółem	bd	1/88 (1)	[16]
	Duży krwotok	bd	1/88 (1)	[16]
Migotanie i trzepotanie przedsionków	bd	bd	2/88 (2)	[16]
Nadciśnienie tętnicze	bd	bd	1/88 (1)	[16]
Neutropenia	bd	bd	0/88 (0)	[16]
Trombocytopenia	bd	bd	1/88 (1)	[16]
Zespół lizy guza	bd	bd	0/88 (0)	[16]

a) Raportowano wszystkie AESI.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 34.

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Large Redacted Block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8. Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania ZAN w oparciu o badanie MAGNOLIA przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO dla nowotworów hematologicznych – *Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies* (ESMO-MCBS: H) [56]. Polskojęzyczną wersję formularza zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.4).

Metoda oceny: Zastosowano formularz nr 3 przeznaczony oceny interwencji na podstawie badań jednoramiennych we wskazaniach obejmujących choroby sieroce i o wysokich niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych, w sytuacji gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR.

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania formularza, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 3 wynosi 4 punkty (4/4), i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.

Wynik: Terapia ZAN uzyskała maksymalną liczbę punktów (4/4) w skali ESMO-MCBS:H, co wskazuje na jej wysoką korzyść kliniczną. Na ocenę składają się:

- prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie $\geq 60\%$ (3 punkty),
- dodatkowe korzyści w odniesieniu do jakości życia (1 punkt) (Tabela 42).

Tabela 42.
Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego ZAN w badaniu MAGNOLIA

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 3		
PFS >6 mies.	-	-
ORR (PR+CR) $\geq 60\%$	TAK	ORR = 68% w ocenie niezależnej komisji
ORR (PR+CR) $\geq 20\%$ do <60% <u>ORAZ</u> czas trwania odpowiedzi ≥ 9 mies.	-	-
GRADE 2		
PFS 3–6 mies.	-	
ORR (PR+CR) $\geq 40\%$ do <60%	-	Spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) $\geq 20\%$ do <40% <u>ORAZ</u> czas trwania odpowiedzi ≥ 6 do <9 mies.	-	
GRADE 1		
PFS 2 do <3 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) $\geq 20\%$ do <40%	-	

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
ORR (PR+CR) \geq 10% do $<$ 20% <u>ORAZ</u> czas trwania odpowiedzi \geq 6 mies.	-	
Wstępna ocena korzyści klinicznej		3
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	TAK	Kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	TAK	Odnotowano poprawę jakości życia w większości cykli leczenia kwestionariusza EORTC-QLQ-C30
Czy występuje \geq 30% toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*	-	Nie odnotowano.
Dodatkowe punkty		+1
Finalna ocena korzyści klinicznej^{a-c}		4/4 (ISTOTNA KLINICZNIE)

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano \geq 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływającej na codzienne samopoczucie.

b) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości.

c) Należy dodać 1 punkt za potwierdzające, badanie fazy IV, o odpowiedniej liczebności.

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

9.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania zanubrytynibu, ibrutynibu, akalabrutynibu, rytuksymabu, lendalidomidu, bendamustyny, chlorambucylu, cyklofosfamidu, prednizonu, winkrystyny i doksorubicyny, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Odnalezione komunikaty i informacje dotyczące wyżej wymienionych substancji czynnych przedstawiono poniżej. Przeszukania alertów dokonano w dniu: 12 stycznia 2024 r.

ZANUBRUTYNIB (ZAN)

Nie odnaleziono informacji nt. alertów i komunikatów zgłaszanych przez URPL dotyczących produktu leczniczego Brukinsa®.

Na stronie EMA odnaleziono 1 komunikat Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z listopada–grudnia 2022 r. o ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej i złuszczonego zapalenia skóry w wyniku stosowania ZAN [57]. Na podstawie danych uzyskanych z systemu raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS, *FDA Adverse Event Reporting System*) z okresu styczeń–marzec 2023 r. FDA zgłosiło potencjalny problem w zakresie działania hepatotoksycznego leku Brukinsa®. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w czerwcu 2023 r. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresie, natomiast ZAN nie został dotychczas włączony do wykazu leków wywołujących ciężkie i toksyczne uszkodzenie wątroby (DILIs, *Drug induced liver injury severity and toxicity dataset*) [58, 59].

RYTUKSYMAB (RTX)

UPRL opublikował trzy komunikaty skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczące bezpieczeństwa stosowania, działań niepożądanych oraz zmian w ChPL produktu leczniczego MabThera®. Ostrzeżenia dotyczyły niepożądanych reakcji, które były związane z wlewem dożylnym, możliwością rozwoju toksycznej nekrozy naskórka i rozwoju zespołu Stevensa-Johnsona

podczas terapii RTX. Ponadto, dodano zalecenia odnośnie wykonywania badań przesiewowych w kierunku WZW typu B przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym MabThera®.

Na stronie EMA zidentyfikowano dwa komunikaty dotyczące przypadków sarkoidozy oraz zmiany lichenoidalnej jamy ustnej podczas stosowania RTX. Ponadto, odnaleziono dokumenty dotyczące konieczności zaktualizowania ChPL produktów leczniczych zawierających RTX o informacje na temat: braku udowodnionej korelacji stosowania RTX we wskazaniach obejmujących leczenie chorób autoimmunologicznych z ryzykiem rozwoju nowotworów, nowe zdarzenie niepożądane (poważne zakażenia wirusowe) oraz uzupełnienia ChPL o poszerzone ostrzeżenia związane z karmieniem piersią podczas stosowania RTX.

Na podstawie danych uzyskanych z systemu FAERS, FDA zgłosiło potencjalny problem w zakresie błędnej drogi infuzji produktu leczniczego Rituxan Hycela® (przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego w odróżnieniu od innych RTX podawanych dożylnie) oraz ryzyko rozwoju zapalenia okrężnicy podczas stosowania RTX. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w obu ww. zakresach. W 2019 r. FDA opublikowało informację o aktualizacji ostrzeżeń dla produktu leczniczego Rituxan® o ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz rozwoju postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii podczas stosowania leku, natomiast w 2021 r. zamieszczono komunikat o zaktualizowaniu działań niepożądanych produktów leczniczych Rituxan® i Rituxan Hycela® o możliwość występowania piodermii zgorzelinowej podczas stosowania leków (Tabela 43). RTX nie widnieje w wykazie leków DIList [58].

Tabela 43.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu RTX raportowanych przez URPL, EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Sierpień 2011	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu MabThera®, który stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów prowadził do wystąpienia reakcji na wlew dożylny, prowadzących do zgonu. W komunikacie przedstawiono zasady premedykacji RTX oraz monitorowania pacjentów. 	[60]
Kwiecień 2013	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. związku produktu MabThera® z występowaniem przypadków toksycznej nekrolizy naskórka (w tym jednego zakończonemu zgonem) i zespołu Stevena-Johnsona. 	[61]
Listopad 2013	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. zalecenia wykonywania badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu MabThera®. W komunikacie poinformowano również, że pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni RTX, a ChPL została uaktualniona w celu uwzględnienia nowych zaleceń. 	[62]
EMA		
Styczeń 2021	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący przypadku sarkoidozy podczas stosowania produktu leczniczego MabThera®. 	[63]
Czerwiec 2021	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL produktów leczniczych zawierających RTX o brak udowodnionej korelacji stosowania RTX we wskazaniach dotyczących leczenia chorób autoimmunologicznych z ryzykiem rozwoju nowotworów. ChPL musi zostać również uzupełniona o poszerzone ostrzeżenia dotyczące karmienia piersią podczas stosowania RTX. 	[64]
Czerwiec 2022	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL produktów leczniczych zawierających RTX o zdarzenie niepożądane: poważne zakażenia wirusowe. ChPL musi zostać również uzupełniona o poszerzone ostrzeżenia dotyczące karmienia piersią podczas stosowania RTX. 	[65]
Maj 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący przypadku zmiany lichenoidalnej jamy ustnej podczas stosowania RTX. 	[66]

Data	Treść komunikatu	Ref.
FDA		
Lipiec-wrzesień 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie potencjalnego problemu w zakresie błędnej drogi infuzji produktu leczniczego Rituxan Hycela® (przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego w odróżnieniu od innych RTX podawanych dożylnie). • Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w grudniu 2022 r. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresie. 	[67]
Październik–grudzień 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat o zaktualizowaniu działań niepożądanych produktów leczniczych Rituxan® i Rituxan Hycela® o ryzyko rozwoju piodermii zgorzelinowej podczas stosowania leków. 	[68]
Sierpień 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat o aktualizacji ostrzeżeń dla produktu leczniczego Rituxan® o ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii podczas stosowania leku. 	[69]
Kwiecień–czerwiec 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie potencjalnego ryzyka rozwoju zapalenia okrężnicy w przypadku stosowania preparatów zawierających RTX. • Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi we wrześniu 2021 r. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresie. 	[70]

LENALIDOMID (LEN)

URPL opublikował na swojej stronie komunikaty skierowane do fachowego personelu ochrony zdrowia dotyczące zaleceń, środków ostrożności, zmian w ChPL oraz działań niepożądanych produktu leczniczego Revlimid®. Informowano w nich o ryzyku wystąpienia zaburzeń czynności wątroby przy innych czynnikach ryzyka, konieczności zapobiegania ciąży z uwagi na działanie teratogenne oraz możliwości reaktywacji zakażenia wirusowego podczas stosowania LEN. Ponadto, na stronie URPL, EMA oraz FDA opublikowano komunikaty dotyczące ryzyka rozwoju drugich pierwotnych nowotworów złośliwych w trakcie terapii produktem leczniczym Revlimid®. Zaktualizowano w tym zakresie ulotkę leku, przewodnik dla pacjenta oraz poinformowano pracowników ochrony zdrowia o dodatkowych środkach bezpieczeństwa. Wśród komunikatów EMA zidentyfikowano także dokumenty dotyczące konieczności zaktualizowania ChPL dla Revlimid® o inne zdarzenia niepożądane, m.in. rabdomiolizę, perforację przewodu pokarmowego, nabytą hemofilię oraz zakażenia wirusowe (w tym półpasiec i reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B). Zgodnie z danymi FDA z września 2023 r. LEN figuruje na liście leków wywołujących ciężkie i toksyczne uszkodzenia wątroby (Tabela 44).

Tabela 44.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez URPL, EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Kwiecień 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu Revlimid® odnośnie potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania leku. 	[71]
Styczeń 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu Revlimid® odnośnie potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania leku. • W komunikacie poinformowano również aby przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem Revlimid® uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu oraz zalecono aby przed i w trakcie leczenia badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów. 	[72]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Listopad 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu Revlimid® odnośnie ryzyka wystąpienia zaburzeń wątroby (w tym prowadzących do śmierci) podczas stosowania leku przy obecnych innych czynnikach ryzyka (niewydolność nerek). • W komunikacie poinformowano również o zasadach monitorowania czynności wątroby podczas terapii LEN oraz odpowiedniej aktualizacji ChPL dla Revlimid®. 	[73]
Luty 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu Revlimid® odnośnie podjęcia działań mających na celu minimalizację zagrożeń wynikających z ryzyka działań teratogennych związanych z stosowaniem produktu Revlimid® oraz jego profilu bezpieczeństwa (tzn. mielosupresji, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ryzyka progresji do ostrej białaczki szpikowej). Działania te obejmują w szczególności program zapobiegania ciąży, działania związane z monitorowaniem ryzyka związanego z produktem Revlimid® oraz rozpowszechnianie informacji i materiałów edukacyjnych wśród fachowego personelu ochrony zdrowia oraz pacjentów. 	[74]
Maj 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat PRAC odnośnie zaktualizowania ChPL dla Revlimid® o ryzyko wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej. 	[75]
EMA		
Wrzesień 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Revlimid® o zdarzenie niepożądane: rabdmioliza. 	[76]
Lipiec 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Revlimid® o zdarzenie niepożądane: perforacja przewodu pokarmowego. 	[77]
Grudzień 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący 35 przypadków pogorszenia objawów choroby Parkinsona podczas stosowania produktu leczniczego Revlimid® – podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przeanalizowania tych zdarzeń. 	[78]
Maj 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący 36 przypadków krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania produktu leczniczego Revlimid® – podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przeanalizowania tych zdarzeń. 	[79]
Wrzesień 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący przypadków krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania produktu leczniczego Revlimid® – ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na korelację wystąpienia zdarzenia ze stosowaniem LEN podmiot odpowiedzialny został zobligowany do dalszego monitorowania przypadków krwawienia pęcherzykowego. 	[80]
Lipiec 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Revlimid® o zdarzenie niepożądane: nabyta hemofilia. 	[81]
Sierpień–wrzesień 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący przypadku limfohistocytozy hemofagocytarnej podczas stosowania produktu leczniczego Revlimid®. 	[82]
Wrzesień 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Revlimid® o zdarzenie niepożądane: zakażenia wirusowe (w tym półpasiec i reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B). • W komunikacie poinformowano również o zatwierdzeniu przez PRAC rozesłania do fachowych pracowników ochrony zdrowia informacji podnoszącej świadomość ryzyka reaktywacji wirusowej podczas stosowania LEN. 	[83]
Styczeń 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący przypadku limfohistocytozy hemofagocytarnej podczas stosowania produktu leczniczego Revlimid® – ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na korelację wystąpienia zdarzenia ze stosowaniem LEN podmiot odpowiedzialny został zobligowany do dalszego monitorowania przypadków limfohistocytozy hemofagocytarnej. 	[84]
Lipiec 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Revlimid® o zdarzenie niepożądane: wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi. 	[85]
Styczeń 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii podczas stosowania produktu leczniczego Revlimid®. 	[86]
Maj 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii podczas stosowania produktu leczniczego Revlimid® – podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przeanalizowania tego zdarzenia. 	[87]
Lipiec 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Lenalidomide Accord® i Revlimid® o zdarzenie niepożądane: nadciśnienie płucne. 	[88]

Data	Treść komunikatu	Ref.
FDA		
Kwiecień 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat ws. produktu Revlimid® odnośnie potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania leku – FDA informuje o monitorowaniu zdarzeń w tym zakresie. 	[89]
Maj 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat ws. produktu Revlimid® odnośnie ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego podczas stosowania leku. 	[90]
Kwiecień– czerwiec 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie potencjalnego ryzyka odrzucenia przeszczepu narządu łitego podczas stosowania produktu Revlimid®. • Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi we grudniu 2022 r. ulotkę produktu Revlimid® uzupełniono o zdarzenie niepożądane: odrzucenie przeszczepu narządu łitego. 	[91]
Wrzesień 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący uznania istniejącej korelacji stosowania LEN z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. 	[92]
Wrzesień 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący uznania stosowania LEN jako niską przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 3. stopnia. 	[58]

BENDAMUSTYNA (BEND)

URPL opublikował dwa komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia odnośnie zwiększonej śmiertelności obserwowanej w badaniach klinicznych bendamustyny i możliwości błędnego dawkowania produktu leczniczego Bendamustine Accord®. Odnotowane zgony dotyczyły pacjentów leczonych poza wskazaniem ChPL i były spowodowane najczęściej zakażeniami oportunistycznymi lecz zgłaszano również śmiertelne przypadki związane z toksycznym działaniem leku na serce, układ nerwowy i oddechowy. Oprócz powyższego, komunikat dotyczący leku Bendamustine Accord® przestrzega przed możliwym błędnym rozcieńczeniem produktu leczniczego ze względu na wyższe stężenie substancji czynnej w porównaniu do zwykłych, rekonstruowanych z proszku koncentratów bendamustyny [93, 94].

Na stronie EMA nie zidentyfikowano żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem leczenia bendamustyną. FDA na podstawie danych z systemu FAERS raportuje o możliwości wystąpienia polekowej reakcji z eozynofilią i objawami systematycznymi (DRESS) oraz nefrogennej moczówki prostej po wlewie z bendamustyną. Opublikowano na stronie FDA również komunikat informujący pracowników ochrony zdrowia o niestosowaniu leku Trenada® (roztwór) z urządzeniami do transferu w systemie zamkniętym, adapterami i strzykawkami, które zawierają poliwęglan lub ABS, gdyż może dojść do reakcji tych substancji z lekiem i rozpuszczenia tworzywa. Ponadto, BEN widnieje w wykazie FDA dotyczącym uszkodzenia wątroby wywołanego lekami (DILIRank, *Drug Induced Liver Injury Rank*) jako substancja czynna, która nie jest powiązana z polekowym uszkodzeniem wątroby [95–98].

CHLORAMBUCYL (CLB)

Na stronie UPRL, FDA i EMA nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu, jednakże FDA umieściło chlorambucyl w bazie DILIRank jako substancję czynną dla której potwierdzono, że może wywoływać polekowe uszkodzenie wątroby [98].

CYKLOFOSFAMID (C)

W wyniku przeszukania ww. stron internetowych odnaleziono informację, że cyklofosfamid może przyczynić się do rozwoju polekowego uszkodzenia wątroby (FDA, DILlrank) [98].

PREDNIZON (P)

Na stronie UPRL odnaleziono zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych wydane na podstawie komunikatu EMA, który informuje o uzupełnieniu ChPL leków zawierających prednizon o możliwość wystąpienia bradykardii w przy wysokich dawkach leczniczych i wolnego tętna o nieznanej częstości. Dodatkowo, prednizon figuruje w bazie DILlrank FDA jako lek, który może wywoływać polekowe uszkodzenie wątroby [98–100].

WINKRYSTYNA (V)

URPL opublikował komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia związany z brakiem dostępności produktu leczniczego Vincristine Teva® w Polsce i innych krajach z powodu przerwy w dostawie substancji czynnej. Podano również istotne informacje dotyczące sposobu przygotowania odpowiadającego Vincristine Teva® roztworu do infuzji / wstrzykiwań z produktu leczniczego Sindovin® (proszek) i różnic między tymi lekami. Na stronie EMA nie odnaleziono informacji nt. winkrystyny, natomiast FDA opublikowało informację o zagrożeniu związanym z nieprawidłową drogą podania leku na podstawie danych z systemu FAERS. Ponadto, winkrystyna została umieszczona w bazie DILlrank w związku z możliwością wywoływania polekowego uszkodzenia wątroby [98, 101, 102].

DOKSORUBICYNA (DOX)

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny odnaleziono jedynie na stronie FDA. Zgłoszono potencjalne ryzyko wywołania przez doksorubicynę śródmiąższowego zapalenia płuc na podstawie raportowanych danych z systemu FAERS oraz polekowego uszkodzenia wątroby (DILlrank) [70, 98].

IBRUTYNIB (IBR)

Na stronie UPRL i EMA został opublikowany komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu Imbruvica®, który informuje o zwiększonym ryzyku występowania śmiertelnych i ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz niewydolności serca podczas stosowania leku. Ponadto, EMA i UPRL opublikowały dokumenty informujące o zaktualizowaniu ChPL dla Imbruvica® o ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby typu E. Wśród komunikatów EMA zidentyfikowano informacje odnośnie konieczności uwzględnienia w ChPL również innych działań niepożądanych, w tym m.in.: niewydolność wątroby i hepatotoksyczność, śródmiąższową chorobę płuc, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, zapalenie tkanki podskórnej i neuropatię obwodową. Na podstawie danych uzyskanych z systemu FAERS z okresu styczeń–marzec 2023 r. FDA zgłosiło

potencjalny problem w zakresie działania hepatotoksycznego produktu leczniczego Imbruvica®, natomiast ibrutynib nie został dotychczas dodany do wykazu DIL1st [58]. Dodatkowo, na stronie FDA odnaleziono wpis nt. aktualizacji etykiety leku, w której dodano informację o ryzyku wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* oraz arytmii komorowej podczas stosowania produktu leczniczego Imbruvica® (Tabela 45).

Tabela 45.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących IBR raportowanych przez URPL, EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
XI 2020	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat PRAC odnośnie zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby typu E, które może mieć przewlekły przebieg oraz poszerzenia ostrzeżeń i środków ostrożności w ChPL o możliwość wystąpienia zakażeń wirusowych, bakteryjnych lub grzybiczych w trakcie leczenia Imbruvica®. 	[103]
XI 2022	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu Imbruvica®, który informuje o zwiększonym ryzyku występowania śmiertelnych i ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz niewydolności serca podczas stosowania leku. Zgodnie z komunikatem zaktualizowano w ChPL Imbruvica® działania niepożądane oraz zalecenia dawkowania, monitorowania i postępowania w przypadku wystąpienia ww. zdarzeń. 	[104]
EMA		
Październik 2015	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący przypadku neuropatii obwodowej podczas stosowania IBR – podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przeanalizowania tego zdarzenia. 	[105]
Listopad 2015	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenia niepożądane: niewydolność wątroby i hepatoksyczość. 	[106]
Luty 2016	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenia niepożądane: niewydolność wątroby i hepatoksyczość. 	[107]
Lipiec 2016	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenie niepożądane: śródmiąższowa choroba płuc. 	[81]
Sierpień–wrzesień 2016	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® - usunięcie z ostrzeżeń wpływu IBR na odstęp QT. 	[82]
Październik 2016	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® - usunięcie z ostrzeżeń wpływu IBR na odstęp QT. 	[108]
Listopad–grudzień 2016	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenie niepożądane: postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia. ChPL musi zostać również uzupełniona o informację dotyczące konieczności podjęcia działań diagnostycznych w przypadku podejrzenia rozwoju postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii w trakcie terapii IBR. 	[109]
Luty 2017	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® - usunięcie z ostrzeżeń wpływu IBR na odstęp QT. 	[110]
Czerwiec 2017	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenia niepożądane: reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz zaburzenia rytmu serca, a w tym tachykardię komorową oraz migotanie/trzepotanie przedsionków. 	[111]
Listopad 2017	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenie niepożądane: zapalenie tkanki podskórnej. 	[112]
Czerwiec 2018	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenie niepożądane: neuropatia obwodowa. 	[113]
Lipiec 2020	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący przypadku zapalenia wątroby typu E podczas stosowania IBR. 	[88]
Październik 2020	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenie niepożądane: zapalenie wątroby typu E. 	[114]
Czerwiec 2021	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o ostrzeżenie dotyczące ryzyka zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby oraz uzupełnienia ChPL o zdarzenie niepożądane: krwotok do oka. 	[64]
Sierpień–wrzesień 2021	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący przypadku nagłej śmierci podczas stosowania IBR oraz inhibitora konwertazy angiotensyny – podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przeanalizowania tego zdarzenia. 	[115]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Wrzesień 2021	• Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o wstępne monitorowanie pacjentów pod kątem niewydolności i zaburzeń rytmu serca.	[116]
Październik 2021	• Komunikat dotyczący przypadku nagłej śmierci podczas stosowania IBR oraz inhibitora konwertazy angiotensyny – uznano brak wystarczających dowodów na potwierdzenie związku wystąpienia zdarzenia niepożądanego z terapią.	[117]
Listopad–grudzień 2021	• Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o wstępne monitorowanie pacjentów pod kątem niewydolności i zaburzeń rytmu serca.	[118]
Styczeń 2022	• Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenia niepożądane: śmiertelne i poważne zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca. ChPL musi zostać również uzupełniona o konieczność okresowego monitorowania pacjentów pod kątem zwiększonego ryzyka nagłej śmierci w przypadku stosowania IBR.	[119]
Maj 2022	• Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenia niepożądane: śmiertelne i poważne zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca. ChPL musi zostać również uzupełniona o konieczność okresowego monitorowania pacjentów pod kątem zwiększonego ryzyka nagłej śmierci w przypadku stosowania IBR.	[120]
Lipiec 2022	• Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenia niepożądane: śmiertelne i poważne zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca. ChPL musi zostać również uzupełniona o konieczność okresowego monitorowania pacjentów pod kątem zwiększonego ryzyka nagłej śmierci w przypadku stosowania IBR.	[121]
Czerwiec 2023	• Komunikat odnośnie konieczności zaktualizowania ChPL dla Imbruvica® o zdarzenia niepożądane: ostre uszkodzenie nerek i ziarniniak ropotwórczy.	[122]
FDA		
Październik–grudzień 2016	• Komunikat o aktualizacji etykiety Imbruvica®, w której dodano informację o ryzyku wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	[123, 124]
Lipiec–wrzesień 2017	• Komunikat dotyczący potencjalnego działania hepatotoksycznego leku Imbruvica® - zgodnie z informacjami z grudnia 2022 r. FDA podjęło decyzję o braku konieczności dalszych działań w tym zakresie. • Komunikat dotyczący potencjalnego rozwoju arytmii komorowej podczas stosowaniu leku Imbruvica® - ulotka preparatu została zaktualizowana w marcu 2018 r.	[125]
Styczeń–marzec 2023	• Komunikat dotyczący potencjalnego działania hepatotoksycznego leku Imbruvica® - zgodnie z informacjami z czerwca 2023 r. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresie.	[59]

AKALABRUTYNIB (ACA)

Nie odnaleziono żadnych dokumentów na stronie UPRL i EMA informujących o bezpieczeństwie stosowania akalabrutynibu. Na stronie FDA opublikowano ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku wywołania przez akalabrutynib zapalenia płuc, zespołu rozpadu guza i polekowego uszkodzenia wątroby w związku ze zgłoszeniami w systemie FAERS. W chwili obecnej akalabrutynib nie figuruje w bazie DILrank [59, 98, 126].

9.2. Raportowane działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tabela 46) przedstawiono zgłoszone do bazy WHO działania niepożądane (ADR; *adverse drug reaction*) związane ze stosowaniem zanubrutynibu, ibrutynibu, rytuksymabu, lenalidomidu, bendamustyny, chlorambucylu, cyklofosfamidu, prednizonu, winkrystyny, doksorubicyny i akalabrutynibu.

Do tej pory odnotowano łącznie: 1110 ADR dla zanubrutynibu (lata 2016-2023), 124 461 ADR dla rytuksymabu (lata 1999-2023), 327 415 ADR dla lenalidomidu (lata 2005-2023), 13 637 ADR dla bendamustyny (lata 1996-2023), 2 566 ADR dla chlorambucylu (lata 1969-2023), 140 141 ADR dla cyklofosfamidu (lata 1968-2023), 89 378 ADR dla prednizonu (lata 1968-2023), 55 347 ADR dla winkrystyny (lata 1968-2023), 102 661 ADR dla doksorubicyny (lata 1974-2023), 67 016 ADR dla ibrutynibu (lata 2013-2023) i 4 954 ADR dla akalbrutynibu (lata 2016-2023) [127].

Tabela 46.
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 12.01.2024 r.) [127]

Kategoria	Zanubrutynib (2016–2023)	Ibrutynib (2013–2023)	Rytuksymab (1999–2023)	Lenalidomid (2005–2023)	Bendamustyna (1996–2023)	Chlorambucyl (1969–2023)	Cyklofosfamid (1968–2023)	Prednizon (1968–2023)	Winkrystyna (1968–2023)	Dokсорubicyna (1974–2023)	Akalabrutynib (2016–2023)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	130	5 894	18 273	24 844	3 147	639	48 127	9 484	17 693	30 367	482
Zaburzenia sercowe	82	7 198	6 943	13 626	693	84	5 887	5 027	2 803	6 668	378
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	115	338	180	33	14	561	671	385	459	7
Zaburzenia błędniaka i choroby uszu	13	915	1 044	2 939	73	18	729	800	369	516	57
Zaburzenia endokrynologiczne	3	261	435	746	25	6	608	1 995	403	347	10
Choroby oczu	30	2 689	2 504	7 758	140	36	1 717	3 720	858	1 121	82
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	188	11 595	15 719	52 727	1 630	254	27 375	15 962	10 473	22 920	640
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	305	21 811	41 374	91 378	4 221	531	28 237	30 280	12 839	23 381	2 149
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	11	823	2 212	2 970	308	94	4 364	2 518	2 486	2 050	67
Zaburzenia układu odporności	15	1 208	7 900	5 613	522	78	3 478	5 019	1 129	2 020	80
Zakażenia i zarażenia	290	13 718	27 175	53 720	3 128	418	19 040	23 822	10 639	12 229	520
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	293	12 426	20 329	32 685	1 452	238	8 200	12 997	4 304	7 056	595
Badania laboratoryjne	167	10 830	13 992	52 487	1 533	202	17 235	13 440	6 486	10 126	721
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	53	3 418	4 399	14 640	757	81	7 167	8 660	3 657	6 026	263
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	111	7 724	9 499	26 489	413	67	5 805	11 624	2 419	5 248	434

Kategoria	Zanubrutynib (2016–2023)	Ibrutynib (2013–2023)	Rytuksymab (1999–2023)	Lenalidomid (2005–2023)	Bendamustyna (1996–2023)	Chlorambucyl (1969–2023)	Cyklofosfamid (1968–2023)	Prednizon (1968–2023)	Winkrystyna (1968–2023)	Dokсорubicyna (1974–2023)	Akalabrutynib (2016–2023)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	60	4 513	8 085	28 293	1 404	260	9 758	6 653	5 200	7 354	348
Zaburzenia układu nerwowego	128	8 489	13 894	41 041	1 079	264	13 179	11 771	8 350	10 082	819
Ciąża, połóg i okołoporodowe	bd	15	620	79	3	1	701	1 042	326	700	1
Problemy z produktem	10	228	281	924	11	4	90	645	48	108	9
Zaburzenia psychiczne	40	2 868	3 214	10 776	268	78	2 620	7 534	1 138	1 990	187
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	46	2 935	3 719	12 964	554	59	4 840	4 637	1 993	2 681	132
Zaburzenia układu rozdrczego i choroby piersi	7	691	623	1 483	31	20	1 347	741	244	1 008	30
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	84	7 589	18 409	24 453	1 246	225	10 616	10 565	5 062	9 493	365
Choroby skóry i tkanki podskórnej	158	8 783	18 227	35 202	1 999	428	14 006	9 575	3 349	13 706	496
Okoliczności społeczne	7	268	424	543	24	5	185	817	91	136	21
Procedury chirurgiczne i medyczne	47	6 349	1 046	2 501	93	37	842	1 661	504	504	43
Choroby naczyniowe	62	4 719	9 430	19 339	703	85	5 374	5 879	2 873	5 221	301

9.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano ostrzeżenia i środki ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. W tabeli poniżej (Tabela 47) przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla interwencji i komparatorów.

Tabela 47.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji oraz komparatorów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	Zanubrutynib
Brukinsa® [128]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko krwotoku: produkt leczniczy może zwiększać ryzyko krwotoku u pacjentów stosujących leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe, dlatego pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych krwawienia i kontrolować morfologię krwi. Równocześnie nie należy stosować leku Brukinsa® z warfaryną ani z innymi antagonistami witaminy K. • Ryzyko zakażeń: należy sprawdzić status zakażenia HBV u pacjenta, gdyż może wystąpić reaktywacja wirusa prowadząca do zakażeń. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń należy rozważyć leczenie profilaktyczne zgodne ze standardem postępowania. • Ryzyko cytopenii: należy monitorować morfologię krwi raz w miesiącu. • Drugie pierwotne nowotwory złośliwe: najczęstszym drugim nowotworem złośliwym był rak skóry dlatego zaleca się stosowanie środków chroniących przed słońcem. • Ryzyko migotania i trzepotania przedsionków: szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, należy zapewnić monitorowanie pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych migotania i trzepotania przedsionków oraz wdrożyć stosowne leczenie. • Zespół rozpadu guza nowotworowego: należy ocenić istotne zagrożenia tj. duża masa nowotworu, stężenie kwasu moczowego we krwi oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności. • Wiek rozrodczy: kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji.
	Rytuksymab
MabThera® [129]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko reakcji związanych z wlewem/podaniem leku: leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w trakcie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania MabThera®. Należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem produktu MabThera® z uwagi na możliwość niedociśnienia w trakcie podawania leku. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć intensywne leczenie objawowe oraz poddać ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza lub nacieku płucnego. • Ryzyko zaburzeń ze strony serca: należy ściśle monitorować pacjentów z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię. • Toksyczność hematologiczna: podczas terapii MabThera® należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi. • Ryzyko zakażeń: produkt leczniczy MabThera® nie powinien być stosowany u osób z czynną, ciężką infekcją oraz z aktywnym zapaleniem wątroby typu B. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz ze schorzeniami, które mogłyby predysponować do wystąpienia ciężkich infekcji oraz u osób, u których istnieje możliwość reaktywacji zakażenia wirusem HBV. • Immunizacja: nie zaleca się stosowania żywych szczepionek u pacjentów leczonych MabThera®.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko reakcji skórnych: w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera® leczenie powinno być na stałe przerwane. • Kobiety w wieku rozrodczym: należy stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia MabThera® oraz 12 miesięcy po zakończeniu terapii.
<p>Revlimid® [130]</p>	<p style="text-align: center;">Lenalidomid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko teratogennego działania na płód: lenalidomid ma zbliżoną budowę do talidomidu, który jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, dlatego wymagana jest wysoce skuteczna metoda antykoncepcji co najmniej 4 tyg. przed, w trakcie i 4 tyg. po leczeniu produktem Revlimid® kobiet w wieku rozrodczym. W przypadku mężczyzn należy uświadomić pacjentom ryzyko obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej w niskim stężeniu podczas leczenia i w krótkim czasie po zakończeniu terapii lenalidomidem. • Ryzyko zawału i choroby zakrzepowo-zatorowej: u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych należy podjąć działania minimalizujące ryzyko oraz dokładnie obserwować. Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Po wystąpieniu jakichkolwiek epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej należy przerwać leczenie i zastosować terapię przeciwzakrzepową. • Ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego: pacjentów w trakcie terapii produktem leczniczym Revlimid® należy badać w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego. • Ryzyko neutropenii i trombocytopenii: należy kontrolować morfologię krwi u pacjentów stosujących lenalidomid, a w przypadku wystąpienia neutropenii rozważyć zastosowanie czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki i zwracania uwagi na objawy tj. krwawienia, wybroczyny. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym. • Ryzyko zaburzeń czynności tarczycy: należy kontrolować czynność tarczycy na początku i w trakcie leczenia oraz zapewnić optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. • Ryzyko zespołu rozpadu guza i reakcji typu „tumor flare”: należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie u pacjentów z dużym rozmiarem guza oraz prowadzić dokładne kontrole, szczególnie w 1. cyklu lub w trakcie zwiększania dawki. • Ryzyko ciężkich reakcji skórnych i alergicznych: lekarze powinni poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji oraz o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia. Należy przerwać leczenie lenalidomidem i nie należy wznawiać leczenia z powodu tych reakcji. • Nietolerancja laktozy: produkt leczniczy Revlimid® nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. • Ryzyko zaburzenia czynności wątroby: należy monitorować czynność wątroby, szczególnie u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby w wywiadzie, niewydolnością nerek lub w przypadku stosowania lenalidomidu z lekami powodującymi zaburzenie czynności wątroby. Po rozpoznaniu niewydolności nerek u pacjentów należy starannie dobrać dawkę leku, gdyż może to zwiększać ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności. • Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusowego: należy zachować szczególne środki ostrożności u pacjentów w przeszłości zakażonych HBV, a przed rozpoczęciem leczenia wykonać testy nosicielstwa HBV. Pacjentów należy poddać dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia. • Ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML): przy podejrzeniu PML należy wstrzymać podawanie leku do czasu wykluczenia, jeśli badania potwierdzą PML należy niezwłocznie przerwać leczenie lenalidomidem. • Ryzyko zaćmy: zaleca się regularne kontrolowanie wzroku, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu.
<p>Bendamustine Accord® [131]</p>	<p style="text-align: center;">Bendamustyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mielosupresja: leczenie bendamustyną może prowadzić do zahamowania czynności szpiku, dlatego w przypadku wystąpienia mielosupresji należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii zaleca się, aby liczba leukocytów wynosiła co najmniej >4000/μl, a płytek krwi >100 000/μl. • Zakażenia: stosowanie produktu leczniczego Bendamustine Accord® może prowadzić do wystąpienia ciężkich i kończących się zgonem zakażeń, w tym bakteryjnych (np. posocznica, zapalenie płuc) i zakażeń oportunistycznych, tj. zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jiroveci (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Podczas leczenia bendamustyną może wystąpić przedłużona limfopenia (<600/μl) i obniżenie liczby limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez okres co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu terapii. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej wyraźne, gdy bendamustyna stosowana jest w skojarzeniu z rytuksymabem. W trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych ze strony układu

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>oddechowego. Ponadto, należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. W przypadku rozpoznania lub podejrzenia wystąpienia zakażeń oportunistycznych należy rozważyć przerwanie leczenia Bendamustine Accord®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B): u nosicieli WZW typu B leczonych Bendamustine Accord® występowała reaktywacja tego zakażenia, co powodowało u niektórych pacjentów wystąpienie ostrej niewydolności wątroby lub zgon. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyną należy zbadać, czy u pacjenta nie występuje zakażenie HBV. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii bendamustyną stwierdzono obecność zakażenia HBV, w tym czynną postać choroby, należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w zakresie leczenia WZW typu B. Nosiciele HBV, u których konieczne jest leczenie bendamustyną, należy szczególnie obserwować przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia WZW typu B. • Odczyny skórne: u pacjentów leczonych Bendamustine Accord® odnotowano występowanie odczynów skórnych (wysypka, ciężkie reakcje skórne oraz wykwyty pęcherzowe), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi, niekiedy prowadząca do zgonu. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych przez lekarza prowadzącego i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do specjalisty w przypadku wystąpienia tych objawów. Nasilające się odczyny skórne podczas leczenia Bendamustine Accord® lub występujące w ciężkiej postaci są wskazaniem do odroczenia lub przerwania terapii. • Zaburzenia pracy serca: podczas leczenia Bendamustine Accord® u pacjentów z zaburzeniami pracy serca należy wykonać kontrolne badanie EKG, dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu (jeśli stężenie < 3,5 mEq/l). Dotychczas zgłaszano śmiertelne przypadki zawału serca i niewydolności serca u chorych leczonych bendamustyną. Pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub przebytymi chorobami serca należy ściśle monitorować. • Nudności, wymioty: podczas leczenia Bendamustine Accord® można stosować środki przeciwwymiotne do objawowego leczenia nudności i wymiotów. • Zespół rozpadu guza: w badaniach klinicznych obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza u pacjentów leczonych bendamustyną, przy czym objawy zazwyczaj rozwijały się w ciągu 48 h od podania pierwszej dawki leku. Brak wprowadzenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego w czasie wystąpienia objawów zespołu rozpadu guza może powodować ostrą niewydolność nerek i śmierć pacjenta. Należy wprowadzić środki zapobiegawcze tj. odpowiednie nawodnienie, dokładne monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyną można rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopuryinol i razburykaza). Dotychczas odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu. • Odczyny anafilaktyczne: w badaniach klinicznych, w trakcie wlewu Bendamustine Accord® często były obserwowane odczyny anafilaktyczne, charakteryzujące się zwykle łagodnymi objawami tj. gorączka, dreszcze, świąd i wysypka, przy czym rzadko występowały ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. U pacjentów, u których odnotowano odczyny związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, glikokortykosteroidów, w celu zapobieżenia wystąpieniu ciężkich odczynów anafilaktycznych w kolejnych cyklach terapii. • Antykoncepcja: Bendamustine Accord® wykazuje działanie teratogenne i mutagenne. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia bendamustyną, a mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w trakcie leczenia i w ciągu 6 mies. po jego zakończeniu. Leczenie bendamustyną może wywołać nieodwracalną bezpłodność, dlatego mężczyźni powinni rozważyć możliwość przechowania nasienia przed rozpoczęciem terapii. • Wynaczynienie: w przypadku pozanaczyniowego podania produktu leczniczego, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę, następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynaczynienia leku. Zalecane jest uniesienie kończyny górnej. Ponadto, wykazano że dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie glikokortykosteroidów nie przynoszą jednoznacznych korzyści.
Leukeran® [132]	<p style="text-align: center;">Chlorambucyl</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas leczenia produktem leczniczym Leukeran® może dojść do krzyżowej reakcji nadwrażliwości (w postaci wysypki skórnej) pomiędzy chlorambucylem a innymi środkami alkilującymi. • Nie zaleca się stosowania żywych szczepionek u osób z upośledzoną odpornością, gdyż zwiększają one ryzyko infekcji. • Pacjenci, którzy mogą potencjalnie przejść autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT, <i>autologous stem cell transplantation</i>) nie powinni być długoterminowo leczeni chlorambucylem. • Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Leukeran®: przed podaniem produktu leczniczego Leukeran® należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków cytotoksycznych. Zetknięcie się z tabletkami Leukeran nie stwarza zagrożenia pod warunkiem nienaruszenia zewnętrznej warstwy powlekającej. Tabletek Leukeran® nie należy dzielić oraz powinny być odpowiednio utylizowane. • Monitorowanie: w trakcie leczenia chlorambucylem należy ściśle kontrolować parametry morfologiczne, gdyż Leukeran® może wywoływać nieodwracalną mielosupresję. Leukeran® zmniejsza liczbę limfocytów i w mniejszym stopniu liczbę granulocytów obojętnochłonnych, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Podczas wystąpienia objawów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych nie jest konieczne przerywanie terapii chlorambucylem, natomiast należy pamiętać o możliwości dalszego zmniejszania się ich liczby po podaniu ostatniej dawki leku. Pacjentów, którzy zostali niedawno poddani radioterapii bądź innym leczeniem wykorzystującym leki cytotoksyczne nie należy leczyć chlorambucylem. Dawka leku Leukeran® nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg na dobę jeśli u pacjenta szpik kostny jest nacieczony limfocytami lub występuje szpik hipoplastyczny. Produkt leczniczy Leukeran® zwiększa ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego, dlatego dzieci z zespołem nerczycowym, pacjenci leczeni tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek i pacjenci z napadami padaczkowymi w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani podczas leczenia chlorambucylem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia czynności wątroby: w przypadku zaburzeń czynności wątroby u pacjentów leczonych chlorambucylem należy dokładnie monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe toksyczności leku. • Mutagenność i rakotwórczość: chlorambucyl wywołuje u ludzi uszkodzenia chromatyd i chromosomów. Dotychczas odnotowano u pacjentów leczonych Leukeran® ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczki i zespoły mielodysplastyczne), szczególnie po długotrwałym leczeniu chlorambucylem. Przed rozpoczęciem leczenia chlorambucylem należy rozważyć stosunek ryzyka wystąpienia białaczki do oczekiwanych korzyści terapeutycznych. • Nietolerancja cukrów: pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy leczyć produktem leczniczym Leukeran®.
Endoxan® [133]	<p style="text-align: center;">Cyklofosfamid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia: u pacjentów leczonych cyklofosfamidem może wystąpić znaczące zahamowanie odpowiedzi immunologicznej i mielosupresja, która przyczynia się do rozwoju leukopenii, neutropenii, trombocytopenii i anemii. W związku ze stosowaniem cyklofosfamidu, u pacjentów zgłaszano występowanie ciężkich zakażeń prowadzących czasem do zgonu w wyniku ciężkiej immunosupresji, występowanie sepsy, wstrząsu septycznego, czy też rozwój zakażeń (zapalenia płuc, zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, pierwotniakowe i pasożytnicze). Ponadto, zakażenia utajone mogą zostać reaktywowane podczas leczenia Endoxan®, a przy wystąpieniu lub rozwoju ciężkich zakażeń należy przerwać leczenie cyklofosfamidem albo zmniejszyć dawkę leku. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej należy podawać antybiotyki i/lub leki przeciwgrzybicze. Lek Endoxan® należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z ciężkim zaburzeniem szpiku kostnego i ciężką immunosupresją. Pacjentów z liczbą leukocytów mniejszą niż 2 500 komórek/μl i (lub) liczbą płytek krwi mniejszą niż 50 000 komórek/μl nie należy leczyć cyklofosfamidem o ile nie jest bezwzględnie konieczne. Czas potrzebny na powrót parametrów morfologicznych tj. liczby krwinek i trombocytów jest uzależniony od zwiększania dawki cyklofosfamidu. Podczas leczenia lekiem Endoxan® najmniejsza liczba leukocytów i trombocytów zazwyczaj występuje w 1. i 2. tyg. leczenia, natomiast szpik kostny i liczba krwinek ulega normalizacji po około 20 dniach. Przed każdym podaniem leku Endoxan® i w trakcie leczenia należy oznaczać liczbę płytek krwi, krwinek i wartości hemoglobiny, należy spodziewać się znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego, szczególnie u pacjentów leczonych wcześniej i/lub otrzymujących jednocześnie chemioterapię i/lub radioterapię. • Toksyczne działanie na nerki i drogi moczowe: leczenie cyklofosfamidem może powodować szereg toksycznych efektów na układ moczowy, takie jak krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów oraz obecność krwi w moczu (hematuria). Te działania toksyczne mogą skutkować powstaniem owrzodzeń, martwicą, zwłóknieniem, zwężeniem pęcherza moczowego i wtórnymi zmianami nowotworowymi. W przypadku wystąpienia zwłóknienia, krwawienia lub nowotworzenia może być konieczne usunięcie pęcherza (cystektomia). Zgłoszono także przypadki toksycznego działania na układ moczowy, które prowadziły do zgonu pacjentów. Działanie toksyczne na układ moczowy może występować zarówno przy krótkotrwałym, jak i długotrwałym stosowaniu cyklofosfamidu, nawet po pojedynczych dawkach. Ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza indukowanego cyklofosfamidem może być zwiększone w przypadku wcześniejszej lub jednoczesnej radioterapii lub leczenia busulfanem. Zapalenie pęcherza zazwyczaj jest początkowo niebakteryjne, ale może prowadzić do wtórnego zakażenia bakteryjnego. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykluczenie lub korekta niedrożności dróg moczowych. Regularne badanie osadu moczu w celu identyfikacji erytrocytów i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i nerki jest zalecane podczas terapii lekiem Endoxan®. Leczenie cyklofosfamidem powinno być ostrożne u pacjentów z czynnym zakażeniem dróg moczowych, a stosowanie mesny i/lub duże nawodnienie może zmniejszyć ryzyko toksycznego działania na pęcherz moczowy. Pacjenci powinni być skłonni do regularnego opróżniania pęcherza. Krwimocz zazwyczaj ustępuje kilka dni po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem, jednak w niektórych przypadkach może utrzymywać się dłużej. W sytuacjach ciężkiego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zazwyczaj konieczne jest przerwanie leczenia cyklofosfamidem. Endoxan® może wywoływać nefrotoksyczność, w tym martwicę kanalików nerkowych. Zgłaszano także przypadki związane z podawaniem cyklofosfamidu, które obejmują hiponatremię powiązaną ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostre zatrucie wodne oraz zespół przypominający SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego), w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym. • Kardiotoksyczność, pacjenci z chorobami serca: podczas stosowania cyklofosfamidu donoszono o przypadkach zapalenia mięśnia sercowego, czasem z zajęciem osierdzia, co może skutkować znacznym wysiękiem z osierdzia z tamponadą serca i prowadzić do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, a czasem nawet śmierci. Zgłaszano występowanie ostrego działania kardiotoksycznego nawet przy pojedynczej dawce cyklofosfamidu poniżej 20 mg/kg. U pacjentów poddawanych różnym schematom leczenia, w tym tych zawierających cyklofosfamid, odnotowano arytmie nadkomorowe oraz komorowe, zarówno w połączeniu, jak i bez innych objawów kardiotoksyczności. Ryzyko

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>toksycznego wpływu cyklofosfamidu na serce może wzrastać przy wysokich dawkach, u pacjentów w podeszłym wieku, osób, które wcześniej były poddawane radioterapii w obszarze serca, oraz u tych, którzy byli wcześniej lub równocześnie leczeni innymi substancjami kardi toksycznymi. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka kardi toksyczności oraz u osób z już istniejącymi schorzeniami serca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działanie toksyczne na płuca: w trakcie i po terapii cyklofosfamidem odnotowano przypadki zapalenia płuc, zwłóknienia płuc, choroby wenookluzyjnej płuc i innych objawów toksycznego oddziaływania na płuca, co mogło skutkować niewydolnością oddechową. Mimo że częstość toksycznych efektów na płuca związanych z leczeniem cyklofosfamidem jest niewielka, prognozy dla pacjentów, u których te działania występują są niekorzystne. Występowanie objawów zapalenia płuc z opóźnieniem, tj. ponad 6 mies. od rozpoczęcia terapii cyklofosfamidem, wiąże się ze szczególnie wysoką śmiertelnością u tych pacjentów. Istnieje ryzyko rozwinięcia się zapalenia płuc nawet po wielu latach od zakończenia leczenia cyklofosfamidem, dodatkowo ostre działanie toksyczne na płuca odnotowano po jednorazowym podaniu cyklofosfamidu. • Wtórne nowotwory: podobnie jak w przypadku innych terapii cytotoxycznych, leczenie cyklofosfamidem niesie ze sobą ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów i zmian poprzedzających je w odległej przyszłości. Istnieje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów dróg moczowych, zmian mielodysplastycznych, częściowo przechodzących w ostre białaczki, chłoniaków, raka tarczycy i mięsaków. W niektórych sytuacjach wtórne nowotwory rozwijały się kilka lat po zakończeniu terapii cyklofosfamidem. Istnieje także relacja między ekspozycją na lek Endoxan® w okresie życia płodowego a obecnością nowotworu. Aby znacznie zminimalizować ryzyko wystąpienia raka pęcherza, zaleca się podjęcie działań zapobiegawczych przeciwko krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego. • Choroba wenookluzyjna wątroby: u pacjentów leczonych cyklofosfamidem odnotowano chorobę wenookluzyjną wątroby. Wykazano, że choroba wenookluzyjna wątroby może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez dłuższy czas niewielkie dawki cyklofosfamidu, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, po poprzedniej radioterapii w okolicy brzucha oraz gdy występuje obniżony stan sprawności pacjenta. • Genotoksyczność: cyklofosfamid wykazuje działanie genotoksyczne i mutagenne zarówno w komórkach somatycznych, jak i w komórkach rozrodczych męskich i żeńskich. Z tego powodu kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia cyklofosfamidem, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci do 6 mies. od zakończenia leczenia. W okresie aktywności seksualnej, zarówno kobiety, jak i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. • Wpływ na płodność: lek Endoxan® może prowadzić do bezpłodności u obu płci, gdyż zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Bezpłodność prawdopodobnie jest zależna od dawki cyklofosfamidu, czasu trwania terapii i stanu czynnościowego gonad w okresie leczenia. U niektórych pacjentów bezpłodność wywołana cyklofosfamidem może mieć charakter nieodwracalny. • Reakcje anafilaktyczne, wrażliwość krzyżowa na inne środki alkilujące: u pacjentów leczonych produktem leczniczym Endoxan® odnotowano występowanie reakcji anafilaktycznych, w tym prowadzących do zgonu oraz zgłaszano prawdopodobieństwo wystąpienia wrażliwości krzyżowej wobec innych środków alkilujących. • Zaburzenia gojenia ran: lek Endoxan® może zaburzać prawidłowe gojenie się ran. • Ryzyko utraty włosów: odnotowano przypadki wypadania włosów podczas terapii lekiem Endoxan®, którego intensywność była zależna od dawki leku i mogło prowadzić do wyłysienia. Odrastające włosy mogą mieć zmienioną strukturę i kolor. • Nudności i wymioty: terapia cyklofosfamidem może powodować nudności i wymioty, które mogą zwiększać swoją intensywność po spożyciu alkoholu. • Ryzyko zapalenia błony śluzowej: terapia produktem leczniczym Endoxan® może wywoływać zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. • Leczenie pacjentów z zaburzeniami nerek: u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek, szczególnie u tych z ciężkimi zaburzeniami nerek, obserwuje się zmniejszone wydalanie cyklofosfamidu i jego metabolitów przez nerki, co może prowadzić do wzrostu ich stężenia w osoczu. Może to skutkować zwiększoną toksycznością, co należy uwzględnić przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów. • Leczenie pacjentów z zaburzeniami wątroby: w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby może wystąpić zmniejszona aktywacja cyklofosfamidu, co może wpływać na skuteczność terapii cyklofosfamidem i powinno to być uwzględnione przy ustalaniu dawki oraz interpretacji reakcji pacjenta na podaną dawkę leku. • Leczenie po wycięciu nadnerczy: pacjenci cierpiący na niewydolność nadnerczy mogą potrzebować zwiększenia dawki kortykosteroidów w sytuacjach stresowych związanych z toksycznym działaniem cytostatyków, w tym cyklofosfamidu.
	<p style="text-align: center;">Prednizon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek Encorton® jest przeciwwskazany u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi oraz wirusowymi ze względu na ryzyko nasilenia, maskowania objawów i lokalizacji zakażenia zwłaszcza w przypadku ospy wietrznej i odry, gdyż przebieg tych chorób u pacjentów leczonych prednizonem jest znacznie cięższy (może prowadzić do zgonu). • Pacjenci leczeni kortykosteroidami w przypadku zwiększonego stresu mogą wymagać podania zwiększonej dawki glikokortykosteroidów. • Dawkę prednizonu należy zmniejszać stopniowo, gdyż nagłe zaprzestanie leczenia może przyczynić się do wystąpienia niewydolności kory nadnerczy. Dodatkowo, przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu prednizonu może powodować objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia prednizonem u pacjentów przybyłych z krajów tropikalnych należy wykluczyć zakażenie pelzakiem czerwoni, ponieważ lek Encorton® może ujawnić utajoną pelzakowicę. • Pacjenci leczeni prednizonem nie powinni być szczepieni żywymi szczepionkami wirusowymi. Ponadto, szczepienie inaktywowanymi szczepionkami może okazać się nieskuteczne. • Lek Encorton® wykazuje silniejsze działanie u pacjentów z niewydolnością tarczycy lub marskością wątroby. • U pacjentów z półpaścem ocznym leczenie prednizonem może wywoływać perforację rogówki. • Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki prednizonu. • Leczenie produktem leczniczym Encorton® może powodować zaburzenia psychiczne oraz nasilać istniejące wcześniej chwiejności emocjonalne lub skłonności psychotyczne. • U pacjentów z hipoprotrombinemią należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego wraz z prednizonem. • Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia prednizonem pacjentów z: nieswoistym wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy jeśli występuje ryzyko perforacji, ropni i innych zakażeń ropnych, uchyłkowatością jelit, ze świeżymi zespoleniami jelit, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, zapaleniem przełyku, zapaleniem żołądka, nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy, niewydolnością nerek, nadciśnieniem tętniczym, osteoporozą, myasthenia gravis, cukrzycą, upośledzoną czynnością wątroby, chorobą serca, zastoinową niewydolnością krążenia, ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrą, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemią oraz hipoalbuminemią. • Długotrwałe leczenie prednizonem może powodować jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, zaćmę, zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych. • Średnie i duże dawki prednizonu mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększać wydalanie potasu i wapnia. • Objawy zapalenia otrzewnej jako wynik perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych wysokimi dawkami prednizonu mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale. • U dzieci, które są długoterminowo leczone prednizonem należy kontrolować zaburzenia rozwoju i wzrostu. • W niektórych przypadkach lek Encorton® może powodować zmniejszenie ruchliwości i liczby plemników. • Pacjenci leczeni kortykosteroidami powinni być kontrolowani pod kątem: czynności nadnerczy, stężenia elektrolitów i glukozy we krwi, czasu protrombinowego (gdy stosowane są jednocześnie leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), funkcjonalności narządu wzroku oraz obecności krwi utajonej w kale. • Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów CYP3A, w tym kobicystatu może zwiększać ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych, dlatego należy unikać łączenia ww. leków z prednizonem o ile jest to możliwe. • Lek Encorton® nie powinien być stosowany u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. • Twardzinowy przełom nerkowy: u pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie szczególnej ostrożności z powodu zwiększonej częstości występowania twardzinowego przełomu nerkowego z nadciśnieniem i zmniejszeniem wytwarzania moczu po podaniu prednizonu w dawce co najmniej 15 mg na dobę, o możliwym śmiertelnym przebiegu. W grupie pacjentów z twardziną układową należy monitorować ciśnienie krwi i czynność nerek. • Ryzyko zaburzeń widzenia: ogólnoustrojowe i miejscowe leczenie kortykosteroidami może powodować zaburzenia widzenia, dlatego należy rozważyć skierowanie pacjenta do okulisty po wystąpieniu objawów tj. nieostre widzenie, w celu ustalenia możliwych przyczyn.
Vincristine Teva® [135]	<p style="text-align: center;">Winkrystyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek Vincristine Teva® powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem doświadczonego lekarza w leczeniu cytostatykami, a strzykawki zawierające ten produkt leczniczy powinny być oznakowane napisem: „Winkrystyna przeznaczona wyłącznie do podawania dożylnego. Podanie inną drogą może prowadzić do zgonu.” • Kontakt ze skórą i błonami śluzowymi: winkrystyna w kontakcie z oczami może powodować ciężkie podrażnienie lub owrzodzenie rogówki, dlatego w ww. przypadku należy niezwłocznie przepłukać oczy dużą ilością wody i skonsultować pacjenta z lekarzem ogólnym lub okulistą. Po kontakcie produktu leczniczego Vincristine Teva® ze skórą, należy przepłukać skórę dużą ilością wody, kolejno przemyć łagodnym mydłem i ponownie spłukać wodą. • Przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie oraz przed każdym kolejnym cyklem należy ocenić czynność wątroby i nerek, funkcje neurologiczne oraz morfologię krwi. W sytuacji, gdy pojawią się objawy związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego, kolejną dawkę należy podać dopiero po dokładnej ocenie obrazu klinicznego. Podobne podejście dotyczy objawów neurologicznych, ponieważ kontynuacja leczenia może prowadzić do poważnych neuropatii. • U pacjentów leczonych winkrystyną w skojarzeniu z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi dla których stwierdzono działanie rakotwórcze, odnotowano powstanie nowotworów wtórnych, natomiast nie ustalono jaką rolę odgrywa winkrystyna w tym procesie. Zaleca się stosowanie środków profilaktycznych przeciw zaparciom, w tym diety,

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>środków przeczyszczających, w szczególności laktulozy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas podawania winkrystyny pacjentom z chorobą niedokrwienną serca należy zachować szczególną ostrożność. • W okresie indukcji remisji ostrej białaczki istnieje ryzyko wystąpienia ostrego podwyższenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. W związku z tym zaleca się częste monitorowanie stężenia kwasu moczowego przez pierwsze 3–4 tygodnie leczenia winkrystyną. W przypadku wykrycia podwyższonego stężenia kwasu moczowego, należy podjąć odpowiednie działania w celu zapobieżenia neuropatii wywołanej przez kwas moczowy. • Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia winkrystyną oraz do 6 mies. po zakończeniu terapii. • Lek Vincristine Teva® uznaje się za „wolny od sodu”. • Przypadkowe podanie dooponowe: nieumyślne podanie dooponowe wymaga natychmiastowej interwencji neurochirurgicznej, aby zapobiec postępującemu paraliżowi, który prowadzi do zgonu. • Wynacznienie: w przypadku wynacznienia należy natychmiastowo wstrzymać podawanie leku Vincristine Teva®, a pozostałą dawkę wstrzyknąć do innej żyły. W rozprowadzeniu leku po wynacznieniu oraz ograniczeniu dyskomfortu i zmniejszeniu ryzyka zapalenia tkanki łącznej może pomóc miejscowe podanie hialuronidazy w dawce 250 j.m/ml, a także umiarkowane ogrzanie miejsca wynacznienia. Szpitalny zestaw na wypadek wynacznienia leków cytostatycznych powinien znajdować się w oddziale, w którym podawany jest lek Vincristine Teva®. • Mielotoksyczność: z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia leukopenii, lekarz oraz pacjent powinni być uważni wobec możliwych zakażeń. W przypadku stwierdzenia leukopenii, konieczne jest podjęcie odpowiednich działań oraz ostrożne rozważenie harmonogramu podawania kolejnej dawki winkrystyny. Przed każdym kolejnym podaniem leku zaleca się przeprowadzenie badania morfologii krwi z rozmazem. W sytuacji, gdy istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia leukopenii i trombocytopenii, konieczne staje się szczególne monitorowanie pacjentów, u których poprzednie leczenie lub sama choroba wpłynęły na funkcjonowanie szpiku kostnego. • Neurotoksyczność: należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi, zwłaszcza leczonymi winkrystyną w skojarzeniu z innymi lekami o neurotoksycznym działaniu. Neurotoksyczne działanie winkrystyny może się nasilać na skutek napromieniania rdzenia kręgowego, chorób neurologicznych lub w wyniku sumowania się z działaniem innych leków. Dodatkowo, pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na neurotoksyczne działanie winkrystyny. • Zaburzenia czynności wątroby: winkrystyna jest metabolizowana głównie w wątrobie, dlatego zaburzenia czynności wątroby u pacjentów mogą przyczynić się do zwiększenia stężenia winkrystyny we krwi i jej okresu półtrwania w osoczu oraz nasilenia działań niepożądanych. Pacjenci poddawani radioterapii, której pole obejmuje wątrobę nie powinni być leczeni produktem leczniczym Vincristine Teva®.
<p>Doxorubicinum Accord® [136]</p>	<p style="text-align: center;">Doksorubicyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Doxorubicinum Accord® należy stosować pod nadzorem lekarza doświadczonego i wykwalifikowanego w dopęcherzowym i dożylnym podawaniu środków cytostatycznych. Doksorubicyna może nasilać toksyczność terapii przeciwnowotworowych stosowanych w skojarzeniu, dlatego pacjentów należy monitorować pod kątem powikłań klinicznych, zwłaszcza tych w podeszłym wieku, z chorobą serca w wywiadzie, zahamowaniem szpiku kostnego, leczonych wcześniej antracyklinami lub po napromienianiu śródpiersia. • Początkowe leczenie doksorubicyną wymaga ścisłej obserwacji pacjentów i wykonywania rozległych badań laboratoryjnych, dlatego zaleca się hospitalizację pacjentów w początkowej fazie leczenia. • Rozpoczęcie leczenia doksorubicyną może być rozważane po ustąpieniu ostrych objawów poprzedniego leczenia cytotoksycznego tj. zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenia. • Przed i w trakcie leczenia doksorubicyną należy: wykonać RTG płuc i klatki piersiowej, EKG, badania krwi, przeprowadzić kontrolę czynności pracy serca (regularnie) i stanu jamy ustnej i gardła (codziennie), w tym błon śluzowych. Dodatkowo, zaleca się aby przed rozpoczęciem leczenia Doxorubicinum Accord® ocenić stan nerek i czynność wątroby z zastosowaniem standardowych testów. • Kontrola czynności lewej komory: przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną i po podaniu dawki skumulowanej tj. około 100 mg/m² należy przeprowadzić analizę LVEF z zastosowaniem ultrasonografii lub scyntygrafii serca. • Czynność serca: leczenie antracyklinami wiąże się z ryzykiem kardiotoxyczności, która może objawiać się poprzez zdarzenia wczesne (ostre) oraz późne (opóźnione). Zaleca się profilaktyczne badanie czynności serca. • Na rozwój opóźnionej radiotoksyczności i kardiotoxyczności po podaniu doksorubicyny szczególnie narażone są dzieci i młodzież. Ryzyko to również może dotyczyć w większym stopniu kobiet niż mężczyzn. • Czynność wątroby: ze względu na fakt, że główną drogą eliminacji doksorubicyny jest wątroba i drogi żółciowe, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić całkowite stężenie

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>bilirubiny w surowicy. Pacjenci ze zwiększonym stężeniem bilirubiny mogą cechować się wolniejszym klirensiem oraz wzrostem toksyczności Doxorubicinum Accord®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność hematologiczna: leczenie dokсорubicyną może wywoływać zahamowanie czynności szpiku, dlatego podczas i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać badania hematologiczne, w tym liczbę białych krwinek w morfologii z rozmazem. Toksyczność hematologiczna dokсорubicyny objawia się głównie poprzez wystąpienie zależnej od dawki, przemijającej leukopenii i/lub granulocytopenii, które mogą wymagać ograniczenie dawki leku. Ciężkie zahamowanie czynności szpiku jako skutek leczenia dokсорubicyną może prowadzić do gorączki, zakażenia, sepsy i/lub posocznicy, wstrząsu septycznego, krwawienia, niedotleniania tkanek lub zgonu. • Ryzyko wtórnych białaczek: u pacjentów leczonych antracyklinami, w tym dokсорubicyną odnotowano rozwój wtórnej białaczki z fazą preleukemiczną lub bez niej. Ryzyko wystąpienia wtórnej białaczki było większe, gdy antracykliny stosowano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, oraz w przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli intensywnie leczeni cytostatykami lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. Okres utajenia wtórnej białaczki może wynosić 1-3 lata. • Podawanie do pęcherza moczowego: dopęcherzowe podanie dokсорubicyny może wywoływać objawy chemicznego zapalenia pęcherza tj. bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, moczenie nocne, stranguria, krwiomocz, martwica ściany pęcherza moczowego. Nie powinno się stosować tej drogi podania u pacjentów z guzami penetrującymi ścianę pęcherza moczowego, zakażeniem dróg moczowych i stanami zapalnymi pęcherza moczowego. • U pacjentów leczonych dokсорubicyną może zwiększać się stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, a w przypadku hiperurykემii należy włączyć terapię lekami, które zmniejszają stężenie kwasu moczowego. Ponadto, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki dokсорubicyny. • Objawy żołądkowo-jelitowe: u pacjentów leczonych Doxorubicinum Accord® zaleca się zapobiegawcze stosowanie środków przeciwwymiotnych. Nie należy stosować dokсорubicyny w przypadku występowania owrzodzeń, stanów zapalnych lub biegunki. • Wnacznienie: na podanie dokсорubicyny poza żyłę może prowadzić do martwicy i zakrzepowego zapalenia żył. Po wnacznieniu leku należy podać dożylnie deksrazoksan (nie później niż 6 h od zdarzenia) lub miejscowo 99% dimetylosulfotlenek. • Radioterapia: dotychczas opisano toksyczne działania niepożądane występujące podczas leczenia pacjentów dokсорubicyną, które były indukowane napromienianiem (dot. serca, błony śluzowej, skóry i wątroby). Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów którzy byli, są i będą poddawali radioterapii, gdyż istnieje ryzyko wystąpienia miejscowych reakcji w polu naświetlania podczas leczenia dokсорubicyną (zgłoszono przypadki ciężkiej hepatotoksyczności, czasem prowadzącej do zgonu). Ponadto, uprzednie naświetlanie śródpiersia zwiększa kardiotoksyczność Doxorubicinum Accord®, dlatego nie należy w tej grupie pacjentów przekraczać dawki skumulowanej 400 mg/m². • Niepłodność: produkt leczniczy Doxorubicinum Accord® może działać genotoksycznie, mutagennie oraz powodować bezpłodność w trakcie leczenia. U kobiet podczas leczenia dokсорubicyną może wystąpić zatrzymanie miesiączki (zwykle wraca po zakończeniu leczenia) oraz przedwczesna menopauza. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie i przez 6 mies. po zakończeniu leczenia, natomiast mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji oraz rozważyć przechowanie nasienia przed rozpoczęciem terapii, gdyż możliwe jest wystąpienie trwałej bezpłodności. Ze względu na ryzyko indukcji uszkodzeń w chromosomach w ludzkich plemnikach przez dokсорubicynę, mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas trwania leczenia i przez 6 mies. po jego skończeniu. • Leczenie przeciwnowotworowe: produkt leczniczy Doxorubicinum Accord® może zwiększać toksyczność innych terapii przeciwnowotworowych, np. poprzez zaostrzenie indukowanego cyklofosfamidem krwotocznego zapalenia pęcherza czy nasilenie hepatotoksyczności 6-merkaptopuryny. • Szczepionki: zazwyczaj nie zaleca się leczenia dokсорubicyną i szczepienia żywymi / żywymi atenuowanymi szczepionkami, gdyż może to spowodować wystąpienie poważnych infekcji, w tym prowadzących do zgonu. Dodatkowo, pacjenci leczeni dokсорubicyną powinni unikać kontaktu z osobami, które niedawno zostały zaszczepione przeciw polio. • Otyli pacjenci mają zmniejszony klirens ogólnoustrojowy dokсорubicyny. • Zespół rozpadu guza: dokсорubicyna może powodować podwyższone stężenie kwasu moczowego poprzez zintensyfikowany katabolizm puryn, który towarzyszy szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych po podaniu cytostatyku. Profilaktyka z zastosowaniem allopurinolu, nawodnienie oraz alkalizacja moczu mogą ograniczyć potencjalne powikłania zespołu lizy guza. • Lek Doxorubicinum Accord® może powodować czerwone zabarwienie moczu, które nie stanowi zagrożenia dla zdrowia. • Nie należy podawać dokсорubicyny w przypadku obecności owrzodzeń ust, depresji szpiku kostnego lub w fazie jej rozwoju. Nie zaleca się podawania dokсорubicyny jeśli u pacjenta wystąpi objaw poprzedzający owrzodzenie ust, czyli uczucie pieczenia w tej okolicy.
Imbruvica® [137]	<p>Ibrutinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko krwotoku: stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi jednocześnie z produktem leczniczym Imbruvica® zwiększa ryzyko poważnych krwawień. Nie należy stosować warfaryny ani innych agonistów witaminy K jednocześnie z Imbruvica®, unikać suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Należy obserwować objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia. Należy wstrzymać stosowanie co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> • Leukostaza: należy dokładnie obserwować pacjentów i w razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające (nawodnienie i/lub leczenie cytoredukcyjne) lub rozważyć czasowe wstrzymanie stosowania leku. • Pęknięcie śledziony: pacjenci u których wystąpią bóle lewego górnego odcinka jamy brzusznej lub barku powinni zostać zbadani pod kątem możliwości pęknięcia śledziony. Należy monitorować stan choroby i wielkość śledziony gdy terapia produktem leczniczym Imbruvica® zostanie przerwana lub zakończona. • Ryzyko zakażeń: należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, neutropenii, zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwniektoryjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę wg standardów postępowania. • Ryzyko cytopenii: należy badać morfologię krwi raz w miesiącu. • Ryzyko śródmiąższowej choroby płuc: należy obserwować u pacjentów objawy płucne wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc i w razie wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli objawy będą się utrzymywać należy ocenić ryzyko i korzyść terapii Imbruvica® i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki. • Ryzyko niemierności rytmu serca i niewydolności serca: przed rozpoczęciem leczenia Imbruvica® należy przeprowadzić ocenę kliniczną wywiadu i czynności serca oraz ocenić stosunek korzyści do ryzyka z terapii u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych. W trakcie leczenia pacjenci powinni być uważnie monitorowani, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia bądź modyfikację dawki. • Ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych: należy kontrolować regularnie stan pacjentów wg środków ostrożności dotyczących niemierności rytmu serca i niewydolności serca oraz działań niepożądanych. • Zespół rozpadu guza: należy obserwować pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym i stosować odpowiednie środki ostrożności. • Rak skóry niebędący czerniakiem: należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem. • Ryzyko nadciśnienia: zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia tętniczego, w razie potrzeby włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie leczenia Imbruvica®. • Ryzyko limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH): pacjenci powinni być informowani o objawach HLH i podczas wystąpienia wczesnych objawów patologicznej aktywacji immunologicznej powinni być poddani natychmiastowej ocenie klinicznej w celu rozpoznania HLH. • Ryzyko interakcji lekowych: jednoczesne stosowanie Imbruvica® z inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib, co prowadzi do zwiększenia ryzyka toksyczności. Induktory CYP3A4 mogą zmniejszać ekspozycję na Imbruvica®, a tym samym prowadzić do braku skuteczności leczenia. • Kobiety w wieku rozrodczym: wymagana wysoce skuteczna metoda antykoncepcji podczas stosowania Imbruvica®.
Calquence® [138]	<p style="text-align: center;">Akalabrutynib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko krwotoku: niektórzy pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczeni akalabrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem doświadczyli ciężkich zdarzeń krwotocznych, w tym krwawień w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończyły się zgonem. W większości krwawienia były mniej ciężkie (siniaki, wybroczyny), natomiast mechanizm tych zdarzeń nie został poznany. Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe mogą mieć większą skłonność do krwotoków, dlatego należy zachować ostrożność i monitorować chorych leczonych Calquence® pod kątem objawów przedmiotowych krwawienia. Ponadto, nie należy leczyć pacjentów akalabrutynibem i jednocześnie podawać warfaryny ani innych agonistów witaminy K. Należy również rozważyć wstrzymanie podawania leku Calquence® 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym. • Ryzyko zakażeń: wśród pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy byli leczeni akalabrutynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem odnotowano występowanie ciężkich zakażeń (grzybicze, bakteryjne lub wirusowe), w tym zakończone zgonem. Zazwyczaj zakażenia występowały u pacjentów bez neutropenii 3. lub 4. stopnia. Zaobserwowano również zakażenia, które rozwinęły się wskutek reaktywacji WZW typu B, HZV, aspergilozy oraz postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. U pacjentów leczonych akalabrutynibem, którzy mają zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych należy rozważyć włączenie profilaktyki zgodnej ze standardami leczenia. Należy również monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas terapii Calquence®. • Cytopenie: u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi podczas terapii lekiem Calquence®, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z obinutuzumabem obserwowano cytopenie 3. lub 4. stopnia, w tym neutropenię, niedokrwistość i małopłytkowość. Należy monitorować pełną morfologię krwi wg wskazań medycznych. • Drugi pierwotny nowotwór złośliwy: u pacjentów leczonych Calquence® występowały drugie pierwotne nowotwory złośliwe. Bardzo często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. • Migotanie przedsionków: należy monitorować pacjentów leczonych akalabrutynibem pod kątem objawów migotania i trzepotania przedsionków tj. kołatanie serca, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, omdlenie, duszność oraz przeprowadzić badanie EKG. Ponadto, jeśli wystąpi migotanie przedsionków u pacjenta leczonego produktem leczniczym Calquence® należy przeprowadzić szczegółową ocenę ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>alternatywne opcje leczenia do Calquence® i ściśle kontrolowane leczenie lekami przeciwzakrzepowymi.</p> <ul style="list-style-type: none">• Inne leki: równoczesne podawanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A w skojarzeniu z lekiem Calquence® może skutkować większą ekspozycją na akalabrutynib, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań toksycznych. Induktory CYP3A mogą prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na akalabrutynib, co skutkuje utratą skuteczności leku Calquence®, dlatego nie należy ich podawać jednocześnie.• Produkt leczniczy Calquence® uznaje się za „wolny od sodu”.

10. Opracowania wtórne

W wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Niemniej do analizy klinicznej włączono porównania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Odnalezione w toku przeglądu systematycznego badania dla zanubrutynibu (MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003) zostały zaprojektowane jako nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej, co związane było z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego efektów względnych terapii, jak również porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne. Niemniej jednak, mając na uwadze niezaspokojone potrzeby terapeutyczne populacji docelowej, brak badań porównawczych nie stanowił istotnego ograniczenia dla rejestracji preparatu we wnioskowanym wskazaniu przez EMA [16].
2. W badaniach dla zanubrutynibu uczestniczyła ograniczona liczba chorych (MAGNOLIA: 66 pacjentów, BGB-3111-AU-003: 20 pacjentów), co spowodowane jest w głównej mierze rzadkim rozpozyszczeniem MZL w populacji ogólnej (choroba rzadka). [REDACTED]
[REDACTED]
3. Okres obserwacji w badaniach dla zanubrutynibu był stosunkowo krótki (mediana w badaniu MAGNOLIA: 28 mies., BGB-3111-AU-003: 35 mies.), stąd wnioskowanie o wieloletniej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania zanubrutynibu pozostaje ograniczone. Niemniej jednak długoterminowe badania dla stosowania zanubrutynibu w innych nowotworach B-komórkowych, takich jak przewlekła białaczka limfocytowa wskazują na długoterminowe utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa [139].
4. Pierwszorzędowym punktem końcowym w głównym badaniu rejestracyjnym (MAGNOLIA) był zastępczy punkt końcowy, jakim jest ORR. Należy jednak podkreślić, iż ukierunkowanie badań na ocenę tego punktu końcowego jest dopuszczalne przez EMA, zwłaszcza przypadku badań dotyczących chorób rzadkich i nowotworów indolentnych, cechujących się wysokimi wskaźnikami przeżycia całkowitego. Warto także podkreślić, że ocena ORR prowadzona była zarówno przez badaczy, jak i niezależną komisję, a wyniki uzyskane w przypadku obydwu ocen były spójne.

[REDACTED] Zidentyfikowane badania eksperymentalne dla komparatora dotyczyły wybranych schematów, wchodzących w skład standardu postępowania w Polsce i cechowały się ograniczoną liczebnością i znaczną heterogenicznością w stosunku do badań dla zanubrutynibu w zakresie charakterystyki populacji i definicji punktów końcowych, co ograniczało możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych. [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. W toku wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie zidentyfikowano żadnych badań dla zanubrutynibu z poziomu rzeczywistej praktyki klinicznej ani przeglądów systematycznych.

12. Dyskusja

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) to choroba nowotworowa układu limfatycznego, najczęściej dotykająca osoby w podeszłym wieku [140]. W Polsce w latach 2000–2014 na MZL zachorowało niespełna 1,5 tys. osób, co klasyfikuje to schorzenie jako chorobę rzadką [141]. Choć rokowanie w MZL jest na ogół bardzo dobre, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 8–10 lat, choroba ta ma charakter nawrotowy, co związane jest z koniecznością stosowania wielu kolejnych linii leczenia w trakcie jej przebiegu klinicznego, a u części chorych występuje oporność na standardowe leczenie systemowe z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20. Pacjenci z opornością lub nawrotem MZL, u których uprzednio zastosowano leczenie przeciwciałami anti-CD20, znajdują się obecnie w stanie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej [142]. Brak jest bowiem ujednoczonego standardu postępowania u tych pacjentów, zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej [143–146], a do niedawna nie było ani jednej zarejestrowanej opcji terapeutycznej dla wnioskowanej populacji.

Zanubrutynib jest pierwszym – i do chwili obecnej – jedynym lekiem dopuszczonym do obrotu dla wnioskowanej populacji. Celem niniejszej analizy klinicznej była porównawcza ocena zanubrutynibu względem aktualnie stosowanego w Polsce standardu postępowania (SOC). Przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych ankieta wykazała, że wśród polskich pacjentów z populacji docelowej stosowane są różnorodne i zindywidualizowane terapie, obejmujące przede wszystkim schematy terapeutyczne oparte o rytuksymab (w monoterapii lub skojarzeniu z: bendamustyną, lenalidomidem, cyklofosfamidem, chlorambucylem, R-CHOP, R-CHOP), a u nielicznego odsetka chorych (<2%), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), wykorzystuje się również alternatywne do zanubrutynibu inhibitory BTK – ibrutynib lub akalabrutynib [54]. W związku z brakiem ujednoczonego schematu postępowania i wielu różnych możliwości terapeutycznych, postanowiono o przeprowadzeniu oceny porównawczej zanubrutynibu względem wszystkich ww. terapii łącznie (komparator złożony), a uzupełniając w miarę dostępności danych, przeprowadzono również analizy porównawcze względem poszczególnych schematów.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 jednoramienne badania fazy II (MAGNOLIA) i I/II (BGB-3111-AU-003), opisujące skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu. Obydwa badania cechowały się ograniczoną liczebnością próby, co spowodowane jest w głównej mierze rzadkim rozpowszechnieniem MZL w populacji ogólnej – łącznie w obydwu badaniach uczestniczyło 88 pacjentów. Pomimo ograniczeń związanych z brakiem grupy kontrolnej w badaniach, małą liczebnością próby oraz długością okresu obserwacji, agencje regulatorowe uznały wysoką wartość kliniczną terapii, decydując się na rejestrację leku w oparciu o wyniki badań fazy II. Amerykańska FDA przyznała zanubrutynibowi pierwszeństwo oceny (*priority review*) [147], które zakończyło się jego przyspieszoną rejestracją (*accelarated approval*) w MZL. Procedura ta

zarezerwowana jest dla poważnych schorzeń o niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych w oparciu o zastępcze punkty końcowe [148].

Pierwszorzędownym punktem końcowym w głównym badaniu rejestracyjnym (MAGNOLIA) była odpowiedź na leczenie, co jest akceptowalne przez agencje regulatorowe, zwłaszcza w przypadku badań jednoramiennych, dotyczących chorób rzadkich i nowotworów indolentnych, o wysokich wskaźnikach przeżycia całkowitego. W badaniach dla zanubrutynibu odpowiedź na leczenie uzyskano u 71% pacjentów, a czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie zanubrutynibem był krótki, z medianą poniżej 3 mies. Odpowiedzi na leczenie utrzymywały się powyżej 2 lat u około 73% chorych, co świadczy o wysokim potencjale przeciwnowotworowym terapii. Mediany przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji nie zostały osiągnięte w zidentyfikowanych badaniach, natomiast odsetki 24-mies. przeżyć wynosiły odpowiednio 84–86% i 71–72%. W oparciu o kryteria ESMO-MCBS, wartość kliniczną zanubrutynibu należy uznać za wysoką. Terapia ta umożliwia bowiem uzyskanie odpowiedzi na leczenie u zdecydowanej większości pacjentów, poprawiając również jakość życia względem wartości wyjściowych i nie zwiększając toksyczności o stopniu nasilenia ≥ 3 , wpływających na codzienne samopoczucie. Choć wśród najczęściej obserwowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych występowały ból mięśniowo-szkieletowy (36%), biegunka (25%), i siniaczenie (24%), zdarzenia te najczęściej cechowały się łagodnym przebiegiem, o stopniu nasilenia 1–2. Poważne zdarzenia niepożądane z nasileniem ≥ 3 stopnia obejmowały przede wszystkim toksyczność hematologiczną odnotowywaną w badaniach laboratoryjnych, w tym w szczególności neutropenię (15%) i anemię (6%).

Brak badań z grupą kontrolną dla zanubrutynibu wiązał się z koniecznością przeprowadzenia dodatkowego przeszukania w bazach informacji medycznej, celem identyfikacji badań dla komparatora, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa. W ramach dodatkowego przeszukania baz i innych źródeł zidentyfikowano 6 badań eksperymentalnych oraz 3 badania obserwacyjne dla komparatora, z czego

Pozostałe odnalezione badania dotyczyły pojedynczych, wybranych schematów postępowania, takich jak rytuksymab w monoterapii (AUGMENT, CHRONOS-3), rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem (AUGMENT, MAGNIFY), niektórych chemioimmunoterapii (SELENE, Lévy 2022), ibrutynibu (PCYC-11121, Epperla 2022) i akalabrutynibu (ACE-LY-003), zatem w niewielkim stopniu odzwierciedlały one standard postępowania w Polsce. Jednocześnie ww. badania w większości cechowały się licznymi ograniczeniami w porównywalności charakterystyk populacji z badaniami dla zanubrutynibu, jak i definicjami ocenianych punktów końcowych. W wielu przypadkach ww. badania były prowadzone w populacjach szerszych niż docelowa, tj. w ogólnej populacji z chłoniakami nieziarniczymi, a pacjenci z MZL po uprzednim leczeniu przeciwciałami anti-CD20 stanowili jedynie niewielką podgrupę chorych – liczącą zwykle od kilkunastu do kilkudziesięciu chorych. Ponadto pomiędzy poszczególnymi badaniami dla komparatora odnotowywano istotne rozbieżności w porównaniu do badań dla zanubrutynibu. Wobec powyższego uznano, że zestawienie

jakościowe wyników z poszczególnych badań za metodę analityczną o wysokiej niepewności i w pierwszej kolejności postanowiono wnioskować w oparciu o porównanie pośrednie metodą dostosowania populacji (MAIC), traktując wyniki zestawień jakościowych za uzupełniające.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Także poglądowe wyniki zestawień jakościowych sugerują, że zanubrutynib może być opcją korzystniejszą od poszczególnych terapii wchodzących w skład standardu postępowania w zakresie poszczególnych punktów końcowych związanych ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem. Przykładowo, estymowane odsetki pacjentów wolnych od progresji w 24 mies. były wyższe u pacjentów leczonych zanubrutynibem (71–72%) niż rytuksymabem w monoterapii (39%) lub w skojarzeniu z lenalidomidem (46%) oraz alternatywnymi inhibitorami BTK – ibrutynibem (44–55%) i akalabrutynibem (55%). Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie również była wyższa

w przypadku zanubrutynibu (71%) niż rytuksymabu w monoterapii (41–44%) i w skojarzeniu z lenalidomidem (61%), ibrutynibu (58%) i akalabrutynibu (53%). Jedynie w przypadku zestawienia z chemioimmunoterapią odnotowano nieco niższy odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych zanubrutynibem (71% vs 82%), jednak ze względu na brak charakterystyk wyjściowych pacjentów leczonych schematami R-COP i rytuksymabem z bendamustyną, wiarygodność ostatniego wyniku jest trudna do interpretacji.

Jednocześnie warto zauważyć, że profil bezpieczeństwa zanubrutynibu może być korzystniejszy niż innych opcji, na co wskazują eksperci kliniczni, rekomendujący zanubrutynib w szczególności chorym, u których spodziewana jest nietolerancja złożonej chemioimmunoterapii [142]. W ramach przeprowadzonych zestawień zaobserwowano, że odsetek pacjentów doświadczających TEAE ≥ 3 stopnia był znacznie niższy wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem (50%) niż rytuksymabem z lenalidomidem (77%) oraz rytuksymabem z bendamustyną lub R-CHOP (96%). W badaniach dla ocenianej interwencji rzadziej zaprzestawano terapii z powodu TEAE niż w przypadku terapii złożonej, pomimo że zanubrutynib stosowany jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, podczas gdy terapia skojarzona z lenalidomidem – maksymalnie przez 12 cykli, a chemioimmunoterapia – maksymalnie przez 6 cykli. W odniesieniu do poszczególnych zdarzeń niepożądanych, u pacjentów leczonych zanubrutynibem rzadziej występowała neutropenia stopnia ≥ 3 (15% vs 43%), zaparcia (17% vs 33%) i zmęczenia (11% vs 35%) w porównaniu z rytuksymabem z lenalidomidem oraz biegunka (25% vs 50%), ból stawów (8% vs 32%), kaszel (8% vs 25%), neutropenia stopnia ≥ 3 (15% vs 43%), nudności (13% vs 57%), zaparcia (17% vs 39%) i zmęczenie (11% vs 57%) w porównaniu z chemioimmunoterapią. Także w przypadku porównania z alternatywnymi inhibitorami BTK odnotowywano przewagę zanubrutynibu w zakresie bezpieczeństwa, zwłaszcza w zakresie biegunek, nudności, kaszlu i zmęczenia.

Mając na uwadze powyższe wyniki, wskazujące na wyższą skuteczność zanubrutynibu w porównaniu do standardu postępowania oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, prawdopodobnie cechujący się mniejszą toksycznością niż złożonych schematów immuno(chemio)terapii, finansowanie ze środków publicznych zanubrutynibu wydaje się uzasadnione i pozwoli uzyskać pacjentom dostęp do nowoczesnego leczenia o udowodnionych korzyściach klinicznych.

13. Wnioski

Zanubrutynib (Brukinsa®), należący do grupy inhibitorów BTK, jest obecnie jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL, u których uprzednio zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20. Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu zostało ocenione w dwóch wieloośrodkowych nierandomizowanych badaniach eksperymentalnych fazy I/II (BGB-3111-AU-003) i II (MAGNOLIA), bez grupy kontrolnej. Ze względu na specyfikę, rzadki charakter schorzenia oraz niezaspokojone potrzeby terapeutyczne, EMA uznała powyższe dowody naukowe za wystarczające do oceny korzyści i ryzyka stosowania preparatu oraz rejestracji produktu w powyższym wskazaniu.

W odnalezionych badaniach wykazano, że stosowanie zanubrutynibu w populacji docelowej pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u 71% pacjentów, w tym u 24% możliwe jest osiągnięcie całkowitej remisji. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie zanubrutynibem jest krótki, z medianą poniżej 3 mies., a odpowiedzi na leczenie utrzymują się powyżej 2 lat u około 73% chorych, co świadczy o wysokim potencjale przeciwnowotworowym terapii. Mediany przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji nie zostały osiągnięte w zidentyfikowanych badaniach, natomiast odsetki 24-mies. przeżyć wynosiły odpowiednio 84–86% i 71–72%. W oparciu o kryteria zaproponowane przez ESMO, zanubrutynib stanowi opcję terapeutyczną o wysokiej korzyści klinicznej, pozwalając uzyskać odpowiedź na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów, przy poprawie jakości życia względem wartości wyjściowych i bez zwiększenia toksyczności o stopniu nasilenia ≥ 3 , wpływających na codzienne samopoczucie.

W analizowanym wskazaniu zanubrutynib jest jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną, dlatego aktualnie w praktyce klinicznej w Polsce stosowane są różne schematy jedno- lub wielolekowe dobierane w zależności od indywidualnych uwarunkowań. W porównaniu pośrednim względem do opcji stanowiących standard postępowania, zanubrutynib cechuje się istotnie statystycznie wyższą skutecznością w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego.

Profil bezpieczeństwa zanubrutynibu należy uznać za akceptowalny. Wśród najczęściej występujących w populacji docelowej zdarzeń raportowano ból mięśniowo-szkieletowy (36%), biegunkę (25%), siniaczenie (24%), gorączkę (16%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (16%). Choć zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 wystąpiły u połowy chorych, obejmowały one głównie zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenię (15%) oraz anemię (6%). W porównaniu do

innych schematów terapeutycznych, zanubrutynib zasadniczo nie cechował się wyższą toksycznością. W przypadku porównania z chemioimmunoterapią oraz ibrutynibem, odsetek pacjentów z wybranymi zdarzeniami był niekiedy niższy u chorych leczonych alternatywnymi schematami terapeutycznymi.

Podsumowując, zanubrutynib jest jedyną zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów populacji docelowej o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

14. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf>.
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (8.5.2023).
4. Thieblemont et al. (2023) Comparative efficacy of zanubrutinib (ZANU) versus rituximab (RTX) in relapsed marginal zone lymphoma (MZL): matching-adjusted indirect comparison (MAIC). Abstract no. P1113 presented at the 2023 EHA Congress, June 8-11, 2023.
5. Thieblemont et al. (2023) Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of zanubrutinib (ZANU) versus ibrutinib (IBRU) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma (R/R MZL). Abstract no. P1093 presented at the 2023 EHA Congress, June 8-11, 2023.
6. Thieblemont C, Wang K, Keeping S, i in. (2023) Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of zanubrutinib (ZANU) versus ibrutinib (IBRU) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma (R/R MZL). *JCO* 41(16_suppl):e19527–e19527.
7. Thieblemont C, Wang K, Keeping S, i in. (2023) Comparative efficacy of zanubrutinib (ZANU) versus rituximab (RTX) in relapsed marginal zone lymphoma (MZL): Matching-adjusted indirect comparison (MAIC). *JCO* 41(16_suppl):e19526–e19526.
11. The Cochrane Collaboration. (2022) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (1.8.2023).
12. NICE. Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (8.5.2023).
13. Phillips et al. (2022) Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood Advances* 6(11):3472–3479.
14. Tedeschi et al. (2020) Phase 1/2 study of single-agent zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Abstract no. EP1165 and poster no. 2804 presented at the 25th Congress of the European Hematology Association, June 11-14, 2020.
15. Tedeschi et al. (2020) EP1165. Phase 1/2 study of single-agent zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma. 25th Congress of the European Hematology Association. *HemaSphere* 4(S1):542.
16. EMA. (2022) Brukinsa - CHMP assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0002-epar-assessment-report-variation_.pdf (24.8.2023).
17. FDA (2023). Prescribing information. Brukinsa. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213217s007lbl.pdf (24.8.2023).
18. Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02343120> (24.8.2023).
19. Opat et al. (2021) The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clinical Cancer Research* 27(23):6323–6332.

20. Opat S, Tedeschi A, Hu B, i in. (2023) Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study. *Blood Advances* 7(22):6801–6811.
 21. Opat et al. (2019) Phase 2 Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Blood* 134(Supplement_1):5256.
 22. Opat et al. (2020) Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma: Initial Results of the MAGNOLIA (BGB-3111-214) Trial. *Blood* 136:28–30.
 23. Opat et al. (2021) Phase 2 study of zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma (MAGNOLIA study). Abstract no. EP783 presented at the EGA 2021 Virtual Congress, June 9-17, 2021.
 24. Trotman et al. (2021) Safety and Efficacy of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma (magnolia Phase 2 Study). *Hematological Oncology* 39(S2):.
 25. Opat et al. (2022) Zanubrutinib in older patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) marginal zone lymphoma (MZL): subgroup analysis of the MAGNOLIA study. *HemaSphere* 6:1049.
 26. Opat et al. (2022) Long-Term Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Marginal Zone Lymphoma (MZL): Final Analysis of the Magnolia (BGB-3111-214) Trial. *Blood* 140(Supplement 1):573–576.
 27. Opat, Tedeschi A, Hu B. (2023) Long-Term Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Marginal Zone Lymphoma (MZL): Final Analysis of the Magnolia (BGB-3111-214) Trial. *Transplantation and Cellular Therapy* 29:S105-106.
 28. Opat et al. (2023) Long-term efficacy and safety of zanubrutinib (ZANU) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) marginal zone lymphoma (MZL): final analysis of the MAGNOLIA (BGB-3111-214) trial. Abstract no. P1084 presented at the 2023 EHA Congress, June 8-11, 2023.
 29. Linton et al. (2023) Zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma (MZL): Final analysis of MAGNOLIA (BGB-3111-214). *BSH 2023 Oral abstracts book. British Journal of Haematology* 201:12.
 30. Trotman et al. (2023) Long-term efficacy and safety of zanubrutinib (ZANU) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma (R/R MZL): final analysis of the MAGNOLIA (BGB-3111-214) trial. *Hematological Oncology* 41(S2):390–392.
-
32. Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma (MAGNOLIA). Dostęp: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846427> (24.08.2023).
 33. A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001284-24/GB> (24.08.2023).
 34. Strati P, Coleman M, Champion R, i in. (2022) A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 199(1):76–85.
 35. Leonard et al. (2019) AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *JCO* 37(14):1188–1199.
 36. EMA. (2019) Revlimid - CHMP assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0107-epar-assessment-report-variation_en.pdf (1.2.2024).
 37. ClinicalTrials.gov. Rituximab Plus Lenalidomide for Patients With Relapsed / Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma) (AUGMENT). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01938001?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma&intr=acalabrutinib%20OR%20rituximab%20OR%20ibrutinib%20OR%20R-CHOP%20OR%20R-CVP&aggFilters=results:with&rank=13&tab=results> (5.2.2024).
 38. EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Double-blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Plus Lenalidomide (CC-5013) Versus Rituximab Plus Placebo in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Lymphoma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001245-14/results> (5.2.2024).
 39. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, i in. (2021) Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22(5):678–689.
 40. ClinicalTrials.gov. Copanlisib and Rituximab in Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL) (CHRONOS-3). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02367040?tab=results> (5.2.2024).
 41. EU Clinical Trials Register. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of copanlisib in combination with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) – CHRONOS-3. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003893-29/results> (5.2.2024).

42. Noy A, De Vos S, Thieblemont C, i in. (2017) Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 129(16):2224–2232.
43. Noy et al. (2020) Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv.* 4(22):5773–5784.
44. ClinicalTrials.gov. Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01980628?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma&intr=acalabrutinib%20OR%20rituximab%20OR%20ibrutinib%20OR%20R-CHOP%20OR%20R-CVP&aggFilters=results:with&rank=3&tab=results> (5.2.2024).
45. EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003561-34/results> (5.2.2024).
46. Nastoupil LJ, Hess G, Pavlovsky MA, i in. (2023) Phase 3 SELENE study: ibrutinib plus BR/R-CHOP in previously treated patients with follicular or marginal zone lymphoma. *Blood Advances* 7(22):7141–7150.
47. ClinicalTrials.gov. A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination With Either Bendamustine and Rituximab or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Participants With Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (SELENE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01974440?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma&intr=acalabrutinib%20OR%20rituximab%20OR%20ibrutinib%20OR%20R-CHOP%20OR%20R-CVP&aggFilters=results:with&rank=1> (5.2.2024).
48. Epperla N, Zhao Q, Chowdhury SM, i in. (2022) Predictive factors and outcomes for ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: a multicenter cohort study. *J Hematol Oncol* 15(1):96.
49. Lévy M, Dupuis J, Charpy C, i in. (2022) Rituximab or rituximab plus chlorambucil for translocation (11;18)-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a monocentric non-randomized observational study. *Leukemia & Lymphoma* 63(11):2597–2603.
50. Smith A, Crouch S, Lax S, i in. (2015) Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 112(9):1575–1584.
51. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, i in. (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *JCO* 32(27):3059–3067.
52. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, i in. (2007) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO* 25(5):579–586.
53. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, i in. (1999) Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *JCO* 17(4):1244–1244.
54. [REDACTED]
55. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, i in. (2013) Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol* 160(1):47–52.
56. ESMO. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies. Evaluation Form 3. For single arm studies in "orphan diseases" and for diseases with "high unmet need" when primary outcome is PFS or ORR. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/759066/17862927/1/ESMO-MCBS-H-Evaluation-Form-3.pdf> (9.2.2024).
57. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 28 November - 01 December 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf (12.9.2023).
58. FDA (2023). Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST) dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset> (30.8.2023).
59. FDA (2023). January - March 2023 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.8.2023).
60. Roche PL (2011). Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab). Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DDL_MabThera_wersja_0_0_5AUG2011_clean_2popr_podpis.pdf (30.8.2023).
61. Roche PL (2013). Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera®(rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona. Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_MabThera_Final.pdf (30.8.2023).

62. Roche PL (2013). Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab). Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/MabThera_DHPC_HBV.pdf (30.8.2023).
63. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 11-14 January 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf (12.9.2023).
64. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 June 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2021_en.pdf (12.9.2023).
65. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 June 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf (12.9.2023).
66. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 10-12 May 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-12-may-2023_en.pdf (12.9.2023).
67. FDA (2018). July - September 2018 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (12.9.2023).
68. FDA (2018). October - December 2018 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (12.9.2023).
69. FDA (2012). July – September 2012 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2012-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (12.9.2023).
70. FDA (2021). April - June 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (30.8.2023).
71. Celgene (2011). Ważna informacja przeznaczona dla fachowego personelu ochrony zdrowia, dotycząca potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid®(lenalidomid). Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Revlimid_-_DHPC_PL_FINAL.pdf (30.8.2023).
72. Celgene (2012). Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid®(lenalidomid). Dostęp: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/DDL_2011_03_Final.pdf (30.8.2023).
73. Celgene (2012). Komunikat dla Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid) przy innych czynnikach ryzyka. Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DDL_2012_02_Final.pdf (30.8.2023).
74. Celgene (2013). Revlimid. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Dostęp: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/DDL_2013_02_MDS_PL_Final_Ref.pdf (30.8.2023).
75. URPL. (2018) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 14-17 maja 2018 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_pl.pdf (13.9.2023).
76. EMA. (2013) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 2-5 September 2013. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2013_en.pdf (13.9.2023).
77. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 7-10 July 2014. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-july-2014_en.pdf (13.9.2023).
78. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 1-4 December 2014. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-december-2014_en.pdf (13.9.2023).
79. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 04 - 07 May 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf (13.9.2023).

80. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 September 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf (13.9.2023).
81. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the PRAC meeting on 04-08 July 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-04-08-july-2016_en.pdf (12.9.2023).
82. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes from the meeting on 30 August – 02 September 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016_en.pdf (12.9.2023).
83. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26-29 September 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf (13.9.2023).
84. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 9-12 January 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf (13.9.2023).
85. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017_en.pdf (13.9.2023).
86. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08-11 January 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf (13.9.2023).
87. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf (13.9.2023).
88. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 06 – 09 July 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-july-2020_en.pdf (12.9.2023).
89. FDA. (2011) FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Revlimid (lenalidomide) and possible increased risk of developing new malignancies. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-ongoing-safety-review-revlimid-lenalidomide-and-possible-increased> (13.9.2023).
90. FDA (2017). FDA Drug Safety Communication: Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-safety-review-update-cancer-drug-revlimid-lenalidomide-and-risk> (31.8.2023).
91. FDA. (2018) April - June 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (13.9.2023).
92. FDA. (2023) Drug-Induced Liver Injury Severity and Toxicity (DILIST) Dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-severity-and-toxicity-dilist-dataset> (13.9.2023).
93. UPRL (2017). Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. Dostęp: <https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHCP%20Letter.pdf> (17.1.2024).
94. UPRL (2023). Bendamustine Accord (bendamustyny chlorowodorek), 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: ryzyko zwiększonej śmiertelności podczas błędnego podawania produktu leczniczego. Dostęp: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Bendamustine%20Accord%2020.01.2023_0.pdf (17.1.2024).
95. FDA (2015). FDA warns against using Treanda Injection (solution) with closed system transfer devices, adapters, and syringes containing polycarbonate or acrylonitrile-butadiene-styrene; provides list of compatible devices. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-against-using-treanda-injection-solution-closed-system-transfer-devices-adapters-and> (17.1.2024).
96. FDA (2021). October - December 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (17.1.2024).
97. FDA (2016). April - June 2016 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2016-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (17.1.2024).

98. FDA (2024). Drug Induced Liver Injury Rank (DILIrank) Dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset> (15.9.2023).
99. UPRL (2016). Zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych. Dostęp: <https://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (17.1.2024).
100. EMA (2021). New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. EPITT no 19613. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-february-2021-prac_en.pdf (17.1.2024).
101. UPRL (2021). Vincristine Teva (winkrystyna): ryzyko potencjalnego braku dostępności produktu. Porównanie Vincristine Teva i SINDOVIN sprowadzanego w ramach importu interwencyjnego jako odpowiedź na potencjalny brak produktu leczniczego. Dostęp: <https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Vincristine%20Teva.pdf> (17.1.2024).
102. FDA (2020). April - June 2020 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (17.1.2024).
103. EMA (2020). Ibrutynib EPITT nr 19569. Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020_pl.pdf (30.8.2023).
104. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Imbruvica (ibrutynib): Nowe środki minimalizacji ryzyka, w tym zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych. Dostęp: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Imbruvica%202022_0.pdf (30.8.2023).
105. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 5-8 October 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015_en.pdf (12.9.2023).
106. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC Minutes of the meeting on 03-06 November 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-november-2015_en.pdf (12.9.2023).
107. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-february-2016_en.pdf (12.9.2023).
108. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2016_en.pdf (12.9.2023).
109. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 28 November - 01 December 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf (12.9.2023).
110. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 February 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf (12.9.2023).
111. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 June 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-june-2017_en.pdf (12.9.2023).
112. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (12.9.2023).
113. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 11-14 June 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf (12.9.2023).
114. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26 – 29 October 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf (12.9.2023).
115. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of meeting on 30 August – 02 September 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2021_en.pdf (12.9.2023).
116. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 27-30 September 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-september-2021_en.pdf (12.9.2023).
117. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 25-28 October 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-october-2021_en.pdf (12.9.2023).

118. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 29 November – 02 December 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-november-2-december-2021_en.pdf (12.9.2023).
119. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 10-13 January 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-january-2022_en.pdf (12.9.2023).
120. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 02-05 May 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-may-2022_en.pdf (12.9.2023).
121. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 04-07 July 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-july-2022_en.pdf (12.9.2023).
122. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 5-8 June 2023. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-june-2023> (12.9.2023).
123. FDA (2016). October - December 2016 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2016-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (12.9.2023).
124. FDA (2016). October - December 2016 Report Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda> (12.9.2023).
125. FDA (2017). July - September 2017 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (12.9.2023).
126. FDA (2022). April - June 2022 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (17.1.2024).
127. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (29.8.2023).
128. ChPL Brukinsa (INN-zanubrutynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf (25.8.2023).
129. ChPL MabThera (INN-rituximab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137895/anx_137895_pl.pdf (28.8.2023).
130. ChPL Revlimid (INN-lenalidomide). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_pl.pdf (25.8.2023).
131. ChPL Bendamustine Accord (INN-bendamustine hydrochloride). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32942/characteristic> (13.12.2023).
132. ChPL Leukeran (INN-chlorambucil). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19481/characteristic> (14.12.2023).
133. ChPL Endoxan (INN-cyclophosphamide). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (14.12.2023).
134. ChPL Encorton (INN-prednisone). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2202/characteristic> (18.12.2023).
135. ChPL Vincristine Teva (INN-vincristini sulfas). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/20096/characteristic> (18.12.2023).
136. ChPL Doxorubicinum Accord (INN-doxorubicin). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24330/characteristic> (20.12.2023).
137. ChPL Imbruvica (INN-ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf (25.8.2023).
138. ChPL Calquence (INN-acalabrutynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf (20.12.2023).
139. Munir T, Shadman M, Robak T, i in. (2023) P639: ZANUBRUTINIB (ZANU) VS BENDAMUSTINE + RITUXIMAB (BR) IN PATIENTS (PTS) WITH TREATMENT-NAÏVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): EXTENDED FOLLOW-UP OF THE SEQUOIA STUDY. *HemaSphere* 7(S3):e15364af.
140. Kalinka E. (2020). Zalecenia PTOK - chłoniaki strefy brzeżnej. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.7.Chloniaki_strefy_brzeznej_200520.pdf (31.8.2023).

141. Szumera-Ciećkiewicz A, Wojciehowska U, Didkowska J, i in. (2020) Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation. *Sci Rep* 10(14610):.
142. Zinzani PL, Mauro FR, Tedeschi A, i in. (2023) Unmet clinical needs in the use of zanubrutinib in malignant lymphomas (Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma and mantle cell lymphoma): A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel. *Hematological Oncology* 41(5):795–808.
143. Zucca E et al. (2020) Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 31(1):17–29.
144. Lech-Marańda E, Warzocha K. (2020) Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.3.Ocena_stopnia_zaawansowania_i_odpowiedzi_na_leczenie_u_chorych_na_ch%C5%82oniaka_Hodgkina_i_ch%C5%82oniaki_nie-Hodgkin_200520.pdf (12.2.2024).
145. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, i in. (2022) Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 197(5):544–557.
146. NCCN (2024). Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (31.8.2023).
147. AJMC Staff. (2021) FDA Gives Zanubrutinib Priority Review for Marginal Zone Lymphoma. Dostęp: <https://www.ajmc.com/view/fda-gives-zanubrutinib-priority-review-for-marginal-zone-lymphoma> (12.2.2024).
148. FDA. (2021) FDA grants accelerated approval to zanubrutinib for marginal zone lymphoma. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-zanubrutinib-marginal-zone-lymphoma> (12.2.2024).

15. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1).....	16
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 2).....	17
Tabela 4.	Zestawienie badań dla interwencji włączonych do analizy klinicznej.....	24
Tabela 5.	Zestawienie badań dla komparatorów włączonych do analizy klinicznej.....	27
Tabela 6.	Porównanie charakterystyk populacji w badaniach dla zanubrutynibu oraz dla komparatorów (badania eksperymentalne).....	38
Tabela 7.	Porównanie ogólnej metodyki badań i interwencji w badaniach dla zanubrutynibu oraz dla komparatorów (badania eksperymentalne).....	39
Tabela 8.	Zestawienie dostępności punktów końcowych w badaniach dla zanubrutynibu oraz w badaniach dla komparatorów (badania eksperymentalne).....	40
Tabela 9.	Porównanie charakterystyk populacji w badaniach dla zanubrutynibu oraz dla komparatorów (badania z rzeczywistej praktyki klinicznej).....	42
Tabela 10.	Porównanie ogólnej metodyki badań i interwencji w badaniach dla zanubrutynibu oraz dla komparatorów (badania z rzeczywistej praktyki klinicznej).....	43
Tabela 11.	Zestawienie dostępności punktów końcowych w badaniach dla zanubrutynibu oraz w badaniach dla komparatorów (badania z rzeczywistej praktyki klinicznej).....	44
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza	46
Tabela 13.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza	46
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza	49
Tabela 15.	Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza.....	50
Tabela 16.	Estymowane prawdopodobieństwo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza	51
Tabela 17.	Czas do niepowodzenia terapii w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA	55
Tabela 18.	Odsetek pacjentów wolnych od niepowodzenia terapii w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA.....	55
Tabela 19.	Czas do następnej linii terapii ukierunkowanej na chłoniak w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA.....	55
Tabela 20.	Odsetek pacjentów wolnych od rozpoczęcia następnej linii terapii ukierunkowanej na chłoniak w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA	55
Tabela 21.	Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	56
Tabela 22.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003.....	56
Tabela 23.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA.....	58
Tabela 24.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA.....	58

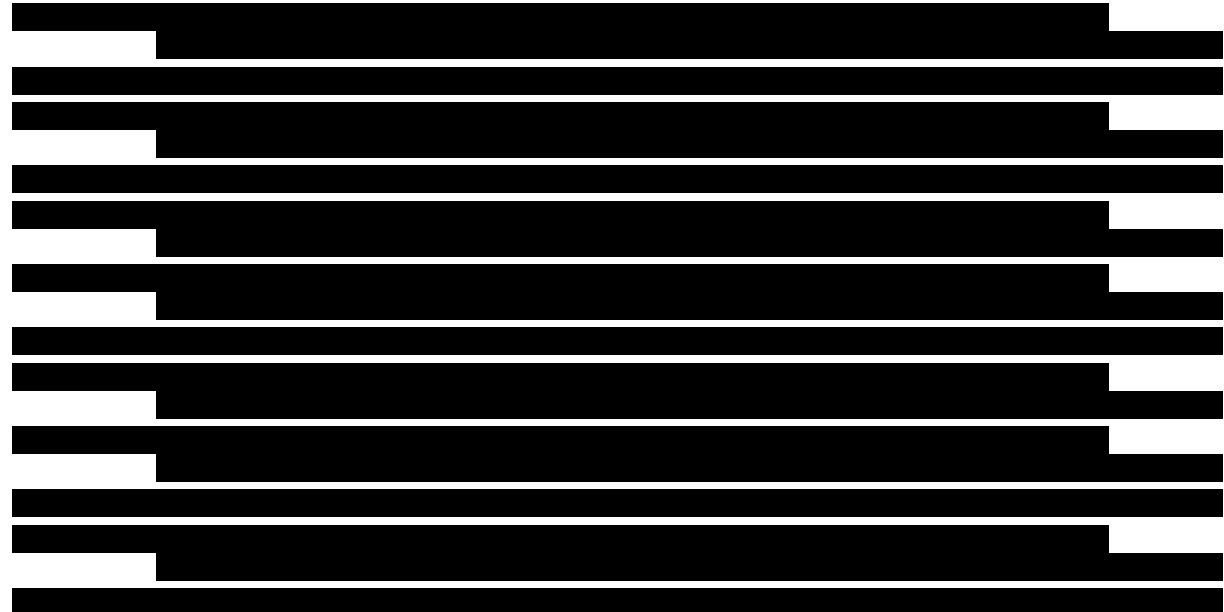
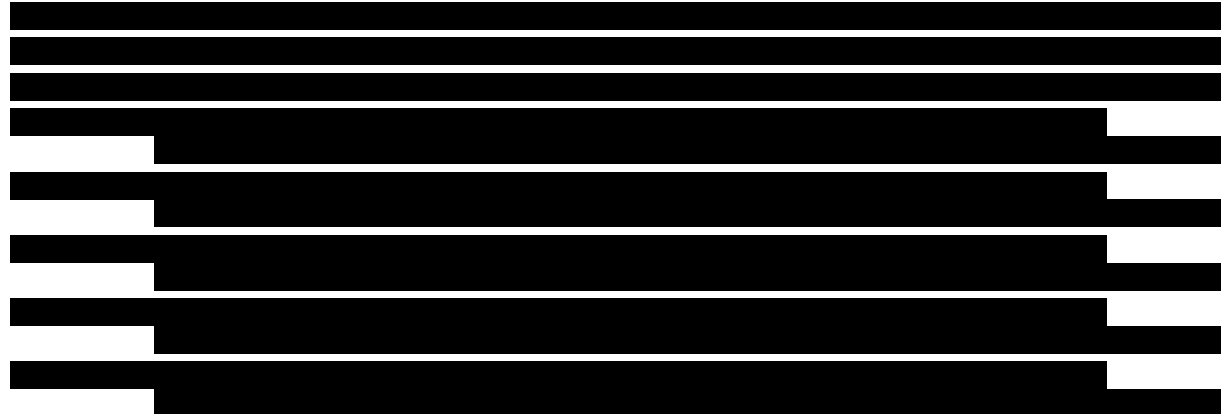
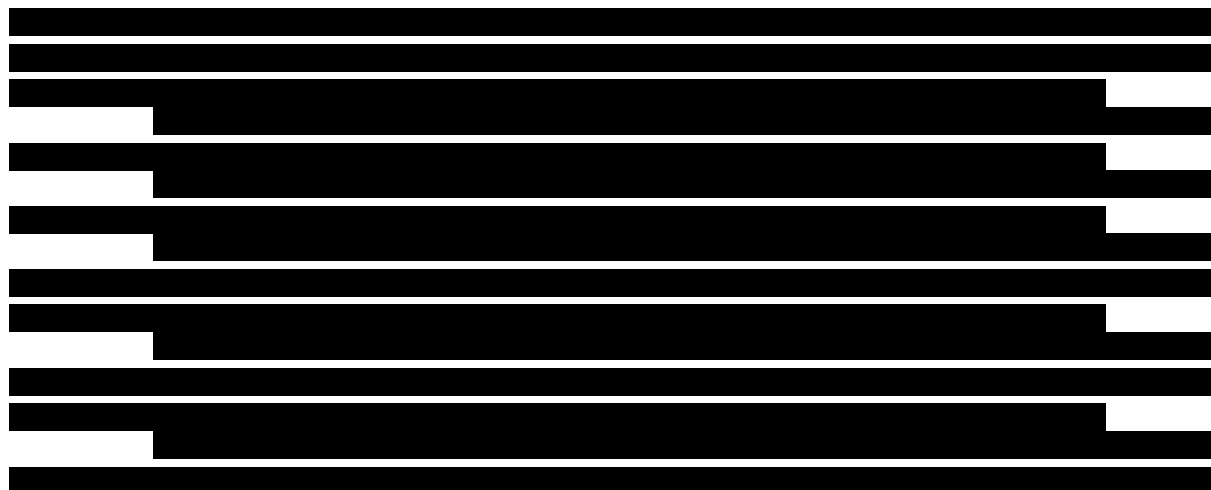
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 oraz w populacji łącznej obu tych badań	60
Tabela 26.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 oraz w populacji łącznej obu tych badań	61
Tabela 27.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach populacji łącznej badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	64
Tabela 28.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA oraz w populacji łącznej badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	64
Tabela 29.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu raportowane w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 oraz w populacji łącznej obu tych badań	65
		
Tabela 42.	Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego ZAN w badaniu MAGNOLIA	79
Tabela 43.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu RTX raportowanych przez URPL, EMA i FDA	82
Tabela 44.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez URPL, EMA i FDA	83
Tabela 45.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących IBR raportowanych przez URPL, EMA i FDA	87
Tabela 46.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 12.01.2024 r.) [127]	90
Tabela 47.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji oraz komparatorów	92
Tabela 48.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji	123
Tabela 49.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji	123
Tabela 50.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie dla interwencji	124
Tabela 51.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej – przeszukanie dla interwencji	124
Tabela 52.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla komparatora	125
Tabela 53.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla komparatora	126
Tabela 54.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie dla komparatora	126
Tabela 55.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej – przeszukanie dla komparatora	127
Tabela 56.	Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	128
Tabela 57.	Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora	130
Tabela 58.	Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji i badacza	209

Tabela 59.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji i badacza	210
Tabela 60.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza	212
Tabela 61.	Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji i badacza	213
Tabela 62.	Estymowane prawdopodobieństwo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji i badacza	214
Tabela 63.	Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA	216
Tabela 64.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z MZL i podtypami klinicznymi leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	217
Tabela 65.	Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie z rytuksymabem w monoterapii	220
Tabela 66.	Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie z rytuksymabem w skojarzeniu z chemio- lub immunoterapią	223
Tabela 67.	Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie z innymi BTKi	227
Tabela 68.	Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie z badaniami RWD	231
		
Tabela 77.	Definicje punktów końcowych	237
Tabela 78.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE	240
Tabela 79.	Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	241
Tabela 80.	Formularz do ekstrakcji danych z badań	243
Tabela 81.	Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-mCBS:H – formularz 3	243

Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT	48
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT	48
Wykres 3.	Odpowiedź na leczenie w podgrupach w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT	52
Wykres 4.	Odpowiedź na leczenie w podgrupach w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT	53
Wykres 5.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT	54
Wykres 6.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT	54

Wykres 7. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z MZL leczonych ZAN w ramach badania
MAGNOLIA57



Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA26
Rysunek 2. Schemat selekcji badań dla komparatorów zgodnie z PRISMA28
Rysunek 3. Uproszczony schemat badania MAGNOLIA.....31
Rysunek 4. Uproszczony schemat badania BGB-3111-AU-00333

█	█	█	█
█	█		
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█		
█	█		█
█	█	█	█

A.2. Przeszukanie dla komparatora

█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█
█	█		█

Aneks B. Badania wykluczone

B.1. Przeszukanie dla interwencji

Tabela 56.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Soumerai 2022	Interwencja	Inhibitor BCL-2 podawany przed leczeniem zanubrutynibem	A Phase 1 Study with the Novel B-Cell Lymphoma 2 (Bcl-2) Inhibitor Bgb-11417 As Monotherapy or in Combination with Zanubrutinib (ZANU) in Patients (Pts) with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) or Waldenström Macroglobulinemia (WM): Preliminary Data	Blood. 2022;140:9325-9327
2.	Tam 2019	Metodyka	Publikacja stanowi opinię eksperta	Zanubrutinib: A novel BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin lymphoma	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2019;17:32-34
3.	Tatarczuch 2022	Metodyka	Ocena wpływu mutacji w MZL na uzyskiwaną odpowiedź na leczenie	ALLG laboratory science study LS21: molecular correlates of response in relapsed/refractory marginal zone lymphoma (RRMZL) patients treated with zanubrutinib in the Magnolia trial	HemaSphere. 2022;6:2207-2208
4.	Davis 2022	Populacja	Pacjenci z MZL leczeni ZAN stanowili <1% (1/205 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) in patients receiving BTK inhibitors who did not receive PJP prophylaxis	Leukemia and Lymphoma. 2022;63:2016-2018
5.	Hundelshausen 2021	Populacja	Populację osób leczonych ZAN stanowili pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczą	Bleeding by bruton tyrosine kinase inhibitors: Dependency on drug type and disease	Cancers. 2021;13:1-33
6.	Mihailescu 2018	Populacja	Nie przedstawiono informacji o jednostkach chorobowych włączonych pacjentów, a osoby leczone ZAN stanowiły 3% (2/74 pacjentów) wszystkich badanych	The plymouth experience of bleeding complications associated with concomitant treatment with BTK inhibitors and anticoagulants or antiplatelet drugs	British Journal of Haematology. 2018;181:175
7.	Shadman 2020	Populacja	Populację osób poddanych analizie stanowili pacjenci z chłoniakiem z małych limfocytów oraz przewlekłą białaczką limfocytową	Phase 2 study of zanubrutinib in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies intolerant to ibrutinib/acalabrutinib	Blood. 2020;136:51-52

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
8.	Tam 2022	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 3% (25/779 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies	Blood Advances. 2022;6:1296-1308
9.	Shadman 2021	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 5% (2/44 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:
10.	Shadman 2021	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 5% (2/44 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated bcell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib	Hematological Oncology. 2021;39:192-194
11.	Shadman 2021	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 4% (2/57 pacjentów) osób włączonych do kohorty I badania i 14% (1/7 pacjentów) osób włączonych do kohorty II badania, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Phase 2 study of zanubrutinib in BTK inhibitor-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory B-cell malignancies	Blood. 2021;138:1410
12.	Shadman 2021	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 5% (3/64 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Zanubrutinib in patients with B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib	Leukemia and Lymphoma. 2021;62:S117-S118
13.	Tam 2017	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 9% (7/75 pacjentów) wszystkich badanych osób oraz 33% (7/21 pacjentów) osób włączonych do analizy grupy chłoniaków indolentnych, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Safety and activity of the highly specific BTK inhibitor bgb-3111 in patients with indolent and aggressive non hodgkin's lymphoma	Blood. 2017;130:
14.	Shadman 2022	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 8% (1/13 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Zanubrutinib in acalabrutinib-intolerant patients (pts) with B-cell malignancies	HemaSphere. 2022;6:3293-3294
15.	Crescenzo 2023	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 6% (1/17 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Zanubrutinib in acalabrutinib-intolerant patients with B-cell malignancies	British Journal of Haematology. 2023;201:84-85
16.	Zhu 2017	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 10% (2/21 pacjentów) wszystkich badanych osób	BGB-3111, a highly specific BTK inhibitor, is well tolerated and highly active in chinese patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: Initial report of a phase 1 trial in China	Blood. 2017;130:
17.	Shadman 2023	Populacja	Pacjenci z MZL stanowili 4% (2/5 pacjentów) badanych osób w ramach kohorty 1 i 10% (1/10 pacjentów) badanych w ramach kohorty 2, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study.	Lancet Haematol. 2023 Jan;10(1):e35-e45.
18.	Tataczuch 2023	Punkty końcowe	Analiza mutacji genetycznych części pacjentów uczestniczących w badaniu MAGNOLIA (brak nowych wyników do ekstrakcji)	Molecular associations of response to the new-generation BTK inhibitor zanubrutinib in marginal zone lymphoma	Blood Adv. 2023;7(14):3531-3539

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
19.	Mohseninejad 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu (dotyczący niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych w MZL)	SA57 Unmet Needs and Evidence Gaps in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma: Findings from a Systematic Literature Review	Value in Health. 2023;26(Suppl_12):S552
20.	Montoya 2023	Typ publikacji	Praca poglądowa dla CLL	Non-Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia	Cancers. 2023;15 (14):3648

B.2. Przeszukanie dla komparatora

Tabela 57.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Cheson 2010	Interwencja	Bendamustyna w monoterapii	Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Dec;10(6):452-7. doi: 10.3816/CLML.2010.n.079.
2.	Kahl 2010	Interwencja	Bendamustyna w monoterapii	Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study	Cancer. 2010 Jan 1;116(1):106-14. doi: 10.1002/cncr.24714.
3.	Karadurmus 2021	Interwencja	Bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem (brak wyników w podgrupie dla MZL leczonych RTX+BEND)	Effectiveness of bendamustine in relapsed or refractory lymphoma cases: A Turkish oncology group study	Archives of Medical Science. 2021;17:920-927
4.	EUCTR2010-022102-41-IT 2011	Interwencja	Bendamustyna w monoterapii, brak informacji o rodzaju leczenia w ramieniu wyboru badacza	A randomised, open label, multi-centre, Phase III study to investigate the efficacy of bendamustine compared to treatment of physician's choice in the treatment of subjects with indolent Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) refractory to rituximab	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022102-41-IT
5.	Yun 2015	Interwencja	Bendamustyna+bortezomib	Rituximab and bortezomib (RB): a new effective regimen for refractory or relapsed indolent lymphomas	Med Oncol. 2015 Jan;32(1):353. doi: 10.1007/s12032-014-0353-5
6.	Cheson 2015	Interwencja	Bendamustyna+lenalidomid+/-rytuksymab	A phase I study of bendamustine, lenalidomide and rituximab in relapsed and refractory lymphomas	Br J Haematol. 2015 May;169(4):528-33. doi: 10.1111/bjh.13321
7.	Di Bella 2010	Interwencja	Bortezomib+rytuksymab	Results of a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma	Blood. 2010 Jan 21;115(3):475-80. doi: 10.1182/blood-2009-08-233155

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
8.	Vaughn 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju zastosowanego leczenia	Survival of patients with marginal zone lymphoma in the United States: A population-based cohort study (2000 to 2017)	Am J Hematol. 2021 Apr 1;96(4):E123-E126. doi: 10.1002/ajh.26103
9.	Sorigue 2019	Interwencja	Brak informacji o rodzaju zastosowanego leczenia systemowego po progresji po pierwszej linii	Refractoriness to rituximab-based therapy and elevated serum B2-microglobulin predict for inferior survival in marginal zone lymphoma	Leuk Lymphoma. 2019 Oct;60(10):2524-2531. doi: 10.1080/10428194.2019.1594212
10.	Kim 2022	Interwencja	Brak informacji o zastosowanym leczeniu po nawrocie choroby	Relapse in patients with limited-stage ocular adnexal lymphoma treated by chemoimmunotherapy: Extended follow-up of a phase 2 study	Cancer Med. 2022 Jul;11(14):2817-2823. doi: 10.1002/cam4.4639
11.	Zhao 2021	Interwencja	Dotyczy schematów leczenia z liposomalną doksorubicyną	High dose and hepatobiliary dysfunction are associated with hand-foot syndrome in patients with lymphoma using pegylated liposomal doxorubicin: a retrospective study	BMC Pharmacology and Toxicology. 2021;22: 63
12.	Tobinai 2006	Interwencja	Fludarabina w monoterapii	Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma	Journal of Clinical Oncology. 2006;24:174-180
13.	Avivi 2018	Interwencja	Przeszczep autologicznych komórek macierzystych	High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in marginal zone lymphomas: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party and FIL-GITMO	Br J Haematol. 2018 Sep;182(6):807-815. doi: 10.1111/bjh.15454
14.	Hua 2023	Interwencja	Radioterapia	Risk factors analysis and establishment of predictive nomogram of extranodal B-cell lymphoma of mucosal-associated lymphoid tissue	Cancer/Radiotherapie. 2023;27:126-135
15.	Eid 2022	Interwencja	R-mini-CHOP	ABCL-126 Comprehensive Geriatric Assessment in Older Adult Patients Treated With R-Mini-CHOP for Non-Hodgkin Lymphoma	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22:S361-S362
16.	Nastoupil 2017	Interwencja	RTX+fludarabina, mitoksantron, deksametazon	High ten-year remission rates following rituximab, fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone (R-FND) with interferon maintenance in indolent lymphoma: results of a randomized Study	British journal of haematology. 2017;177:263-270
17.	Fabbri 2014	Interwencja	Rytuksymab w skojarzeniu z liposomalną doksorubicyną	Rituximab plus liposomal pegylated doxorubicin in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas.	Eur J Haematol. 2014 Aug;93(2):129-36. doi: 10.1111/ejh.12315.
18.	Ferreri 2011	Interwencja	Rytusymab podawany do guza w I linii leczenia	Intralesional rituximab: a new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas	Ophthalmology. 2011 Jan;118(1):24-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.036
19.	Tam 2006	Interwencja	Schemat FCR	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma	Cancer. 2006;106:2412-2420
20.	Annibaldi 2016	Interwencja	Schemat z liposomalną doksorubicyną	'Real Life' experience in a 'difficult to treat' patient population of non-Hodgkin lymphomas using the R-COMP regimen	Leukemia and Lymphoma. 2016;57:2919-2922

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
21.	Casulo 2023	Interwencja	Schematy oparty o durwalumab	Durvalumab as monotherapy and in combination therapy in patients with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia: The FUSION NHL 001 trial	Cancer Reports. 2023;6(1):e1662
22.	Jang 2023	Interwencja	Znakowany radioaktywnie rytuksymab	A Phase II Study of 131I-rituximab for Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma	Clinical Medicine Insights: Oncology. 2023; 17:11795549231218082
23.	Li 2012	Język	Chiński	Clinical features and prognostic factors of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	Chinese Journal of Clinical Oncology. 2012;39:149-152
24.	Lü 2017	Język	Chiński	Analysis of Clinical Characteristics for 24 Cases of Nodal Marginal Zone Lymphoma.	Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2017 Apr 20;39(2):236-239. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.012.
25.	Tu 2011	Język	Chiński	Efficacy of fludarabine-based combination chemotherapy in 20 patients undergoing initial treatment of marginal zone B-cell lymphoma	Chinese Journal of Clinical Oncology. 2011;38:292-294
26.	Trneny. 2007	Język	Czeski	The non-Hodgkin's lymphoma subtypes distribution and survival in Czech Republic	Klinicka Onkologie. 2007;20:340-348
27.	Abe 2008	Język	Japoński	Treatment results of localized gastric lymphoma	Japanese Journal of Clinical Radiology. 2008;53:323-328
28.	Wu 2015	Język	Język chiński	Effect of bendamustine plus rituximab on relapsed extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	Journal of Leukemia and Lymphoma. 2015;24:598-600
29.	Logvinenko 2012	Język	Rosyjski	[Rituximab therapy for systemic manifestations and MALT lymphomas of the parotid gland in Sjögren's disease: preliminary data]	Ter Arkh. 2012;84(12):88-96
30.	Svendsen 2017	Populacja	1 pacjent z MZL leczony rytuksymabem	Lymphoma of the Eyelid – An International Multicenter Retrospective Study	American Journal of Ophthalmology. 2017;177:58-68
31.	Raderer 2001	Populacja	1 pacjent leczony anty-CD20	Somatostatin-receptor scintigraphy for staging and follow-up of patients with extraintestinal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT)-type	British Journal of Cancer. 2001;85:1462-1466
32.	Troch 2008	Populacja	1 pacjent leczony anty-CD20	Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma.	Ann Oncol. 2008 Jul;19(7):1336-1339. doi: 10.1093/annonc/mdn049
33.	Camacho 2003	Populacja	1 pacjent leczony R-CHOP w I linii	Nodal marginal zone lymphoma: A heterogeneous tumor: A comprehensive analysis of a series of 27 cases	American Journal of Surgical Pathology. 2003;27:762-771
34.	Santón 2008	Populacja	1 pacjent leczony rytuksymabem	Persistent monoclonality after histological remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with chemotherapy and/ or surgery: Influence of t(11;18)(q21;q21)	Leukemia and Lymphoma. 2008;49:1516-1522

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
35.	Andriani 2009	Populacja	1 pacjent leczony rytuksymabem po niepowodzeniu anty-CD20	Management and long-term follow-up of early stage H. pylori-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: An Italian, multicentre study	Digestive and Liver Disease. 2009;41:467-473
36.	Jonak 2012	Populacja	1 pacjent leczony uprzednio anty-CD20	Subcutaneous dissemination pattern in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	Haematologica. 2012;97:766-770
37.	Kahara 2011	Populacja	1 pacjent uprzednio leczony anty-CD20	Transition of thyroid autoantibodies by rituximab treatment for thyroid MALT lymphoma.	Endocr J. 2011;58(1):7-12. doi: 10.1507/endocrj.k10e-166
38.	Allouchery 2021	Populacja	1 pacjent z MZL	Patterns of use and safety of ibrutinib in real-life practice	British Journal of Clinical Pharmacology. 2021;87:895-904
39.	Bairey 2013	Populacja	1 pacjent z MZL	Early death in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma	Annals of Hematology. 2013;92:345-350
40.	Bhattacharya 2013	Populacja	1 pacjent z MZL	Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis of its clinicopathological features and treatment outcomes in a tertiary cancer center of eastern India	Clinical Cancer Investigation Journal. 2013;2:218-222
41.	Chiu 2023	Populacja	1 pacjent z MZL	Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Receiving Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2023;23:610-615
42.	Evens 2013	Populacja	1 pacjent z MZL	Lymphoma occurring during pregnancy: Antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:4132-4139
43.	Miraz 2019	Populacja	1 pacjent z MZL	A comparative study of early response rate between patient given standard chemotherapy with patient given combination targeted therapy in non-Hodgkin lymphoma patients	Indian Journal of Public Health Research and Development. 2019;10:1793-1797
44.	Nassie 2010	Populacja	1 pacjent z MZL	Parotid mass as presenting symptom of lymphoma*	Israel Medical Association Journal. 2010;12:416-418
45.	Nijland 2017	Populacja	1 pacjent z MZL	Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group.	Leuk Lymphoma. 2008 Jun;49(6):1074-80. doi: 10.1080/10428190801993470.
46.	O'Connor 2013	Populacja	1 pacjent z MZL	Prospective data collection of off-label use of rituximab in Australian public hospitals	Internal Medicine Journal. 2013;43:863-870
47.	Ram 2011	Populacja	1 pacjent z MZL	Histology and Time to Progression Predict Survival for Lymphoma Recurring after Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2011;17:1537-1545

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
48.	Tey 2023	Populacja	1 pacjent z MZL	High risk of infection in 'real-world' patients receiving ibrutinib, idelalisib or venetoclax for mature B-cell leukaemia/lymphoma	European Journal of Haematology. 2023;110:540-547
49.	Wu 2023	Populacja	1 pacjent z MZL	Distribution and clinical features of lymphomas involving skin in Taiwan	Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2023;39:522-532
50.	Izutsu 2020	Populacja	1 pacjent z MZL (publikacja dodatkowa do badania AUGMENT - wyniki w podgrupie dla subpopulacji japońskiej)	Analysis of Japanese patients from the AUGMENT phase III study of lenalidomide + rituximab (R 2) vs. rituximab + placebo in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma	International Journal of Hematology. 2020;111:409-416
51.	Watkins 2011	Populacja	1 pacjent z MZL leczony anty-CD20	Ocular adnexal lymphoma of the extraocular muscles: Case series from the University of Iowa and review of the literature	Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. 2011;27:471-476
52.	Demir 2021	Populacja	1 pacjent z MZL uprzednio leczony anty-CD20	Same disease, different approaches: A report on six lymphoma cases with extranodal marginal zones in rare sites	Journal of Oncological Science. 2021;7:34-38
53.	Ludmir 2019	Populacja	1 pacjent z MZL uprzednio leczony anty-CD20	Emerging Treatment Strategies for Primary Breast Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019 Apr;19(4):244-250. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.016
54.	Paulli 2010	Populacja	1 pacjent z MZL uprzednio leczony anty-CD20	Subcutaneous 'lipoma-like' B-cell lymphoma associated with HCV infection: A new presentation of primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT	Annals of Oncology. 2010;21:1189-1195
55.	Sumii 2020	Populacja	2 pacjentów leczonych w I linii rytuksymabem	Treatment outcomes of IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma: a retrospective case series	Int J Hematol. 2020 Dec;112(6):780-786. doi: 10.1007/s12185-020-02968-w
56.	Bennett 2005	Populacja	2 pacjentów uprzednio leczonych anty-CD20	Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma.	Haematologica. 2005 Jun;90(6):856-8.
57.	de Pádua Covas Lage 2020	Populacja	2 pacjentów uprzednio leczonych RTX poddanych następnie splenektomii	Risk adapted approach: How to treat splenic marginal zone lymphoma in resource-poor settings? - The real-life experience of a Brazilian cancer treatment center	BMC Cancer. 2020;20:717
58.	Ali 2017	Populacja	2 pacjentów z MZL	Analysis of Efficacy and Tolerability of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Various B-cell Malignancies in the General Community: A Single-center Experience	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2017;17:S53-S61
59.	Kako 2009	Populacja	2 pacjentów z MZL	Clinical outcome in patients with small intestinal non-Hodgkin lymphoma	Leukemia and Lymphoma. 2009;50:1618-1624
60.	Orlandi 2018	Populacja	2 pacjentów z MZL	Diagnosis and management of breast lymphoma: A single-institution retrospective analysis	Translational Cancer Research. 2018;7:S272-S280

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
61.	Prat 2013	Populacja	2 pacjentów z MZL	Ocular adnexal lymphoma: Monitoring response to therapy with diffusion-weighted imaging	Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. 2013;29:424-427
62.	Sawaki 2020	Populacja	2 pacjentów z MZL	Genetic polymorphisms and vincristine-induced peripheral neuropathy in patients treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone therapy	International Journal of Hematology. 2020;111:686-691
63.	Shao 2015	Populacja	2 pacjentów z MZL	Clinicopathological features of thirty patients with primary breast lymphoma and review of the literature	Medical Oncology. 2015;32(2):448
64.	Tudesq 2018	Populacja	2 pacjentów z MZL	Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders	Autoimmunity Reviews. 2018;17:115-124
65.	Zhang 2017	Populacja	2 pacjentów z MZL	Primary breast lymphoma: A single center study	Oncology Letters. 2017;13:1014-1018
66.	Peñate2012	Populacja	2 pacjentów z MZL uprzednio leczonych	Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma.	Br J Dermatol. 2012 Jul;167(1):174-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10902.x.
67.	Arnaoutakis 2009	Populacja	2 pacjentów z MZL uprzednio leczonych anty-CD20	Bronchus-associated lymphoid tissue lymphomas	Southern Medical Journal. 2009;102:1229-1233
68.	Cabras 2004	Populacja	2 pacjentów z MZL uprzednio leczonych anty-CD20	Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: A report of 11 cases	Haematologica. 2004;89:1527-1528
69.	Ferreri 2020	Populacja	2 pacjentów z MZL uprzednio leczonych anty-CD20	Treatment of MALT lymphoma of the conjunctiva with intralesional rituximab supplemented with autologous serum.	Blood Adv. 2020 Mar 24;4(6):1013-1019. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001459.
70.	Kim 2015	Populacja	2 pacjentów z MZL uprzednio leczonych anty-CD20	Clinical features and treatment outcomes of primary cutaneous B-cell lymphoma: a single-center analysis in South Korea.	Int J Hematol. 2015 Mar;101(3):273-8. doi: 10.1007/s12185-014-1728-2.
71.	Brown 2022	Populacja	2 pacjentów z MZL, brak informacji o wcześniejszym leczeniu anty-CD20	Clinical utility of brain biopsy for presumed CNS relapse of systemic lymphoma	Journal of Neurosurgery. 2022;136:30-39
72.	Ryan 2012	Populacja	3 pacjentów leczonych anty-CD20	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with amyloid deposition	American Journal of Clinical Pathology. 2012;137:51-64
73.	Zhai 2011	Populacja	3 pacjentów leczonych anty-CD20	Expression of PIK3CA and FOXP1 in gastric and intestinal non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type	Tumor Biology. 2011;32:913-920
74.	Pollard 2011	Populacja	3 pacjentów poddanych uprzednio terapii anty-CD20	Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjogren's syndrome: a retrospective clinical study	J Rheumatol. 2011 Oct;38(10):2198-208. doi: 10.3899/jrheum.110077

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
75.	Arcaini 2004	Populacja	3 pacjentów z MZL	Combination of rituximab, cyclophosphamide, and vincristine induces complete hematologic remission of splenic marginal zone lymphoma	Clin Lymphoma. 2004 Mar;4(4):250-2. doi: 10.3816/clm.2004.n.005.
76.	Schmitz 2012	Populacja	3 pacjentów z MZL	Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: An open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1)	The Lancet Oncology. 2012;13:1250-1259
77.	Väkevä 2016	Populacja	3 pacjentów z MZL	Intralesional rituximab treatment for primary cutaneous B-cell lymphoma: Nine Finnish cases	Acta Dermato-Venereologica. 2016;96:396-398
78.	Tannoury 2020	Populacja	3 pacjentów z MZL leczonych uprzednio anty-CD20	Colonic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a case series	Leuk Lymphoma. 2020 Mar;61(3):582-587. doi: 10.1080/10428194.2019.1686501
79.	Valencak 2009	Populacja	3 pacjentów z MZL poddanych uprzednio terapii anty-CD20	Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients.	Ann Oncol. 2009 Feb;20(2):326-30. doi: 10.1093/annonc/mdn636
80.	Marinelli 2018	Populacja	3 pacjentów z MZL, I linia leczenia	Primary Skull Base Lymphoma: Manifestations and Clinical Outcomes of a Great Imitator	Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States). 2018;159:643-649
81.	Raderer 2006	Populacja	6 pacjentów z MZL leczonych R-CHOP po uprzednim leczeniu anty-CD20	Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma.	Oncology. 2006;70(6):411-7. doi: 10.1159/000098555
82.	Kiesewetter 2014	Populacja	6 pacjentów z MZL leczonych RTX+BEND po uprzednim leczeniu anty-CD20	Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma).	Ann Hematol. 2014 Feb;93(2):249-53. doi: 10.1007/s00277-013-1865-3.
83.	Else 2012	Populacja	7 pacjentów z MZL leczonych SoC (RTX, R-CVP, R-CHOP) uprzednio leczonych anty-CD20	Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma.	Br J Haematol. 2012 Nov;159(3):322-8. doi: 10.1111/bjh.12036
84.	Matsumoto 2015	Populacja	7 pacjentów leczonych z MZL leczonych RTX+BEND	A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study	Int J Hematol. 2015; 101:554–562
85.	Sacchi 2016	Populacja	8 pacjentów z MZL leczonych RTX+LEN, poddanych uprzednio terapii anty-CD20	Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: Final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi	Haematologica. 2016;101:e196-e199
86.	Husnain 2020	Populacja	9 pacjentów z MZL leczonych SoC (RTX+BEND, RTX, R-CVP, R-CHOP) uprzednio leczonych anty-CD20	Clinical and radiological characteristics of patients with pulmonary marginal zone lymphoma: A single center analysis	Cancer Medicine. 2020;9:5051-5064

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
87.	Starr 2016	Populacja	Brak informacji o rodzaju zastosowanego leczenia po progresji po anty-CD20	Dual institution experience of nodal marginal zone lymphoma reveals excellent long-term outcomes in the rituximab era.	Br J Haematol. 2016 Oct;175(2):275-280. doi: 10.1111/bjh.14228
88.	Starr 2017	Populacja	Brak informacji o rodzaju zastosowanego leczenia po progresji po anty-CD20	Splenic marginal zone lymphoma: excellent outcomes in 64 patients treated in the rituximab era.	Hematology. 2017 Aug;22(7):405-411. doi: 10.1080/10245332.2017.1279842
89.	Quiroga-Centeno 2021	Populacja	Brak informacji o rodzaju zastosowanego leczenia systemowego	Primary esophageal non-Hodgkin's lymphoma: demographics, clinical characteristics, histopathologic types, and survival in 179 patients from the SEER program and systematic review of the literature.	Esophagus. 2021 Oct;18(4):734-742. doi: 10.1007/s10388-021-00842-0
90.	Türkkan 2020	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu	Demographical and Clinical Features of Marginal Zone Lymphomas: A Retrospective Study of Turkish Oncology Group (TOG)	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2020;36:640-645
91.	Wöhler 2007	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty CD-20	Influence of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone on serologic parameters and clinical course in lymphoma patients with autoimmune diseases.	Ann Oncol. 2007 Apr;18(4):647-51. doi: 10.1093/annonc/mdl467
92.	Albano 2017	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty-CD20	Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: 18F-FDG PET/CT and CT findings in 28 patients	British Journal of Radiology. 2017;90(1079): 20170311
93.	Albano 2017	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty-CD20	Role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in evaluating breast mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A case series	Hematological Oncology. 2017;35:884-889
94.	Anacak 2012	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty-CD20	Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands: A multicenter rare cancer network study	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2012;82:315-320
95.	Demaria 2019	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty-CD20	Rituximab-Bendamustine (R-Benda) in MALT lymphoma complicating primary Sjögren syndrome (pSS)	Br J Haematol. 2019 Feb;184(3):472-475. doi: 10.1111/bjh.15120
96.	Mino 2014	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty-CD20	Monthly administration of rituximab is useful for patients with ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	Blood Cancer J. 2014 Sep 12;4(9):e245. doi: 10.1038/bcj.2014.65.
97.	Nasioudis 2017	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty-CD20	Primary lymphoma of the female genital tract: An analysis of 697 cases	Gynecologic Oncology. 2017;145:305-309
98.	Paydas 2021	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty-CD20	Prognostic Importance of DUSP22 (Dual Specificity Phosphatase 22) Gene Expression in Low-Grade Lymphomas	Eurasian Journal of Medicine and Oncology. 2021;5:327-331

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
99.	Sachanas 2015	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu anty-CD20	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) with concurrent high grade component at diagnosis: Clinico-pathologic features and treatment strategy	Leukemia and Lymphoma. 2015;56:3230-3232
100.	Sellman 2018	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu	Characterization and outcomes of local treatment for primary bladder lymphoma: A population-based cohort analysis	Urology Annals. 2018;10:249-253
101.	Troch 2012	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu	Plasmacytic differentiation in MALT lymphomas following treatment with rituximab.	Ann Hematol. 2012 May;91(5):723-728. doi: 10.1007/s00277-011-1387-9.
102.	Poddubnaya 2020	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu anty CD-20	Proposed rituximab biosimilar BCD-020 versus reference rituximab for treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphomas: An international multicenter randomized trial.	Hematol Oncol. 2020 Feb;38(1):67-73. doi: 10.1002/hon.2693
103.	Raderer 2003	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu anty CD-20	Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	Oncology. 2003;65(4):306-10. doi: 10.1159/000074641
104.	Borie 2009	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu anty-CD20	Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma	European Respiratory Journal. 2009;34:1408-1416
105.	Graham 2005	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu anty-CD20	Primary pulmonary lymphoma	Annals of Thoracic Surgery. 2005;80:1248-1253
106.	Kalpadakis 2018	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu anty-CD20	Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance.	Blood. 2018 Aug 9;132(6):666-670. doi: 10.1182/blood-2018-02-833608
107.	Oh 2009	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu anty-CD20	Relapsed or refractory nongastric marginal zone B-cell lymphoma: Multicenter retrospective analysis of 92 cases	American Journal of Hematology. 2009;84:826-829
108.	Watanabe 2018	Populacja	Brak pacjentów po wcześniejszym leczeniu anty-CD20	Long-Term outcomes of 107 cases of primary thyroid mucosa-Associated lymphoid tissue lymphoma at a single medical institution in Japan	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018;103:732-739
109.	Han 2022	Populacja	Brak pacjentów z MZL leczonych rytuksymabem	A multi-center, open-label, randomized, parallel-controlled phase II study comparing pharmacokinetic, pharmacodynamics and safety of ripertamab (SCT400) to rituximab (MabThera®) in patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma	Chinese Journal of Cancer Research. 2022;34:601-611
110.	Levitt 2009	Populacja	Brak pacjentów z MZL uprzednio leczonych anty-CD20	Accelerated R-COP: a pilot study for the treatment of advanced low grade lymphomas that has a high complete response rate.	J Chemother. 2009 Aug;21(4):434-8. doi: 10.1179/joc.2009.21.4.434
111.	Arcaini 2007	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: Clinical features and prognostic assessment of a rare disease	British Journal of Haematology. 2007;136:301-304

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
112.	Aronow 2014	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Uveal lymphoma: Clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes	Ophthalmology. 2014;121:334-341
113.	Bekos 2016	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Acquired C1 esterase inhibitor deficiency in lymphomas: prevalence, symptoms, and response to treatment	Leukemia and Lymphoma. 2016;57:2033-2036
114.	Cha 2013	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: A single institution study	Radiation Oncology Journal. 2013;31:177-184
115.	Chirico 2021	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphoma	British Journal of Dermatology. 2021;184:354-356
116.	Conconi 2003	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	Blood. 2003 Oct 15;102(8):2741-5. doi: 10.1182/blood-2002-11-3496
117.	Demirci 2020	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Intralesional Rituximab Injection for Low-Grade Conjunctival Lymphoma Management	Ophthalmology. 2020 Sep;127(9):1270-1273. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.014
118.	Eckardt 2013	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Orbital lymphoma: diagnostic approach and treatment outcome	World J Surg Oncol. 2013 Mar 18;11:73. doi: 10.1186/1477-7819-11-73.
119.	Frimmel 2014	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Lymphoma of the ocular adnexa	Klin Monbl Augenheilkd. 2014 Apr;231(4):394-404. doi: 10.1055/s-0034-1368333
120.	Gibson 2011	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	EBV-positive extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the posttransplant setting: a distinct type of posttransplant lymphoproliferative disorder?	Am J Surg Pathol. 2011 Jun;35(6):807-15. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182190999.
121.	Graue 2013	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Ocular Adnexal lymphoma staging and treatment: American joint committee on cancer versus Ann Arbor	European Journal of Ophthalmology. 2013;23:344-355
122.	Iwamuro 2017	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Management of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in patients with extra copies of the MALT1 gene	World Journal of Gastroenterology. 2017;23:6155-6163
123.	Iyer 2022	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	A single-center analysis of patients with extranodal marginal zone lymphoma of the breast	Leukemia and Lymphoma. 2022;63:591-598
124.	Jaso 2013	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Clinicopathologic features of CD5-positive nodal marginal zone lymphoma	American Journal of Clinical Pathology. 2013;140:693-700
125.	Kubota 2008	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with polyclonal hypergammaglobulinemia	Am J Ophthalmol. 2008 Jun;145(6):1002-1006. doi: 10.1016/j.ajo.2008.01.006
126.	Kuribayashi-Hamada 2022	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Clinicopathologic Characteristics and A20 Mutation in Primary Thyroid Lymphoma	Journal of Nippon Medical School. 2022;89:301-308
127.	Laribi 2017	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	The bendamustine plus rituximab regimen is active against primary nodal marginal zone B-cell lymphoma	Hematol Oncol. 2017 Dec;35(4):536-541. doi: 10.1002/hon.2334

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
128.	Lévy 2010	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Treatment of t(11;18)-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with rituximab and chlorambucil: clinical, histological, and molecular follow-up	Leuk Lymphoma. 2010 Feb;51(2):284-90. doi: 10.3109/10428190903431820.
129.	Lévy 2013	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Rituximab and chlorambucil versus rituximab alone in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to t(11;18) status: a monocentric non-randomized observational study.	Leuk Lymphoma. 2013 May;54(5):940-4. doi: 10.3109/10428194.2012.729832
130.	Lin 2009	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Clinicopathologic features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma of the breast - A review of 42 primary and secondary cases in Taiwanese patients	Leukemia and Lymphoma. 2009;50:918-924
131.	Loriaut 2013	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Choroidal and adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma: Presentation, imaging findings, and therapeutic management in a series of nine cases	Eye (Basingstoke). 2013;27:828-835
132.	MacDermed 2004	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Extranodal nonorbital indolent lymphomas of the head and neck: Relationship between tumor control and radiotherapy	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2004;59:788-795
133.	Modemann 2023	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	The prognostic impact of lymphoma perforation in patients with primary gastrointestinal lymphoma - a single-center analysis	Leukemia and Lymphoma. 2023;64:1801-1810
134.	Mulas 2021	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Rituximab Monotherapy or in Combination with Bendamustine Is Not Inferior to Rituximab-CHOP Regimen in the Treatment of Patients with Splenic Marginal Zone Lymphoma in the Real Life	Acta Haematol. 2021;144(3):322-326. doi: 10.1159/000509596
135.	Na 2021	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Optimal Initial Workup in Patients with Superficial Primary Gastric MALT Lymphoma	Journal of Clinical Gastroenterology. 2021;55:785-791
136.	Nakamura 2005	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment	Cancer. 2005 Aug 1;104(3):532-40. doi: 10.1002/cncr.21152.
137.	Nakamura 2008	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to H. pylori eradication and API2-MALT1 status	Am J Gastroenterol. 2008 Jan;103(1):62-70. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01521.x
138.	Nakamura 2012	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan	Gut. 2012 Apr;61(4):507-13. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300495
139.	Oh 2006	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anty-CD20	Nodal marginal zone B-cell lymphoma: Analysis of 36 cases. Clinical presentation and treatment outcomes of nodal marginal zone B-cell lymphoma	Annals of Hematology. 2006;85:781-786

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
140.	Oh 2010	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Multiple mucosa-associated lymphoid tissue organs involving marginal zone B cell lymphoma: Organ-specific relationships and the prognostic factors. Consortium for improving survival of lymphoma study	International Journal of Hematology. 2010;92:510-517
141.	Oh 2012	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Primary thyroid marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: Clinical manifestation and outcome of a rare disease - Consortium for improving survival of lymphoma study	Acta Haematologica. 2012;127:100-104
142.	Oh 2012	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Waldeyer's ring marginal zone B cell lymphoma: Are the clinical and prognostic features nodal or extranodal? A study by the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL)	International Journal of Hematology. 2012;96:631-637
143.	Oh 2018	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Treating synchronous bilateral ocular adnexal marginal zone lymphoma: the consortium for improving survival of lymphoma study.	Ann Hematol. 2018 Oct;97(10):1851-1857. doi: 10.1007/s00277-018-3387-5
144.	Okay 2020	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Splenic marginal zone lymphoma in Turkey: Association with hepatitis b instead of hepatitis c virus as an etiologic and possible prognostic factor-A multicenter cohort study	Turkish Journal of Hematology. 2020;37:84-90
145.	Olszewski 2014	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma	Ann Hematol. 2014 Mar;93(3):449-58. doi: 10.1007/s00277-013-1900-4.
146.	Papaxoinis 2006	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: A clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG)	Leukemia and Lymphoma. 2006;47:2140-2146
147.	Papaxoinis 2008	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A retrospective analysis of 97 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG)	Annals of Oncology. 2008;19:780-786
148.	Park 2016	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Bone marrow involvement is rare in superficial gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	Digestive and Liver Disease. 2016;48:81-86
149.	Patel 2013	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Rapid infusion rituximab for maintenance therapy: Is it feasible?	Leukemia Research and Treatment. 2013;2013:
150.	Rummel 2005	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma.	J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3383-9. doi: 10.1200/JCO.2005.08.100.
151.	Ryu 2014	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Treatment outcome for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to Helicobacter pylori infection status: A single-center experience	Gut and Liver. 2014;8:408-414

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
152.	Sissolak 2010	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Lymphoma - Emerging realities in sub-Saharan Africa	Transfusion and Apheresis Science. 2010;42:141-150
153.	Soma 2022	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Clinicopathologic Findings in Patients with Initial Diagnosis of Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) in Colorectal Mucosa	American Journal of Clinical Pathology. 2022;157:23-32
154.	Thieblemont 2002	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002;87:105-111
155.	Uike 2002	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: A Japanese phase II study	Annals of Oncology. 2002;13:928-943
156.	Wehr 2021	Populacja	Brak uprzedniego leczenia anti-CD20	Altered Spectrum of Lymphoid Neoplasms in a Single-Center Cohort of Common Variable Immunodeficiency with Immune Dysregulation	Journal of Clinical Immunology. 2021;41:1250-1265
157.	Tobinai 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (1 pacjent z MZL)	Safety and tolerability of ibrutinib monotherapy in Japanese patients with relapsed/refractory B cell malignancies	International Journal of Hematology. 2016;103:86-94
158.	Ganjoo 2007	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników dla MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Non-Hodgkin lymphoma of the breast	Cancer. 2007;110:25-30
159.	Ge 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników dla MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Anatomic distribution, clinical features, and survival data of 87 cases primary gastrointestinal lymphoma	World Journal of Surgical Oncology. 2016;14:85
160.	Gerbino 2014	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników dla MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Orbital lymphomas: Clinical and radiological features	Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2014;42:508-512
161.	Cetin 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników dla pacjentów z MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Treatment modalities of non-Hodgkin lymphoma patients over 65 years of age: A two-center experience	Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2020;26:99-104
162.	Dizengof 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników dla pacjentów z MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Incidence rates and clinical characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma: A population study	European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2020;32:569-574
163.	Dogliotti 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników dla pacjentów z MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Real life use of bendamustine in elderly patients with lymphoid neoplasia	Journal of Personalized Medicine. 2021;11(4):249

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
164.	Fernández 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników dla pacjentów z MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Ocular adnexal lymphoma: A single-institution retrospective study	Saudi Journal of Ophthalmology. 2021;35:230-238
165.	Holowka 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników dla pacjentów z MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Incidence and associated risk factors for invasive fungal infections and other serious infections in patients on ibrutinib	Journal of Infection and Chemotherapy. 2021;27:1700-1705
166.	Eade 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie MZL po niepowodzeniu anty-CD20)	Clinicopathological Features and Outcomes in Lymphoma of Extraocular Muscles	Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2019 Nov/Dec;35(6):615-618. doi: 10.1097/IOP.0000000000001426.
167.	Gafter-Gvili 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie MZL uprzednio leczonych anty-CD20)	Infections associated with bendamustine containing regimens in hematological patients: A retrospective multi-center study	Leukemia and Lymphoma. 2016;57:63-69
168.	Göçer 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie MZL po niepowodzeniu anty-CD20)	Safety and efficacy analysis of ibrutinib in 32 patients with CLL and various B-cell lymphomas: real-world data from a single-center study in Turkey.	Blood Res. 2020 Dec 31;55(4):206-212. doi: 10.5045/br.2020.2020158
169.	Gordon 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie dla	A novel comorbidity score for older adults with non-Hodgkin lymphoma: the 3-factor risk estimate scale	Blood Advances. 2023;7:2632-2642
170.	Hatef 2007	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie dla MZL po niepowodzeniu anty-CD20)	Prevalence and nature of systemic involvement and stage at initial examination in patients with orbital and ocular adnexal lymphoma	Archives of Ophthalmology. 2007;125:1663-1667
171.	Haverkos 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie MZL uprzednio leczonych anty-CD20))	Primary cutaneous B-cell lymphoma: Management and patterns of recurrence at the multimodality cutaneous lymphoma clinic of the Ohio state university	Oncologist. 2015;20:1161-1166
172.	Itami 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie MZL uprzednio leczonych anty-CD20)	Immunohistochemical Reappraisal Regarding the Frequency of Primary Salivary Gland Follicular Lymphoma	International Journal of Surgical Pathology. 2019;27:48-54
173.	Karschnia 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Primary dural lymphomas: Clinical presentation, management, and outcome	Cancer. 2020;126:2811-2820
174.	Lenartova 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków (brak wyników w podgrupie MZL uprzednio leczonych anty-CD20)	Chronic lymphocytic leukemia and secondary hematological malignancies: A nation-wide cancer registry study	European Journal of Haematology. 2020;104:546-553

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
175.	Hockley 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma	British Journal of Haematology. 2012;158:347-354
176.	Vest 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po anty-CD20)	Specific location of ocular adnexal lymphoma and mortality: An international multicentre retrospective study	British Journal of Ophthalmology. 2023;107:1231-1238
177.	Bessell 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem chłoniaków, brak pacjentów z MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20	Primary cutaneous B-cell lymphoma in Nottinghamshire U.K.: Prognosis of subtypes defined in the WHO-EORTC classification	British Journal of Dermatology. 2012;167:1118-1123
178.	Mazloom 2010	Populacja	Mieszana populacja pod względem I linii leczenia (brak wyników dla pacjentów po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Marginal zone lymphomas: Factors that affect the final outcome	Cancer. 2010;116:4291-4298
179.	Gu 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu anty-CD20)	Helicobacter pylori-negative mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach : A clinicopathologic analysis.	Am J Clin Pathol. 2023 Aug 9;aqad088. doi: 10.1093/ajcp/aqad088
180.	Stefanovic 2008	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Pulmonary marginal zone lymphoma: a single centre experience and review of the SEER database	Leuk Lymphoma. 2008 Jul;49(7):1311-20. doi: 10.1080/10428190802064933
181.	Stueber 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po anty-CD20)	The clinical significance of increased large cells in marginal zone lymphoma	Human Pathology. 2023;141:130-138
182.	Vaxman 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anty-CD20)	FDG PET/CT as a diagnostic and prognostic tool for the evaluation of marginal zone lymphoma	Hematological Oncology. 2019;37:168-175
183.	Vest 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po niepowodzeniu anty-CD20)	Lymphoma of the Lacrimal Gland - An International Multicenter Retrospective Study	Am J Ophthalmol. 2020 Nov;219:107-120. doi: 10.1016/j.ajo.2020.06.015
184.	Voulgarelis 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome	Medicine (Baltimore). 2012 Jan;91(1):1-9. doi: 10.1097/MD.0b013e31824125e4.
185.	Wang 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma: A retrospective study with 165 cases	Medicine (United States). 2016;95(31):e4250
186.	Wang 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Clinical characteristics, diagnosis, treatment, and prognostic factors of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue-derived lymphoma	Cancer Medicine. 2019;8:7660-7668

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
187.	Wen 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anti-CD20)	A new prognostic nomogram in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a multicenter retrospective study	Frontiers in Oncology. 2023;13:1123469
188.	Zhang 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the oromaxillofacial head and neck region: A retrospective analysis of 105 patients.	Cancer Med. 2020 Jan;9(1):194-203. doi: 10.1002/cam4.2681
189.	Hong 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników dla pacjentów z MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Validation of the Marginal Zone Lymphoma International Prognostic Index	Annals of Hematology. 2019;98:457-464
190.	Gill 2011	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w populacji po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Non-gastric marginal zone B cell lymphoma: clinicopathologic features and treatment results	Ann Hematol. 2011 Dec;90(12):1399-407. doi: 10.1007/s00277-011-1226-z.
191.	Kiesewetter 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Prolonged follow-up on lenalidomide-based treatment for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma)-Real-world data from the Medical University of Vienna.	Hematol Oncol. 2019 Oct;37(4):345-351. doi: 10.1002/hon.2647
192.	Hsiao 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem NHL (3 pacjentów z MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20 – brak wyników dla tej podgrupy)	Pharmacokinetic profile and first preliminary clinical evaluation of bendamustine in Taiwanese patients with heavily pretreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma	Hematological Oncology. 2015;33:136-144
193.	Kim 2011	Populacja	mieszana populacja pod względem rodzaju chłoniaków i typu leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-Hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL)	BMC Cancer. 2011;11:321
194.	Merli 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem rodzaju i linii leczenia (brak wyników w populacji MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Stem cell mobilization after bendamustine in indolent lymphomas: a multicenter study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi	Bone Marrow Transplantation. 2020;55:2350-2353
195.	Kiesewetter 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem rodzaju leczenia (brak wyników w populacji MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Depth of remission following first-line treatment is an independent prognostic marker for progression-free survival in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma	Cancers. 2020;12(2):492
196.	Rodrigues 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem rodzaju leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Clinical Characteristics, Treatment and Evolution of Splenic and Nodal Marginal Zone Lymphomas-Retrospective and Multicentric Analysis of Portuguese Centers.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Nov;21(11):e839-e844. doi: 10.1016/j.clml.2021.06.013

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
197.	Intragumtornchai 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem typów chłoniaków (brak wyników dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand	Hematological Oncology. 2018;36:28-36
198.	Kohn 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem typów chłoniaków (brak wyników dla MZL po uprzednim anty-CD20)	Lymphomas with kidney involvement: the French multicenter retrospective LyKID study	Leukemia and Lymphoma. 2020;61:887-895
199.	Ma 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem typów chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Chemotherapy alone is an alternative treatment in treating localized primary ocular adnexal lymphomas	Oncotarget. 2017;8:81329-81342
200.	Mian 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem typów chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	B cell lymphoma with lung involvement: What is it about?	Acta Haematologica. 2015;133:221-225
201.	Kleinstern 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem typów chłoniaków i linii leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Presence of autoimmune disease affects not only risk but also survival in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma.	Hematol Oncol. 2018 Apr;36(2):457-462. doi: 10.1002/hon.2498
202.	Martin 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem typów chłoniaków i rodzaju uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma.	Br J Haematol. 2017 Jul;178(2):250-256. doi: 10.1111/bjh.14667
203.	Rentien 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Long-term course of precancerous lesions arising in patients with gastric MALT lymphoma	Digestive and Liver Disease. 2018;50:181-188
204.	Sarici 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Anthracyclin - Based chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma aged over 75	UHOD - Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 2016;26:88-95
205.	Yang 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Clinical characteristics and treatment outcomes of secondary ocular adnexal lymphoma	Clinical and Experimental Ophthalmology. 2023;51:154-161

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
206.	Rasmussen 2013	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i rodzaju leczenia (brak wyników w populacji po niepowodzeniu anty-CD20)	Diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma of the ocular adnexal region, and lymphoma of the lacrimal gland: an investigation of clinical and histopathological features.	Acta Ophthalmol. 2013 Jul;91 Thesis 5:1-27. doi: 10.1111/aos.12189.
207.	Tari 2011	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i rodzaju leczenia (brak wyników w populacji po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Clinical features of gastrointestinal follicular lymphoma: comparison with nodal follicular lymphoma and gastrointestinal MALT lymphoma.	Digestion. 2011;83(3):191-7. doi: 10.1159/000321814.
208.	Sarlo 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Incidence of infectious complications with the combination of bendamustine and an anti-CD20 monoclonal antibody*	Leukemia and Lymphoma. 2020;61:364-369
209.	Chen 2022	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka (brak informacji o liczbie pacjentów z MZL)	Hypertension and incident cardiovascular events after next-generation BTKi therapy initiation	Journal of Hematology and Oncology. 2022;15(1):92
210.	Vijenthira 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka (brak odrębnych wyników dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Outcomes of patients with relapsed low-grade lymphoma retreated with rituximab are similar to rituximab naïve patients	Leukemia and Lymphoma. 2019;60:2576-2579
211.	Hernández-Molina 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka (brak wyników w podgrupie dla pacjentów uprzednio leczonych anty-CD20)	Characterization and outcomes of 414 patients with primary SS who developed haematological malignancies	Rheumatology (United Kingdom). 2023;62:243-255
212.	Erkut 2022	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Effect of Clinical, Endoscopic, Radiological Findings, and Complications on Survival in Patients with Primary Gastrointestinal Lymphoma	Turkish Journal of Gastroenterology. 2022;33:909-917
213.	Requena 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i leczenia (brak wyników w podgrupie dla pacjentów uprzednio leczonych anty-CD20)	Primary pulmonary lymphoma in Peru	ecancermedalscience. 2023;17:1559
214.	Severyns 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Prognosis of lymphoma in patients with known inflammatory bowel disease: A French multicentre cohort study	Journal of Crohn's and Colitis. 2020;14:1222-1230

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
215.	Thieblemont 2008	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po niepowodzeniu anty-CD20)	Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome	Annals of Oncology. 2008;19:774-779
216.	Tun 2022	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim anty-CD20)	Causes of death in low-grade B-cell lymphomas in the rituximab era: a prospective cohort study	Blood Adv. 2022 Sep 13;6(17):5210-5221. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007990.
217.	Menzer 2022	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim anty-CD20)	Treatment of Indolent Cutaneous B-Cell Lymphoma with Intralesional or Intravenous Rituximab	Cancers (Basel). 2022 Sep 30;14(19):4787. doi: 10.3390/cancers14194787.
218.	Murakami 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim anty-CD20)	Bendamustine Plus Rituximab as Salvage Treatment for Patients with Relapsed or Refractory Low-grade B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma: A Single-Center Retrospective Study.	Acta Med Okayama. 2021 Aug;75(4):461-469. doi: 10.18926/AMO/62398.
219.	Ramos-Casals 2007	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim anty-CD20)	Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection	Arthritis Care and Research. 2007;57:161-170
220.	Sanchez-Gonzalez 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain	Leukemia Research. 2012;36:709-714
221.	Schmidt 2011	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Treatment of indolent lymphoma in Germany - Results of a representative population-based survey	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2011;11:204-211
222.	Shimono 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Lymphocyte-monocyte ratio (LMR) can predict bendamustine therapeutic efficacy in low-grade B-cell lymphoma	International Journal of Laboratory Hematology. 2020;42:431-438
223.	Weide 2013	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions	Leukemia and Lymphoma. 2013;54:1640-1646

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
224.	Zhang 2022	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaka i uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Clinical Efficacy of Bendamustine Plus Rituximab (BR) for B-cell Relevant Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma and Role of \hat{I} , 2-MG in Predicting the Efficacy of BR Regimen: A Real-World Retrospective Study in China	Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2022;2022: 1080879
225.	Tombleson 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Optimizing premedications in the prevention of bendamustine infusion-related reactions	Cancer Control. 2012;19:245-247
226.	Franco Pérez 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Primary Breast Lymphoma: Analysis of 55 Cases of the Spanish Lymphoma Oncology Group	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2017;17:186-191
227.	Kirkegaard 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Conjunctival lymphoma-an international multicenter retrospective study	JAMA Ophthalmology. 2016;134:406-414
228.	Peña 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Extranodal lymphomas in the public health system in Chile: Analysis of 1251 patients from the National Adult Cancer Program	Hematological Oncology. 2019;37:47-53
229.	Yan 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków i leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Subtype Distribution, Clinical Features, and Survival in B-cell Chronic Lymphoproliferative Disorders in China: A Review of 1592 Cases	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:e270-e283
230.	Ang 2009	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu chłoniaków oraz pod względem linii i rodzaju leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Presence of a high-grade component in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is not associated with an adverse prognosis	Annals of Hematology. 2009;88:417-424
231.	Hosokawa 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu leczenia (brak wyników w podgrupie dla MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Clinical study of mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas of the head and neck	Journal of Laryngology and Otology. 2012;126:271-275
232.	van den Brand 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu leczenia (brak wyników w podgrupie MZL po uprzednim leczeniu anti-CD20)	Clinical features of patients with nodal marginal zone lymphoma compared to follicular lymphoma: similar presentation, but differences in prognostic factors and rate of transformation	Leukemia and Lymphoma. 2016;57:1649-1656

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
233.	Epperla 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem typu uprzedniego leczenia oraz stosowanej interwencji (brak wyników w podgrupie dla pacjentów uprzednio leczonych anty-CD20)	Postibrutinib relapse outcomes for patients with marginal zone lymphoma	Blood Advances. 2023;7:88-91
234.	Rotkopf 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Effectiveness and Safety of Subcutaneous Rituximab for Patients With Gastric MALT Lymphoma: A Case-Control Comparison With Intravenous Rituximab.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Jan;21(1):e32-e38. doi: 10.1016/j.clml.2020.08.014
235.	Muniesa 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem wcześniejszego leczenia (brak wyników w podgrupie dla pacjentów MZL po anty-CD20)	Systemic rituximab for the treatment of the indolent forms of primary cutaneous B-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry	Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;83:1535-1538
236.	Alderuccio 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Short survival and frequent transformation in extranodal marginal zone lymphoma with multiple mucosal sites presentation	American Journal of Hematology. 2019;94:585-596
237.	Annunzio 2023	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Impact of circulating lymphoma cells at diagnosis on outcomes in patients with marginal zone lymphoma: a multicenter cohort study	Blood Advances. 2023;7:6839-6843
238.	Bayraktar 2010	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Central nervous system manifestations of marginal zone B-cell lymphoma	Annals of Hematology. 2010;89:1003-1009
239.	Castelli 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	High prevalence of splenic marginal zone lymphoma among patients with acquired C1 inhibitor deficiency	British Journal of Haematology. 2016;172:902-908
240.	Cencini 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Efficacy and safety of rituximab plus bendamustine for gastric marginal zone lymphoma.	Leuk Lymphoma. 2019 Mar;60(3):833-835. doi: 10.1080/10428194.2018.1504938
241.	Chen 2018	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Clinicopathological characteristics and prognostic factors for primary thyroid lymphoma: Report on 28 Chinese patients and results of a population-based study	Cancer Management and Research. 2018;10:4411-4419
242.	de la Fuente 2017	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Marginal zone dural lymphoma: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and University of Miami experiences	Leukemia and Lymphoma. 2017;58:882-888
243.	Epperla 2023	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Impact of detectable monoclonal protein at diagnosis on outcomes in marginal zone lymphoma: a multicenter cohort study.	Blood Adv. 2023 Sep 12;7(17):5038-5046. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010133.
244.	Gandolfi 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Primary ocular adnexal lymphomas: A retrospective study of 25 patients	Leukemia and Lymphoma. 2013;54:2076-2078

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
245.	Heilgeist 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Prognostic value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index score in marginal zone lymphoma: An analysis of clinical presentation and outcome in 144 patients	Cancer. 2013;119:99-106
246.	Hu 2009	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Prognostic factors of Chinese patients with primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma: The single-institute experience in Taiwan	Annals of Hematology. 2009;88:839-846
247.	Huang 2011	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Clinical and prognostic characteristics of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A retrospective analysis of 23 cases in a Chinese population	Chinese Medical Journal. 2011;124:1026-1030
248.	Junlén 2023	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Splenic marginal zone lymphoma in Sweden 2000-2020: Increasing rituximab use and better survival in the elderly.	EJHaem. 2023 May 3;4(3):647-655. doi: 10.1002/jha2.696
249.	Kakkar 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Primary thyroid lymphoma: A series from a tertiary care center in Northern India	Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2019;15:669-675
250.	Kalpadakis 2008	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Non-gastric extra-nodal marginal zone lymphomas – A single centre experience on 76 patients	Leukemia and Lymphoma. 2008;49:2308-2315
251.	Kerl 2006	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases.	Br J Dermatol. 2006 Dec;155(6):1197-200. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07523.x.
252.	Kiesewetter 2014	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Clinical features, treatment and outcome of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) lymphoma of the ocular adnexa: Single center experience of 60 patients	PLoS ONE. 2014;9(7):e104004
253.	Lee 2011	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Feasibility of the TNM-based staging system of ocular adnexal extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	American Journal of Hematology. 2011;86:262-266
254.	Li 2015	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Superior efficacy of rituximab-based chemoimmunotherapy as an initial therapy in newly diagnosed patients with B cell indolent lymphomas: Long-term results from a single center in China	BMC Cancer. 2015;15:555
255.	Liu 2022	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Rituximab Concentration Varies in Patients With Different Lymphoma Subtypes and Correlates With Clinical Outcome.	Front Pharmacol. 2022 Jan 26;13:788824. doi: 10.3389/fphar.2022.788824
256.	Luminari 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: An analysis from the FIL-NF10 study	Blood. 2019;134:798-801
257.	Majid 2014	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Primary pulmonary lymphoma: About five cases and literature review	Lung India. 2014;31:53-55

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
258.	Mayerhoefer 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Pre-Therapeutic Total Lesion Glycolysis on [18F]FDG-PET Enables Prognostication of 2-Year Progression-Free Survival in MALT Lymphoma Patients Treated with CD20-Antibody-Based Immunotherapy	Molecular Imaging and Biology. 2019;21:1192-1199
259.	Michot 2015	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study	American Journal of Hematology. 2015;90:197-203
260.	Min 2022	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Long-Term Clinical Outcomes in Treatment-Naïve Patients With Orbital Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Single-Center Study	Frontiers in Oncology. 2022;12:769530
261.	Mizuhara 2023	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Watchful waiting is an acceptable treatment option for asymptomatic primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A retrospective study.	Cancer Med. 2023 Feb;12(3):3134-3144. doi: 10.1002/cam4.5237
262.	Morales 2008	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab.	J Am Acad Dermatol. 2008 Dec;59(6):953-7. doi: 10.1016/j.jaad.2008.08.005
263.	Muntañola 2023	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Low-risk HPLLs/ABC score patients with splenic marginal zone lymphoma can be safely managed without treatment: Results from a prospective Spanish study.	Br J Haematol. 2023 Aug;202(4):776-784. doi: 10.1111/bjh.18912
264.	Nasser 2014	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Clinical value of magnetic resonance imaging and other baseline testing for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	Leukemia and Lymphoma. 2014;55:1013-1017
265.	Ogusa 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Clinical manifestations of primary pulmonary extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in Japanese population.	Hematol Oncol. 2013 Mar;31(1):18-21. doi: 10.1002/hon.2008
266.	Oh 2010	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of MALT type- What is a prognostic factor and which is the optimal treatment, operation, or chemotherapy?: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study	Annals of Hematology. 2010;89:563-568
267.	Olsen 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Orbital Lymphoma - An International Multicenter Retrospective Study	American Journal of Ophthalmology. 2019;199:44-57
268.	Olszewska-Szopa 2021	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Primary cutaneous indolent B-cell lymphomas – a retrospective multicenter analysis and a review of literature.	Acta Oncol. 2021 Oct;60(10):1361-1368. doi: 10.1080/0284186X.2021.1956689
269.	Olszewski 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Comparative outcomes of oncologic therapy in gastric extranodal marginal zone (MALT) lymphoma: analysis of the SEER-Medicare database.	Ann Oncol. 2013 May;24(5):1352-9. doi: 10.1093/annonc/mds644

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
270.	Olszewski 2018	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Late infections and secondary malignancies after bendamustine/rituximab or RCHOP/RCVP chemotherapy for B-cell lymphomas	American Journal of Hematology. 2018;93:E1-E3
271.	Salar 2017	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	Blood. 2017 Oct 12;130(15):1772-1774. doi: 10.1182/blood-2017-07-795302
272.	Sammassimo 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	A retrospective international study on primary extranodal marginal zone lymphoma of the lung (BALT lymphoma) on behalf of International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)	Hematological Oncology. 2016;34:177-183
273.	Savino 2020	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Orbital and eyelid b-cell lymphoma: A multicenter retrospective study	Cancers. 2020;12:1-11
274.	Seresirikachorn 2018	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Clinical presentation and treatment outcomes of primary ocular adnexal MALT lymphoma in Thailand	Blood Research. 2018;53:307-313
275.	Song 2020	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Prognostic significance of interim PET/CT response for the treatment of advanced-stage marginal zone lymphoma in the post-rituximab era.	Sci Rep. 2020 Jul 15;10(1):11649. doi: 10.1038/s41598-020-68310-w.
276.	Stuver 2023	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Retrospective characterization of nodal marginal zone lymphoma	Blood Advances. 2023;7:4838-4847
277.	Ueda 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Non-gastric advanced mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has worse prognosis than gastric MALT lymphoma even when treated with rituximab-containing chemotherapy.	Leuk Lymphoma. 2013 Sep;54(9):1928-33. doi: 10.3109/10428194.2012.754023
278.	Yan 2021	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Watch-and-wait or immediate immunotherapy/immunochemotherapy in patients with phase IE primary pulmonary MALT lymphoma? A multicenter retrospective study.	Ann Hematol. 2021 Mar;100(3):709-714. doi: 10.1007/s00277-021-04396-0
279.	Zhao 2015	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Safety and efficacy of non-initial rapid infusion of rituximab plus chemotherapy in Chinese patients with CD20 ⁺ non-Hodgkin's lymphoma	Expert Opinion on Drug Safety. 2015;14:21-29
280.	Zhao 2018	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Clinical manifestations of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Single-center experience with 18 patients	OncoTargets and Therapy. 2018;11:555-561
281.	Wang 2022	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni (brak szczegółowych wyników dla skuteczności różnych schematów leczenia po progresji)	Rituximab plus cladribine versus R-CHOP in frontline management of marginal zone lymphoma in China: a propensity-score matched multicenter study.	Ann Hematol. 2022 Oct;101(10):2139-2148. doi: 10.1007/s00277-022-04919-3

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
282.	Ball 2020	Populacja	Pacjenci z DLBCL	Ventricle-predominant primary CNS lymphomas: clinical, radiological and pathological evaluation of five cases and review of the literature	Brain Tumor Pathology. 2020;37:22-30
283.	Ban-Hoefen 2013	Populacja	Pacjenci z transformacją histologiczną	Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: Analysis of the NCCN outcomes database	British Journal of Haematology. 2013;163:487-495
284.	EUCTR2008-003460-19-NL 2009	Populacja	Populacja mieszana pod względem chłoniaków (brak odrębnych wyników dla MZL)	An open-label, multi-centre, dose escalating, phase I/II randomized phase II study to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patients with CD20+ malignant disease	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2008-003460-19-NL
285.	EUCTR2010-018780-42-SK 2010	Populacja	Populacja mieszana pod względem chłoniaków (brak odrębnych wyników dla MZL)	A study of Ofatumumab versus Rituximab in Hodgkin Lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2010-018780-42-SK . 2010;:
286.	NCT04745832 2021	Populacja	Populacja mieszana pod względem chłoniaków (brak odrębnych wyników dla MZL)	Phase 3 Study of Zandelisib (ME-401) in Combination With Rituximab in Patients With iNHL - (COASTAL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04745832
287.	Wang 2019	Populacja	Populacja mieszana pod względem leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anty-CD20)	Comparison of radiologic characteristics and pathological presentations of primary pulmonary lymphoma in 22 patients	Journal of International Medical Research. 2019;48 (4):300060519879854
288.	Sunderland 2020	Populacja	Populacja mieszana pod względem rodzaju leczenia (brak wyników w podgrupie po uprzednim leczeniu anty-CD20)	An international multicenter retrospective analysis of patients with extranodal marginal zone lymphoma and histologically confirmed central nervous system and dural involvement	Cancer Medicine. 2020;9:663-670
289.	Jurczak 2013	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów chłoniaków, brak informacji o uprzednim leczeniu anty CD-20	Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen - A national multicenter study	International Journal of Cardiology. 2013;168:5212-5217
290.	Huang 2010	Populacja	Populacja mieszana pod względem typu chłoniaków (brak wyników w podgrupie 4 pacjentów po uprzednim leczeniu RTX)	Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors.	BMC Cancer. 2010 Jul 6;10:358. doi: 10.1186/1471-2407-10-358.
291.	Brown 2009	Populacja	Populacja mieszana pod względem uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie 4 pacjentów po uprzednim leczeniu RTX)	A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas.	Br J Haematol. 2009 Jun;145(6):741-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07677.x
292.	Kiesewetter 2017	Populacja	Populacja mieszana pod względem uprzedniego leczenia (brak wyników w podgrupie dla pacjentów uprzednio leczonych anty-CD20)	A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	Blood. 2017 Jan 19;129(3):383-385. doi: 10.1182/blood-2016-06-720599

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
293.	Alderuccio 2018	Populacja	Populacja z DLBCL po progresji z MZL	Risk factors for transformation to higher-grade lymphoma and its impact on survival in a large cohort of patients with marginal zone lymphoma from a single institution	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:3370-3380
294.	Gobert 2016	Populacja	Różne schorzenia hematologiczne (brak wyników w podgrupie dla MZL po niepowodzeniu anty-CD20)	A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients.	Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(33):e4363. doi: 10.1097/MD.0000000000004363
295.	Amiot 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Second primary malignancies in patients treated for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	Leuk Lymphoma. 2017 Sep;58(9):1-11. doi: 10.1080/10428194.2017.1283033
296.	Casulo 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2013;13:106-111
297.	Porkert 2021	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych dla 5 pacjentów powtarzających terapię rytuksymabem	Long-term Therapeutic Success of Intravenous Rituximab in 26 Patients with Indolent Primary Cutaneous B-cell Lymphoma.	Acta Derm Venereol. 2021 Feb 2;101(2):adv00383. doi: 10.2340/00015555-3746
298.	CTRI/2015/10/006315 2015	Punkty końcowe	Brak wyników	A study of the Efficacy and safety of Rituximab Biosimilar study in subjects with CD 20- positive indolent non-Hodgkin lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=CTRI/2015/10/006315
299.	EUCTR2005-005217-38-IT 2008	Punkty końcowe	Brak wyników	Randomised Study Comparing 4 and 6 Cycles of Chemotherapy with CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone) at 21-day Intervals, both with 6 Cycles of Immunotherapy with the Monoclonal anti-CD20 Antibody Rituximab in Patients with Aggressive CD20-positive B-Cell Lymphoma Aged 18 to 60 Years with no Risk Faktor (Age-adjusted IPI=0) and no Bulky Disease (Diameter <7,5cm) - FLYER 6-6/6-4-Study	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2005-005217-38-IT
300.	EUCTR2007-004289-42-GR 2007	Punkty końcowe	Brak wyników	90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of Mucosa associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma) - ZENO	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2007-004289-42-GR
301.	EUCTR2013-003093-27-BE 2013	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination With Either Bendamustine and Rituximab or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Participants with Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2013-003093-27-BE
302.	EUCTR2015-001088-38-FI 2015	Punkty końcowe	Brak wyników	A study investigating copanlisib in combination with standard treatment versus standard treatment alone in order to see if copanlisib improves the response to standard treatment in patients with relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2015-001088-38-FI

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
303.	EUCTR2017-002290-19-DE 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	Rituximab maintenance will be compared to lenalidomide plus rituximab maintenance followed by lenalidomide only maintenance for relapsed/refractory Follicular, Marginal Zone or Mantle Cell Lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2017-002290-19-DE
304.	EUCTR2020-004199-16-HU 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	Study of Zandelisib (ME-401) in Combination with Rituximab Versus Standard Therapy in Patients with Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL)	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2020-004199-16-HU
305.	EUCTR2020-004407-13-DE 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase 3 study of Tafasitamab plus Lenalidomide in addition to Rituximab, versus Lenalidomide plus Rituximab in patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2020-004407-13-DE
306.	NCT00877214 2009	Punkty końcowe	Brak wyników	Significance of Duration of Maintenance Therapy With Rituximab in Non-Hodgkin Lymphomas	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00877214
307.	NCT00991211 2009	Punkty końcowe	Brak wyników	Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00991211
308.	NCT01238146 2010	Punkty końcowe	Brak wyników	Obatoclox Mesylate, Rituximab, and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01238146
309.	NCT01701232 2012	Punkty końcowe	Brak wyników	Safety and Efficacy Study of BCD-020 in Therapy of Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01701232
310.	NCT01996865 2013	Punkty końcowe	Brak wyników	Lenalidomide Plus Rituximab Followed by Lenalidomide Versus Rituximab Maintenance for Relapsed/Refractory Follicular, Marginal Zone or Mantle Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01996865
311.	NCT02576275 2015	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576275
312.	NCT04680052 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase 3 Study to Assess Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab Compared to Placebo Plus Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04680052
313.	NCT04796922 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	The Purpose of the Study is to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Parsaclisib Plus Investigator's Choice of Either Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma(FL) and Marginal Zone Lymphoma (MZL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04796922

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
314.	NCT04834024 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	MIL62 Combined With Lenalidomide Versus Lenalidomide for Patients With Rituximab Refractory Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04834024
315.	NCT05100862 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study of Zanubrutinib Versus Lenalidomide in Participants With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05100862
316.	NCT06006117 2023	Punkty końcowe	Brak wyników	Mosunetuzumab-Lenalidomide Versus Investigator Choices in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06006117
317.	NCT06082102 2023	Punkty końcowe	Brak wyników	Efficacy and Safety of Orelabrutinib Plus Lenalidomide and Rituximab (R2) Compared to Placebo Plus R2 in r/r Marginal Zone Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06082102
318.	UMIN00002974 2010	Punkty końcowe	Brak wyników	Post-marketing clinical study of rituximab monotherapy at eight weekly infusions in relapsed or refractory patients with indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00002974
319.	UMIN00008638 2012	Punkty końcowe	Brak wyników	Evaluation on efficacy and safety of a combination therapy of rituximab with bendamustine in the patients with relapsed or resistant low grade B-cell non-Hodgkin lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00008638
320.	UMIN00009512 2012	Punkty końcowe	Brak wyników	Evaluation of systemic Rituximab for treating orbital MALT lymphoma	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00009512
321.	UMIN000013117 2014	Punkty końcowe	Brak wyników	Is monthly administration of rituximab useful in ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma?	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013117
322.	Akyildiz 2023	Punkty końcowe	Brak wyników odpowiedzi u 8 pacjentów z MZL ponownie leczonych schematami opartymi o rytuksymab	Comprehensive analysis of orbital lymphoma in a Turkish cohort: clinical characteristics, histological subtypes, treatment modalities, prognostic factors, and implications for management.	Ann Hematol. 2023 Dec 7. doi: 10.1007/s00277-023-05569-9
323.	Tsimberidou 2006	Punkty końcowe	Sposób prezentacji uniemożliwiający ekstrakcję danych dla 5 pacjentów uprzednio leczonych anty-CD20	Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone	Cancer. 2006 Jul 1;107(1):125-35. doi: 10.1002/cncr.21931
324.	Knauf 2021	Punkty końcowe	Wyniki PFS, ORR i OS skumulowane od I linii leczenia	Rare lymphomas in routine practice - Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms.	Hematol Oncol. 2021 Aug;39(3):313-325. doi: 10.1002/hon.2868
325.	Abouzid 2022	Typ publikacji	Abstrakt	Coastal: a phase 3 study of the PI3K γ inhibitor zandelisib with rituximab (R) versus immunochemotherapy in patients with relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma (INHL)	Hematological oncology. 2021;39:353-354
326.	Alexeev 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical comparability of BCD-020 to innovator rituximab in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma	Haematologica. 2014;99:144-145

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
327.	Andorsky 2014	Typ publikacji	Abstrakt	MAGNIFY: a phase 3B, randomized trial of lenalidomide plus rituximab induction and maintenance therapy followed by lenalidomide single-agent versus rituximab maintenance in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL)	Journal of clinical oncology. 2014;32(15_suppl): TPS8617
328.	Andorsky 2015	Typ publikacji	Abstrakt	MAGNIFY: a randomized, phase 3b trial in patients with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL) investigating lenalidomide plus rituximab (R2) induction followed by maintenance R2 followed by lenalidomide versus R2 induction followed by rituximab (R) maintenance	Journal of clinical oncology. 2015;33(15_suppl):TPS8606
329.	Andorsky 2016	Typ publikacji	Abstrakt	MAGNIFY: phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R) followed by lenalidomide Vs. rituximab maintenance in subjects with relapsed/refractory follicular, marginal zone, or mantle cell lymphoma	Blood. 2016;128(22):1798
330.	Andorsky 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Response rate to lenalidomide plus rituximab (R) as independent of number of prior lines of therapy: interim analysis of initial phase of MAGNIFY phase IIIb study of R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent NHL	Journal of clinical oncology. 2018;36(15_suppl): 7516
331.	Andorsky 2019	Typ publikacji	Abstrakt	MAGNIFY: phase IIIb interim analysis of induction R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma	Journal of clinical oncology. 2019;37(15_suppl): 7513
332.	Andorsky 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Interim analysis of MAGNIFY phase IIIb: induction R2 followed by maintenance in relapsed/refractory (r/r) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL)	Hematology, transfusion and cell therapy. 2020;42:222
333.	Andorsky 2020	Typ publikacji	Abstrakt	MAGNIFY phase IIIb interim analysis of induction R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent NHL	Journal of clinical oncology. 2020;38:
334.	Bennett 2008	Typ publikacji	Abstrakt	Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma	Hematological Oncology. 2008;26:114
335.	Brady 2018	Typ publikacji	Abstrakt	ILyAD (Indolent Lymphoma and Vitamin D): a phase III double blind, prospective randomized trial to evaluate the supplemental effect of vitamin D on progression-free survival in patients with low tumor-burden indolent non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab therapy	Journal of clinical oncology. 2018;36(15_suppl):8046
336.	Brown 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Incidence of and risk factors for major hemorrhage in patients treated with ibrutinib: results from an integrated analysis	Blood. 2017;130(Supplement 1):1743.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
337.	Burchardt 2019	Typ publikacji	Abstrakt	MAGNIFY: a phase IIIb trial shows promising efficacy in the treatment of relapsed/refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma patients with lenalidomide in combination with rituximab (R2)	Oncology research and treatment. 2019;42:160–161
338.	Coleman 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Phase IIIb study of lenalidomide plus rituximab followed by maintenance in relapsed or refractory NHL: analysis of marginal zone lymphoma	Hematological oncology. 2017;35:148
339.	Coleman 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma in the MAGNIFY phase IIIb interim analysis of induction R2 followed by maintenance	Blood. 2020;136:24–25
340.	Coleman 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma in the MAGNIFY phase 3b interim analysis of induction R2 followed by maintenance	Hematology, transfusion and cell therapy. 2021;43:S98
341.	Collins 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Safety and efficacy of single-agent ibrutinib in patients with relapsed/refractory (R/R) marginal zone lymphoma (MZL): a multicenter, open-label, phase 2 study	Hematological oncology. 2017;35:211–212
342.	Conconi 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Analysis of prognostic factors in 424 malt lymphoma patients treated in the IELSG-19 multicenter randomised study	Annals of oncology. 2011;22:183
343.	de Vos 2006	Typ publikacji	Abstrakt	Phase 2 study of bortezomib weekly or twice weekly plus rituximab in patients with follicular (FL) or marginal zone (MZL) lymphoma: final results	Blood. 2006;108:208
344.	Domenech 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Treatment of primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas with intralesional rituximab	Blood. 2016;128(22):1796
345.	Dreyling 2021	Typ publikacji	Abstrakt	CHRONOS-3: randomized Phase III study of copanlisib plus rituximab vs rituximab/placebo in relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL)	Oncology research and treatment. 2021;44:107
346.	Fowler 2015	Typ publikacji	Abstrakt	A phase III study of ibrutinib in combination with either bendamustine and rituximab (BR) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in patients with previously treated follicular lymphoma or marginal zone lymphoma	Journal of clinical oncology. 2015;33(15_suppl):TPS8601
347.	Fowler 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Seven year follow up and comparison of dosing strategies from the pivotal phase II clinical trial of lenalidomide plus rituximab (R) in previously untreated follicular lymphoma	Blood. 2018;132(Supplement 1):1594
348.	Frederick 2022	Typ publikacji	Abstrakt	Completed Induction Phase Analysis of MAGNIFY: phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R2) Followed by Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin	American journal of hematology. 2022;97:S9–S10

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
349.	Friedberg 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Indolent Lymphoma and Vitamin D (ILyAD): a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Supplemental Effect of Vitamin D on Event-Free Survival in Patients with Low Tumor Burden Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Rituximab	Blood. 2019;134:4008
350.	Gerecitano 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Phase III randomized, double-blind, controlled studies of the PI3K inhibitor copanlisib in combination with rituximab or rituximab-based chemotherapy in subjects with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (iNHL): CHRONOS-3 and CHRONOS-4	Cancer research. 2016;76(14_Supplement):CT085
351.	Gerecitano 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Phase III randomized, double-blind, controlled studies of the PI3K inhibitor copanlisib in combination with rituximab or rituximab-based chemotherapy in subjects with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (iNHL): CHRONOS-3 and CHRONOS-4	Annals of oncology. 2017;28:v368
352.	Gribben 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Augment: relapsed/refractory indolent NHL patients were more sensitive to next treatment following lenalidomide/rituximab (R2) than rituximab/placebo	Hematological oncology. 2019;37:227–229
353.	Gribben 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Efficacy and time to next treatment following lenalidomide/rituximab (R2) or rituximab/placebo in patients with R/R indolent NHL (AUGMENT)	Journal of clinical oncology. 2019;37(15_suppl): 7514
354.	Gribben 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Phase III randomized AUGMENT study of lenalidomide/rituximab vs rituximab/placebo in patients with relapsed/refractory indolent Non-Hodgkin lymphoma	British journal of haematology. 2019;185:79
355.	Kiesewetter 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Progression-free survival following lenalidomide-based treatment is significantly longer in extragastric than in gastric marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma)	Hematological oncology. 2017;35:212–213
356.	La Rosee 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Subgroup analyses of patients aged 70 years in AUGMENT: phase III randomized study of Lenalidomide plus rituximab (R2) vs rituximab plus placebo (R-placebo) in patients with Relapsed/Refractory (R/R) indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)	Oncology research and treatment. 2020;43:68
357.	Lansigan 2022	Typ publikacji	Abstrakt	MAGNIFY phase 3b study of lenalidomide + rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: complete induction phase analysis	Hemasphere. 2022;6:2011–2012

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
358.	Lansigan 2016	Typ publikacji	Abstrakt	DI-Leu16-IL2, an Anti-CD20-interleukin-2 immunocytokine, is safe and active in patients with relapsed and refractory B-cell lymphoma: a report of maximum tolerated dose, optimal biologic dose, and recommended phase 2 dose	Blood. 2016;128(22):620
359.	Lansigan 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Subgroup analyses of elderly patients aged > 70 years in magnify: a phase IIIb interim analysis of induction R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma	Blood. 2020;136:30–31
360.	Lansigan 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Completed Induction Phase Analysis of Magnify: phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R 2) Followed By Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma	Blood. 2021;138:812
361.	Lansigan 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Induction R2 followed by maintenance in patients with relapsed/refractory transformed follicular lymphoma: interim analysis from the phase 3b magnify study	Hematological oncology. 2021;39:404–405
362.	Lansigan 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Subgroup analyses of elderly patients aged 70 years in MAGNIFY: a phase 3b interim analysis of induction R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma	Hematology, transfusion and cell therapy. 2021;43:S105–S106
363.	Lansigan 2022	Typ publikacji	Abstrakt	Completed Induction Phase Analysis of MAGNIFY : phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R2) Followed By Maintenance in Relapsed/ Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma	British journal of haematology. 2022;197:104–105
364.	Lansigan 2022	Typ publikacji	Abstrakt	IBCL-081 MAGNIFY Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R2) Followed by Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: complete Induction Phase Analysis	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2022;22 Suppl 2:S384
365.	Leblond 2011	Typ publikacji	Abstrakt	The role of purine analogs in the front line treatment of Waldenström's macroglobulinemia	Haematologica. 2011;96:S28
366.	Leonard 2014	Typ publikacji	Abstrakt	AUGMENT: a phase 3, randomized trial to compare efficacy and safety of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL)	Journal of clinical oncology. 2014;32(15_suppl):TPS8614
367.	Leonard 2015	Typ publikacji	Abstrakt	AUGMENT: a randomized, phase 3 trial in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) to compare efficacy and safety of lenalidomide plus rituximab (R2) versus placebo plus rituximab	Journal of clinical oncology. 2015;33(15_suppl):TPS8603

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
368.	Leonard 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Efficacy and safety of lenalidomide and rituximab vs placebo and rituximab in a phase 3 trial in relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma	Hematological oncology. 2015;33:336
369.	Matasar 2021	Typ publikacji	Abstrakt	CHRONOS-3: randomized Phase III study of copanlisib plus rituximab vs rituximab/placebo in relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL)	Cancer research. 2021;81(52):171–173
370.	Matasar 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Copanlisib + rituximab versus rituximab + placebo in patients with relapsed follicular (FL) or marginal zone lymphoma (MZL): subset analysis from the phase III CHRONOS-3 trial	Journal of clinical oncology. 2021;39(Suppl_15): 7510
371.	Matasar 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Duration of Objective Responses for Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Discontinuing Treatment before Progression: analysis from the Phase III Chronos-3 Trial Comparing Copanlisib Plus Rituximab with Placebo Plus Rituximab	Blood. 2021;138:3538
372.	Nijland 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Treatment of initial central nervous system involvement in systemic aggressive lymphoma with high dose methotrexate and r-chop	Haematologica. 2016;101:399
373.	Noy 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Single-agent ibrutinib demonstrates efficacy and safety in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma: a multicenter, open-label, phase 2 study	Blood. 2016;128:
374.	Oh 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Phase II trial of R-CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced stage marginal zone lymphoma-consortium for improving survival of lymphoma (CISL) study	Blood. 2016;128(22):1213
375.	Ozcan 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Copanlisib plus rituximab vs placebo plus rituximab in patients (pts) with relapsed marginal zone lymphoma (MZL) treated in the phase III CHRONOS-3 trial	Annals of oncology. 2021;32:S773–S774
376.	Pinto 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Lenalidomide/rituximab (R2) versus rituximab/placebo efficacy by POD24 status and time to next treatment in patients with relapsed/refractory indolent NHL (AUGMENT)	Haematologica. 2019;104:7–8
377.	Poddubnaya 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCD-020 with innovator rituximab in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma	Journal of clinical oncology. 2014;32(suppl_15): e19545 ^A
378.	Rummel 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Response rate to lenalidomide plus rituximab (R2) is independent of rituximab-refractory status: initial interim analysis of magnify phase IIIb study of R2 followed by maintenance in R/R indolent NHL	Hemasphere. 2018;2:173

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
379.	Rummel 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Magnify: a phase IIIb trial shows promising efficacy in the treatment of relapsed/refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma patients with lenalidomide in combination with rituximab (R2)	Oncology research and treatment. 2020;43:238
380.	Rummel 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Magnify: phase IIIb interim analysis of induction lenalidomide + rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non Hodgkin lymphoma	Hemasphere. 2020;4:540
381.	Rummel 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Subgroup analyses of elderly patients aged 70 years in magnify: a phase 3b interim analysis of induction r2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma	Oncology research and treatment. 2021;44:154
382.	Sharman 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Interim analysis of phase IIIb magnify study of induction R2 followed by maintenance in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma	Hematological oncology. 2019;37:115–116
383.	Sharman 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Magnify phase IIIb interim analysis: first report of induction R2 followed by maintenance in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma	Hematological oncology. 2019;37:241–242
384.	Sharman 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Induction R2 followed by maintenance in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: interim analysis from the phase 3b magnify study	Hematological oncology. 2021;39:108–109
385.	Sharman 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Induction R2 followed by maintenance in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: interim analysis from the phase 3b magnify study	Hematology, transfusion and cell therapy. 2021;43:S73
386.	Takahata 2017	Typ publikacji	Abstrakt	A retrospective analysis of chemotherapy for malignant lymphoma patients aged 80 years and older	Annals of Oncology. 2017;28:ix108
387.	Tam 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Twice daily dosing with the highly specific BTK inhibitor, Bgb-3111, achieves complete and continuous BTK occupancy in lymph nodes, and is associated with durable responses in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL)	Blood. 2016;128(22):642
388.	Thieblemont 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Post hoc analyses of patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma who received lenalidomide plus rituximab (R2) vs rituximab/placebo (Augment)	Hematological oncology. 2019;37:226–227
389.	Tobinai 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical development of BTK inhibitors in Japan	Annals of oncology. 2016;27:vii30

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
390.	Trneny 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Subgroup Analyses of Elderly Patients Aged 70 Years in AUGMENT: a Phase III Randomized Study of Lenalidomide Plus Rituximab (R2) vs Rituximab Plus Placebo (R-Placebo) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)	Blood. 2019;134:347
391.	Worcester 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Combination therapy extends survival in MALT lymphoma	Oncology Report. 2013;9:10
392.	Zinzani 2017	Typ publikacji	Abstrakt	The efficacy of lenalidomide combination therapy in heavily pretreated non-Hodgkin lymphoma patients: an Italian observational, multicenter, retrospective study	Leukemia & lymphoma. 2017;58:226–229
393.	Zinzani 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Chronos-3: randomized phase III study of copanlisib plus rituximab vs rituximab/placebo in relapsed indolent non-Hodgkin Lymphoma	Hemasphere. 2021;5:62–63
394.	Zinzani 2021	Typ publikacji	Abstrakt	CHRONOS-3: randomized phase III study of copanlisib plus rituximab vs rituximab/placebo in relapsed indolent Non-Hodgkin lymphoma (iNHL)	Hematological oncology. 2021;39:171–173
395.	Zinzani 2022	Typ publikacji	Abstrakt	Copanlisib + rituximab vs rituximab + placebo in patients with relapsed indolent non Hodgkin lymphoma (NHL): updated safety and efficacy from the phase iii chronos-3 trial	Hemasphere. 2022;6:1979–1980
396.	Zucca 2010	Typ publikacji	Abstrakt	Chlorambucil plus rituximab produces better event-free survival in comparison with chlorambucil alone in the treatment of malt lymphoma: 5-year analysis of the 2-arms part of the IELSG-19 randomized study	Blood. 2010;116(21):432
397.	Witlox 2021	Typ publikacji	Analiza efektywności kosztowej dla RTX+LEN	Lenalidomide with Rituximab for Previously Treated Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal.	Pharmacoeconomics. 2021 Feb;39(2):171-180. doi: 10.1007/s40273-020-00971-x
398.	Zullo 2010	Typ publikacji	Analiza zbiorcza (tylko 1 pacjent z populacji docelowej)	Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to Helicobacter pylori therapy: A pooled-data analysis	Medical Oncology. 2010;27:291-295
399.	Barr 2019	Typ publikacji	Edytorial	Augmenting indolent lymphoma treatment options with the combination of lenalidomide and rituximab	Journal of Clinical Oncology. 2019;37:1151-1153
400.	Maeda 2006	Typ publikacji	Edytorial	Treatment for gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma	Internal Medicine. 2006;45:353-354

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
401.	Anonymous 2017	Typ publikacji	Erratum do wykluczonego badania	Erratum: final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy (Journal of Clinical Oncology (2017) DOI: 10.1200/JCO.2016.70.6994)	Journal of clinical oncology. 2017;35:2342
402.	Barr 2017	Typ publikacji	Komentarz	Efficacy in the margins of NHL with ibrutinib	Blood. 2017;129:2207-2208
403.	Dada 2020	Typ publikacji	Komentarz	The AUGMENT study: Lenalidomide in indolent lymphoma – balance the imbalance!	Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2020 Mar;13(1):46-47. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.08.005
404.	Ferreri 2014	Typ publikacji	Komentarz	Bendamustine plus rituximab in MALT lymphoma.	Lancet Haematol. 2014 Dec;1(3):e88-9. doi: 10.1016/S2352-3026(14)00023-4
405.	Schmitz 2023	Typ publikacji	Komentarz	Ibrutinib in the treatment of relapsed FL and MZL?	Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):7139-7140. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011400.
406.	Gaur 2019	Typ publikacji	Komentarz do badania	Augment: lenalidomide/rituximab vs placebo/rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma	Journal of clinical outcomes management. 2019;26:200–203
407.	Tiu 2019	Typ publikacji	Opis 2 przypadków	Systemic anti-CD20 (rituximab) as primary treatment for symptomatic primary uveal lymphoma	American Journal of Ophthalmology Case Reports. 2019;15: 100484
408.	Chihara 2010	Typ publikacji	Opis 3 przypadków	R-CHOP therapy for MALT lymphoma of the rectum.	Eur J Haematol. 2010 Jan 1;84(1):84-6. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01346.x
409.	Alvarez-Sánchez 2018	Typ publikacji	Opis przypadku	Rituximab monotherapy become an optimal treatment for primary pulmonary malt lymphoma.	Leuk Res Rep. 2018 Feb 21;9:21-22. doi: 10.1016/j.lrr.2018.02.004
410.	Asproudis 2005	Typ publikacji	Opis przypadku	Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the lacrimal gland--a case report.	In Vivo. 2005 Nov-Dec;19(6):1105-9.
411.	Chen 2020	Typ publikacji	Opis przypadku	A long-term follow-up of primary hepatic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	Digestive and Liver Disease. 2020;52:1365-1366
412.	Fozza 2010	Typ publikacji	Opis przypadku	Efficacy of rituximab in autoimmune hemolytic anemia associated with splenic marginal zone lymphoma.	Ann Hematol. 2010 Jan;89(1):133-4. doi: 10.1007/s00277-009-0782-y
413.	Heinz 2007	Typ publikacji	Opis przypadku	Rituximab for the treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lacrimal gland.	Br J Ophthalmol. 2007 Nov;91(11):1563-4. doi: 10.1136/bjo.2007.115626.
414.	Ibrahimi 2018	Typ publikacji	Opis przypadku	Sustained response to lenalidomide for early relapsed marginal zone lymphoma	Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2018;71:53-54
415.	Lyu 2021	Typ publikacji	Opis przypadku	Undetectable minimal residual disease is an independent prognostic factor in splenic marginal zone lymphoma.	Br J Haematol. 2021 Sep;194(5):862-869. doi: 10.1111/bjh.17703

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
416.	Seker 2010	Typ publikacji	Opis przypadku	Eight-cycle rituximab therapy resulted in complete remission in primary cutaneous marginal zone lymphoma.	Leuk Res. 2010 Jul;34(7):e160-3. doi: 10.1016/j.leukres.2010.02.013
417.	Soda 2001	Typ publikacji	Opis przypadku	Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody.	Acta Derm Venereol. 2001 Jun-Jul;81(3):207-8. doi: 10.1080/000155501750376339.
418.	Bennett 2010	Typ publikacji	Praca pogładowa	Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus rituximab.	Semin Hematol. 2010 Apr;47(2):143-7. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.004
419.	Cheson 2020	Typ publikacji	Praca pogładowa	Management of Adverse Events From the Combination of Rituximab and Lenalidomide in the Treatment of Patients With Follicular and Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Sep;20(9):563-571. doi: 10.1016/j.clml.2020.03.009
420.	Fink-Puches 2003	Typ publikacji	Praca pogładowa	Primary cutaneous B-cell lymphomas. Clinical aspects and pathology	Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica. 2003;12:15-18
421.	Vermeer 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	Recent advances in primary cutaneous B-cell lymphomas.	Curr Opin Oncol. 2014 Mar;26(2):230-6. doi: 10.1097/CCO.0000000000000060.
422.	Fan 2016	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (dotyczy RTX w 1. linii MZL)	Efficacy and safety of rituximab in marginal zone lymphoma: A meta-analysis of 13 studies	International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;9:17001-17010

Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

C.1. Badania dla interwencji

C.1.1. MAGNOLIA

MAGNOLIA

Wieloośrodkowe jednoramienne badanie kliniczne fazy II, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii ZAN u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20.

W ramach badania przeprowadzono 5 analiz pośrednich:

- IA1: mOB: 6,8 mies. (1,6–12,8), *cut-off*: bd [22],
- IA2: mOB: 8,3 mies. (bd), *cut-off*: bd [17],
- IA3: mOB: 15,5 mies. (1,6–21,7), *cut-off*: 11 stycznia 2021 roku [23, 24],
- IA4: mOB: 15,7 mies. (1,6–21,9), (*cut-off*: 18 stycznia 2021 roku) [16, 19],
- IA5: mOB: 28,0 mies. (1,6–32,9), (*cut-off*: 4 maja 2022 roku) [16, 19, 20, 26, 28].

Kryteria włączenia^f

1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Rozpoznany MZL, w tym SMZL, NMZL (maksymalnie 30 osób) i MALT. MZL zlokalizowany w żołądku musi być negatywny na obecność zakażenia *Helicobacter pylori* albo pozytywny pod warunkiem, że choroba po antybiotykoterapii pozostała stabilna, nastąpiła progresja lub wznowa. W przypadku wyniku immunoelektroforezy wskazującej na obecność białka monoklonalnego należy wykluczyć obecność makroglobulinemii Waldenströma. 3) Przebyta co najmniej jedna linia terapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 (w monoterapii lub jako chemioimmunoterapii) z udokumentowanym brakiem osiągnięcia co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie albo z progresją choroby po ostatnio przebytej terapii. 4) Konieczność wdrożenia terapii systemowej w MZL, jeżeli pacjent wykazuje co najmniej jeden z następujących objawów: objawy lokalne związane z chorobą progresywną lub masywną chorobą węzłów chłonnych, zaburzenie funkcji narządów w związku z chorobą progresywną lub masywną chorobą węzłów chłonnych, obecność ogólnoustrojowych objawów (tzw. objawów B, tj. gorączki, utraty masy ciała, potów nocnych), obecność objawowej choroby pozawęzłowej (np. wysięki), cytopenie związane ze znacznym zajęciem szpiku kostnego, autoimmunologiczna hemolityczna anemia lub trombocytopenia albo hipersplenizm, wzrost tempa choroby. 5) Dostępność archiwalnych próbek tkanki nowotworowej lub zgoda na pobranie świeżych próbek. 6) Choroba mierzalna z wykorzystaniem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, zdefiniowana jako ≥ 1 zmiany węzłowej o długości $> 1,5$ cm w najdłuższym wymiarze i/lub ≥ 1 zmiany pozawęzłowej o długości $> 1,0$ cm w najdłuższym wymiarze, a także zmiany mierzalne w 2 prostopadłych wymiarach. 7) Stan sprawności według ECOG 0–2. 8) Oczekiwana długość życia ≥ 6 mies. 9) Zachowana odpowiednia funkcja szpiku kostnego, zdefiniowana jako: bezwzględna liczba neutrocytów $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ (z wyjątkiem osób u których doszło do zajęcia szpiku kostnego w związku z MZL, u których parametr ten musi wynosić $\geq 750/\text{mm}^3$), liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ (z wyjątkiem osób u których doszło do zajęcia szpiku kostnego w związku z MZL, u których parametr ten musi wynosić $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$). 10) Zachowana odpowiednia funkcja narządów zdefiniowana jako: klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ALT / AST $\leq 2,5$ x górna granica normy (GGN) z wyjątkiem przypadków związanych z MZL, bilirubina całkowita $\leq 2,0$ x GGN z wyjątkiem osób z zespołem Gilberta. 11) Negatywny wynik testu ciążyowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji zapoczątkowane przed rozpoczęciem badania i w ciągu jego trwania oraz ≥ 90 dni po ostatniej dawce ZAN. 12) W przypadku mężczyzn stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w ciągu trwania badania oraz ≥ 90 dni po ostatniej dawce ZAN. 13) Zdolność do wyrażenia świadomej pisemnej zgody na udział w badaniu oraz spełnienia jego wymagań.

Kryteria wykluczenia^e

1) Transformacja do chłoniaka agresywnego, np. chłoniaka z dużych komórek (kliniczne podejrzenie transformacji wymaga potwierdzenia biopsją). 2) Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa. 3) Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 2 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego, raka *in situ* szyjki macicy lub piersi, zlokalizowanego raka prostaty o niskim stopniu złośliwości (6 wg skali Gleasona). 4) Obecna w wywiadzie choroba przebiegająca z ciężkim krwawieniem (np. hemofilia A lub B, choroba von Willebranda albo spontaniczne krwawienie wymagające transfuzji krwi lub innej interwencji medycznej). 5) Przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 180 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN. 6) Ciężka lub wyniszczająca choroba płuc. 7) Brak możliwości połknięcia kapsułek lub choroba w znacznym stopniu wpływająca na funkcjonowanie przewodu pokarmowego (np. zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka lub jelita cienkiego, przebyta operacja bariatryczna, objawowa choroba zapalna jelit, częściowa lub pełna niedrożność jelit). 8) Aktywne zakażenie grzybicze, bakteryjne i/lub wirusowe wymagające terapii

MAGNOLIA

systemowej. 9) Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniaka. 10) Obecność stanu medycznego który w opinii badacza może sprawić, że podanie badanego leku stanie się niebezpieczne lub zakłóci interpretację toksyczności lub AE. 11) Obecność zakażenia wirusem HIV albo wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. 12) Przebiecie poważnej operacji w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN. 13) Przebyta terapia BTKi. 14) Otrzymanie poprzedniej terapii MZL w ciągu ≤21 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN, przy uwzględnieniu następujących dodatkowych kryteriów wykluczenia: terapia schematem z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych w ciągu 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN, terapia z zastosowaniem chimerowego receptora antygenowego limfocytów T (CAR-T) w ciągu 180 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN, terapia z zastosowaniem dowolnego leku ziołowego z intencją przeciwnowotworową w ciągu 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN, przebiecie allo-HSCT w ciągu 12 mies. przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN. 15) Przebiecie chemioterapii lub radioterapii we wskazaniu innym niż MZL w ciągu 21 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN. 16) Obecność toksyczności po uprzedniej terapii przeciwnowotworowej, która nie uległa poprawie do stopnia ≤1 (z wyjątkiem łysienia, bezwzględnej liczby neutrocytów i płytek). 17) Ciąża lub karmienie piersią. 18) Przebyte szczepienie żywą szczepionką w ciągu 35 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN. 19) Obecne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków. 20) Nadwrażliwość na ZAN lub inny składnik leku. 21) Koniczność terapii silnym inhibitorem lub induktorem CYP3A. 22) Otrzymanie terapii eksperymentalnej w ciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN lub istniejący plan otrzymania innego leku eksperymentalnego w trakcie badania.

Populacja	ZAN	
Liczebność populacji, N	68	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	70 (37–95)	
Wiek pacjentów (%)	<65 lat	40%
	≥65 lat i <75 lat	32%
	≥75 lat	28%
Płeć (% mężczyzn)	53%	
Region geograficzny (%) ^b	Unia Europejska	41%
	Oceania	31%
	Azja	18%
	Ameryka Północna	10%
Rasa (%) ^b	Biała	60%
	Azjatycka	19%
	Nieznana	16%
	Mieszana	3%
	Inna	1%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	57%
	1	35%
	2	7%
Podtyp MZL (%)	MALT	38%
	NMZL	38%
	SMZL	18%
	Nieznany ^a	6%
Charakter choroby jako odpowiedź na ostatnią linię leczenia (%) ^b	Choroba nawrotowa	65%
	Choroba oporna	32%
	Nieznane/nieemożliwe do oceny	3%
Liczba przebytych linii leczenia: mediana (zakres)	2 (1–6)	
Liczba przebytych linii leczenia (%) ^b	1	46%
	2	26%
	3	15%
	4	9%
	5	1%
	≥6	3%
Przebyta terapia anti-CD20 ogółem (%) ^f	100%	

MAGNOLIA		
Poprzednio stosowane leczenie (%)	RTX w monoterapii ^c	22%
	Chemioterapia oparta o RTX	88%
	R-COP	37%
	RTX + BEND	32%
	R-CHOP	25%
	RTX + chlorambucyl ^b	7%
	RTX + fludarabina + mitoksantron ^b	4%
	RTX + LEN	3%
	Leki alkilujące ^b	85%
	CHOP ^b	6%
	COP ^b	4%
	Chlorambucyl ^b	3%
	Radioterapia	22%
	Splenektomia	10%
	Auto-HSCT	6%
Obecność dużej masy węzłowej (zdefiniowana jako najdłuższa średnica >5 cm) (%)	37%	
Zajęcie szpiku kostnego (%)	43%	
Choroba pozawęzłowa (%)	78%	
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)	24%	
Stopień zaawansowania choroby (%)	Stopień I/II	13%
	Stopień III/IV	87%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ZAN	
Dawkowanie ^f	<p>28-dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN w doustnych kapsułkach w dawce 80 mg stosowanych po dwie kapsułki dwa razy dziennie (czyli dwa razy dziennie po 160 mg, łącznie 320 mg dziennie). ZAN należy przyjmować o zbliżonych porach dnia z zachowaniem minimalnie 8-godzinnej przerwy między następnymi dawkami. Dopuszcza się modyfikację bądź przerwanie dawkowania ZAN w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej ≥ 3. stopnia. Wyjściowe dawkowanie może być wznowione po powrocie zdarzenia wywołującego toksyczność do stopnia ≤ 1. lub wartości początkowej. 	
Okres interwencji, mediana (zakres)	<p>Mediana czasu trwania leczenia (zakres):</p> <p>IA1: bd, IA2: bd, IA3: 59,1 tyg. (3,7–84,1), IA4: 60,1 tyg. (3,7–85,1), IA5: 24,2 mies. (0,9–32,9).</p> <p>Leczenie w 28-dniowych cyklach należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania przez sponsora.</p>	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	<p>IA1: mOB: 6,8 mies. (1,6–12,8), <i>cut-off</i>: bd [22], IA2: mOB: 8,3 mies. (bd), <i>cut-off</i>: bd [17], IA3: mOB: 15,5 mies. (1,6–21,7), <i>cut-off</i>: 11 stycznia 2021 roku [23, 24], IA4: mOB: 15,7 mies. (1,6–21,9), (<i>cut-off</i>: 18 stycznia 2021 roku) [16, 19], IA5: mOB: 28,0 mies. (1,6–32,9), (<i>cut-off</i>: 4 maja 2022 roku) [16, 19, 20, 26, 28].</p>	
Kointerwencje ^e	<p>Podczas leczenia ZAN dozwolone są następujące kointerwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> transfuzja produktów krwiopochodnych i stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów zgodnie z przyjętym standardem postępowania oraz wytycznymi, stosowanie kortykosteroidów we wskazaniach innych niż chłoniaki 	

MAGNOLIA	
	<p>nieziarnicze,</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nie powinni otrzymywać leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w przypadkach innych niż sporadyczne w celu kontrolowania lub zapobiegania reakcjom na wlew lub przez krótki czas (<2 tyg.) w celu leczenia schorzeń niezwiązanych z chłoniakami nieziarniczymi (np. w celu leczenia zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc); przewlekłe ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów jest niedozwolone, z wyjątkiem leczenia niedoczynności kory nadnerczy i wymaga konsultacji z lekarzem monitorującym, stosowanie terapii w redukcji objawów choroby zgodnie z przyjętym standardem postępowania oraz wytycznymi, w przypadku osób z wysokim ryzykiem rozwoju infekcji oportunistycznych profilaktyka powinna być prowadzona zgodnie ze standardem postępowania.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
I-rzędowy punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, zdefiniowana jako odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa) oceniona zgodnie z klasyfikacją z Lugano z 2014 roku (Cheson 2014) przez zaślepioną, niezależną komisję (IRC, <i>independent review committee</i>).
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ZAN i wykazywali potwierdzone rozpoznanie MZL (do analizy włączono 66 pacjentów – 2 osoby zostały wykluczone z powodu transformacji MZL do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B). Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ZAN (68 pacjentów).
Utrata z badania, n/N (%)^b	<p>mOB: 28,0 mies. (1,6–32,9): Zaprzestanie leczenia ogółem 68/68 (100%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> decyzja sponsora o włączeniu pacjenta do długoterminowego badania obserwacyjnego (LTE, <i>long-term extension</i>): 31/68 (46%), progresja choroby: 24/68 (35%), wystąpienie AE: 5/68 (7%), w tym związanego z COVID-19: 2/68 (3%), decyzja lekarza prowadzącego: 4/68 (6%), badanie zakończone przez sponsora/brak włączenia pacjenta do badania LTE: 3/68 (4%), wycofanie zgody przez pacjenta: 1/68 (1%). <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem 68/68 (100%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> decyzja sponsora o włączeniu pacjenta do badania LTE: 38/68 (56%), zgon: 13/68 (19%), w tym związany z COVID-19: 2/68 (3%), badanie zakończone przez sponsora/brak włączenia pacjenta do badania LTE: 12/68 (18%), wycofanie zgody przez pacjenta: 3/68 (4%), decyzja lekarza prowadzącego: 1/68 (1%), brak zgody pacjenta na udział w badaniu LTE: 1/68 (1%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Parametry podlegające ocenie w badaniu^e	<p>I-rzędowy punkt końcowy: ORR (CR + PR) w ocenie niezależnej komisji. II-rzędowe punkty końcowe: ORR w ocenie badacza, PFS, DOR, OS, TTR, TTF, TTNLT, bezpieczeństwo, jakość życia, analizy farmakokinetyczne ZAN. Eksploracyjne punkty końcowe: ORR (CR + niepotwierdzona całkowita remisja [CRu, <i>complete remission unconfirmed</i>] + PR) w ocenie niezależnej komisji.</p>
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ORR, PFS, DOR i TTR ocenione zgodnie z klasyfikacją Cheson 2014; ORR w ramach eksploracyjnych punktów końcowych ocenione zgodnie z klasyfikacją Cheson 1999, bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03, jakość życia – kwestionariusze EQ-5D-5L oraz EORTC QLQ-C30.
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania^e	31 ośrodków z 9 krajów (Stany Zjednoczone, Australia, Chiny, Czechy, Francja, Włochy, Korea Południowa, Nowa Zelandia, Wielka Brytania)
Sponsor badania	BeiGene (Beijing) Co., Ltd

R-CHOP – schemat w składzie: rytuksymab + cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon (w przypadku schematu CHOP brak jest rytuksymabu), R-COP – schemat w składzie rytuksymab + cyklofosamid + winkrystyna + prednizolon (w przypadku schematu COP brak jest rytuksymabu).

a) 4 pacjentów wykazywało zarówno NMZL i MALT, badacze nie byli w stanie ocenić, który podtyp MZL był postacią pierwotną.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

c) Spośród 15 pacjentów które otrzymały uprzednio RTX w monoterapii, stanowią one jedyne przebyte leczenie w przypadku 7 pacjentów.

d) W dokumencie Źródłowym Opat 2023b stopień zaawansowania choroby przedstawiono tylko w stopniu III/IV – na podstawie różnicy obliczono odsetek pacjentów z zaawansowaniem choroby stopnia I/II.

e) Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov (NCT03846427).

f) Dane pochodzą z dokumentów dostarczonych przez Zamawiającego [dane poufne].

Ocena wiarygodności badania MAGNOLIA w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

C.1.2. BGB-3111-AU-003

BGB-3111-AU-003

Wieloośrodkowe jednoramienne badanie kliniczne fazy I i II, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii ZAN u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek B.

W ramach badania fazy I oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę ZAN stosowanego w 4 dawkach, tj. 40, 80, 160 lub 320 mg raz dziennie, a także dawki 160 mg dwa razy dziennie – ostatecznie do badania fazy II ustalono dawkę 160 mg dwa razy dziennie lub 320 mg raz dziennie. Ze względu na brak włączenia do I fazy badania pacjentów z MZL odstąpiono od przedstawiania danych pochodzących z tej fazy badania.

W ramach badania fazy II oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w ustalonej jw. docelowej dawce. Do badania II fazy włączono 20 pacjentów z MZL oraz 33 pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Ze względu na fakt, że dostępne są odrębne charakterystyki oraz wynik analiz dla pacjentów z MZL, w dalszej części charakterystyki przedstawiono wyłącznie dane odnoszące się do populacji osób z MZL.

W ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie:

IA1: mOB: 22,16 mies. (bd), *cut-off*: bd [15],

IA2: mOB: 27,1 mies. (bd), *cut-off*: bd [14],

IA3: mOB: 31,4 mies. (bd), *cut-off*: bd [17],

IA4: mOB: 35,2 mies. (8,3-52,9), *cut-off*: 2 października 2020 roku [13, 16].

Kryteria włączenia^c

1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Rozpoznany oporny lub nawrotowy MZL (lub inny rodzaj chłoniaka z komórek B, nie będący przedmiotem niniejszej analizy). 3) Wskazanie do podjęcia leczenia w opinii badacza. 4) Stan sprawności według ECOG 0–2. 5) Zachowana odpowiednia funkcja szpiku kostnego, zdefiniowana jako: liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 50,0 \times 10^9/l$ (w przypadku pacjentów z liczbą neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$ powstałą w wyniku nacieczenia szpiku kostnego dozwolone jest stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów w celu uzyskania wymaganego poziomu neutrofilii; w przypadku pacjentów z liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ powstałą w wyniku nacieczenia szpiku kostnego dozwolone jest przeprowadzenie transfuzji płytek krwi w celu uzyskania wymaganego poziomu płytek krwi). 6) Zachowana odpowiednia funkcja nerek zdefiniowana jako: klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min. 7) Zachowana odpowiednia funkcja wątroby zdefiniowana jako: ALT / AST $\leq 3 \times$ GGN oraz bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN z wyjątkiem osób z zespołem Gilberta. 8) Międzynarodowy współczynnik znormalizowany $\leq 1,5$ i czas kaolinowo-kefalinowy $\leq 1,5 \times$ GGN. 9) Stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w ciągu trwania badania oraz ≥ 90 dni po ostatniej dawce ZAN.

Kryteria wykluczenia^c

1) Obecne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniak lub białaczkę. 2) Transformacja choroby. 3) Przebyte leczenie BTKi. 4) Przebyte allo-HSCT w ciągu 6 mies. lub obecna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi wymagająca immunosupresji. 5) Otrzymanie następujących terapii przed otrzymaniem pierwszej dawki ZAN: kortykosteroidy stosowane z intencją przeciwnowotworową w ciągu 7 dni, chemioterapia lub radioterapia w ciągu 2 tyg., przeciwciała monoklonalne

BGB-3111-AU-003

w ciągu 4 tyg. 6) Objawy toksyczności po uprzedniej chemioterapii, które nie uległy poprawie do stopnia ≤ 1 . 7) Obecność innych aktywnych chorób nowotworowych w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania z wyjątkiem: leczonego raka szyjki macicy *in situ*, raka skóry podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego, przebytego nowotworu złośliwego ograniczonego i leczonego miejscowo (operacyjnie lub w inny sposób) z zamiarem wyleczenia. 8) Obecność niekontrolowanej infekcji systemowej wymagającej pozajelitowej terapii mikrobiologicznej. 9) Przebycie poważnej operacji w ciągu 4 tyg. 10) Obecne zakażenie wirusem HIV albo wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. 11) Choroba sercowo-naczyniowa w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji New York Heart Association. 12) Skorygowany odstęp QT >480 ms lub inne istotne nieprawidłowości w wyniku elektrokardiogramu. 13) Istotna choroba nerek, wątroby, neurologiczna lub psychiatryczna, która w opinii badacza mogłaby mieć wpływ na uczestnictwo w badaniu. 14) Brak możliwości spełnienia procedur przewidzianych w ramach badania. 15) Stosowana terapia silnym inhibitorem lub induktorem CYP3A. 16) Ciąża lub karmienie piersią.

Populacja		ZAN
Liczebność populacji, N		20
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		70 (52–85)
Wiek pacjentów (%) ^a	<65 lat	20%
	≥ 65 lat i <75 lat	60%
	≥ 75 lat	20%
Płeć (% mężczyzn)		50%
Region geograficzny (%) ^a	Unia Europejska	15%
	Oceania	60%
	Azja	20%
	Ameryka Północna	5%
Rasa (%)	Biała	75%
	Azjatycka	20%
	Inna	5%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%
	1	55%
	2	10%
Podtyp MZL (%)	MALT	45%
	NMZL	25%
	SMZL	30%
Charakter choroby jako odpowiedź na ostatnią linię leczenia (%) ^a	Choroba nawrotowa	75%
	Choroba oporna	20%
	Nieznane/nieemożliwe do oceny	5%
Liczba przebytych linii leczenia: mediana (zakres) ^a		2 (1–5)
Liczba przebytych linii leczenia (%) ^a	1	40%
	2	40%
	3	15%
	4	0%
	5	5%
	≥ 6	0%
Przebyta terapia anty-CD20 ogółem (%) ^b		95%
Poprzednio stosowane leczenie (%)	RTX w monoterapii	20%
	Chemioterapia oparta o RTX	95%
	R-COP	65%
	RTX + BEND	20%
	R-CHOP ^d	25%
	RTX + chlorambucyl ^a	0%

BGB-3111-AU-003	
RTX + fludarabina + mitoksantron ^a	5%
RTX + LEN	0%
Leki alkilujące ^a	20%
CHOP ^a	5%
COP ^a	5%
Chlorambucyl ^a	0%
Radioterapia	5%
Splenektomia	5%
Auto-HSCT	0%
Obecność dużej masy węzłowej zdefiniowana jako najdłuższa średnica >5 cm (%) ^a	25%
Zajęcie szpiku kostnego (%) ^a	70%
Choroba pozawęzłowa (%) ^a	100%
Podwyższone stężenie dehydrogenazy melczanowej (%)	bd
Stopień zaawansowania choroby (%)	bd
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	ZAN
Dawkowanie ^c	<p>28-dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN w doustnych kapsułkach w dawce 20 lub 80 mg podawanych dwa razy dziennie w dawce po 160 mg (łącznie 320 mg dziennie) lub raz dziennie w dawce 320 mg. Dopuszcza się wstrzymanie leczenia lub modyfikację dawki ZAN w przypadku wystąpienia toksycznych zdarzeń hematologicznych, niehematologicznych ≥ 3. stopnia i przed planowaną operacją.
Okres interwencji, mediana (zakres)	<p>Mediana czasu trwania leczenia: IA4: 32,1 mies. (4,5–58,6).</p> <p>Leczenie w 28-dniowych cyklach należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, decyzji badacza o zakończeniu terapii lub opóźnienia w podaniu leku powyżej 28 dni z powodu toksyczności^c.</p>
Okres obserwacji, mediana (zakres)	<p>IA1: mOB: 22,16 mies. (bd), <i>cut-off</i>: bd [15], IA2: mOB: 27,1 mies. (bd), <i>cut-off</i>: bd [14], IA3: mOB: 31,4 mies. (bd), <i>cut-off</i>: bd [17], IA4: mOB: 35,2 mies. (8,3-52,9), <i>cut-off</i>: 2 października 2020 roku [13, 16].</p>
Kointerwencje ^c	<p>Podczas leczenia ZAN dozwolone są następujące kointerwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> transfuzja produktów krwiopochodnych i stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów zgodnie z przyjętym standardem postępowania oraz wytycznymi, stosowanie kortykosteroidów we wskazaniach innych niż chłoniaki włączone do badania, pacjenci nie powinni otrzymywać leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w przypadkach innych niż sporadyczne w celu kontrolowania lub zapobiegania reakcjom na wlew lub przez krótki czas (<2 tyg.) w celu leczenia schorzeń niezwiązanych z chłoniakami nieziarniczymi (np. w celu leczenia zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc); przewlekłe ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów jest niedozwolone, z wyjątkiem leczenia niedoczynności kory nadnerczy i wymaga konsultacji z lekarzem monitorującym, stosowanie terapii w redukcji objawów choroby zgodnie z przyjętym standardem postępowania oraz wytycznymi, dozwolone jest stosowanie bisfosfonianów razem z ZAN, w przypadku osób z wysokim ryzykiem rozwoju infekcji oportunistycznych profilaktyka powinna być prowadzona zgodnie ze standardem postępowania.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IID
I-rzędowy punkt końcowy	Bezpieczeństwo terapii i parametry laboratoryjne.
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej

BGB-3111-AU-003	
	<p>jedną dawkę ZAN.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ZAN.
Utrata z badania, n/N (%) ^a	<p>Zaprzestanie leczenia ogółem 8/20 (40%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby: 5/20 (25%), wystąpienie AE: 1/20 (5%), w tym związanego z COVID-19: 0/20 (0%), decyzja lekarza prowadzącego: 0/20 (0%), wycofanie zgody przez pacjenta: 2/20 (10%). <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem 5/20 (25%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon: 3/20 (15%), w tym związany z COVID-19: 0/0 (0%), wycofanie zgody przez pacjenta: 1/20 (5%). utrata z obserwacji: 1/20 (5%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Parametry podlegające ocenie w badaniu ^c	<p>I-rzędowy punkt końcowy: bezpieczeństwo terapii i parametry laboratoryjne .</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: ORR (CR + PR) w ocenie niezależnej komisji i w ocenie badacza, PFS, DOR, OS^a, TTR, odsetek całkowitych odpowiedzi (CRR, <i>complete response rate</i>), odsetek częściowych odpowiedzi (PRR, <i>partial response rate</i>), odsetek odpowiedzi w postaci minimalnej choroby resztkowej (MRD, <i>minimal residual disease</i>), analizy farmakokinetyczne ZAN^b.</p>
Metody oceny stosowane w badaniu ^c	<ul style="list-style-type: none"> ORR i CR ocenione zgodnie z klasyfikacją Cheson 2014^a, bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03^b.
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania ^c	23 ośrodki z 6 krajów (Stany Zjednoczone, Australia, Włochy, Korea Południowa, Nowa Zelandia, Wielka Brytania)
Sponsor badania	BeiGene (Beijing) Co., Ltd

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Dane pochodzą z dokumentów dostarczonych przez Zamawiającego CSR 2022 [dane poufne].

c) Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov (NCT02343120).

d) Wg raportu EMA 2022 20% pacjentów było uprzednio leczonych schematem R-CHOP.

Ocena wiarygodności badania BGB-3111-AU-003 w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

C.1.3. Analiza łączna MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	
Populacja łączna	
Populacja	ZAN
Liczebność populacji, N	88
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	70 (37–95)

MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003		
Wiek pacjentów (%)	<65 lat	35%
	≥65 lat i <75 lat	39%
	≥75 lat	26%
Płeć (% mężczyzn)		52%
Region geograficzny (%)	Unia Europejska	35%
	Oceania	38%
	Azja	18%
	Ameryka Północna	9%
	Azjatycka	19%
Rasa (%)	Biała	64%
	Mieszana	2%
	Inna	2%
	Nie raportowano/Nieznana	13%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	52%
	1	40%
	2	8%
Podtyp MZL (%)^b	MALT	40%
	NMZL	35%
	SMZL	20%
	Nieznany ^a	5%
Charakter choroby jako odpowiedź na ostatnią linię leczenia (%)^b	Choroba nawrotowa	67%
	Choroba oporna	30%
	Nieznane/nieosiągalne do oceny	3%
Liczba przebytych linii leczenia: mediana (zakres)		2 (1–6)
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	44%
	2	30%
	3	15%
	4	7%
	5	2%
	≥6	2%
Przebyta terapia anty-CD20 ogółem (%)^b		99%
RTX w monoterapii		22%
Chemioterapia oparta o RTX		90%
R-COP		43%
RTX + BEND		29%
R-CHOP		25%
RTX + chlorambucyl		5%
Poprzednio stosowane leczenie (%)^b	RTX + fludarabina + mitoksantron	4%
	RTX + LEN	2%
	Leki alkilujące	70%
	CHOP	6%
	COP	4%
	Chlorambucyl	2%
	Radioterapia	18%

MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003	
Splenektomia	9%
Auto-HSCT	5%
Zajęcie szpiku kostnego (%) ^b	49%
Choroba pozawęzłowa (%) ^b	83%
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)	bd
Stopień zaawansowania choroby (%)	bd

Dane pochodzą z raportu EMA 2022; bd – brak danych.

a) 4 pacjentów wykazywało zarówno NMZL i MALT, badacze nie byli w stanie ocenić, który podtyp MZL był postacią pierwotną.

b) Obliczenia własne na podstawie charakterystyk badań MAGNOLIA I BGB-3111-AU-003.

C.2. Badania dla komparatora

C.2.1. AUGMENT

AUGMENT

Wieloośrodkowe randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii rytuksymabem + lenalidomidem vs rytuksymabem + placebo (RTX + LEN vs RTX + PBO) u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym indolentnym chłoniakiem.

W ramach badania włączono łącznie 358 pacjentów z nawrotowym lub opornym indolentnym chłoniakiem, tj. MZL (31 osób w grupie RTX + LEN i 32 osoby w grupie RTX + PBO) oraz chłoniakiem grudkowym (147 osób w grupie RTX + LEN i 148 osób w grupie RTX + PBO). Ze względu na fakt, że dostępne są odrębne charakterystyki oraz wynik analiz dla pacjentów z MZL, w dalszej części charakterystyki przedstawiono wyłącznie dane odnoszące się do populacji osób z MZL.

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy pośrednie:

IA1: mOB: bd, *cut-off*: 20 marca 2017 roku [35].

IA2: mOB: dla RTX + LEN 25,23 mies. (0,1–47,3), dla RTX + PBO 28,93 mies. (2,3–51,3); *cut-off*: 22 czerwca 2018 roku [35, 36].

Kryteria włączenia^b

- 1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Zrozumienie i świadome wyrażenie zgody na udział w badaniu. 3) Histologicznie potwierdzony MZL lub chłoniak grudkowy stopnia 1., 2. lub 3. zgodnie z oceną badacza lub lokalnego patomorfologa. 4) Przebyte leczenie ≥ 1 linią chemioterapii, immunoterapii lub chemioimmunoterapii oraz przebyte leczenie z zastosowaniem ≥ 2 dawek RTX. 5) Udokumentowana choroba oporna, nawrotowa lub progresywna po terapii systemowej i brak oporności na RTX (choroba nawrotowa zdefiniowana jako nawrót po CR uzyskanej po uprzedniej terapii, choroba progresywna zdefiniowana jako progresja po PR lub SDi uzyskanej po uprzedniej terapii, choroba oporna zdefiniowana jako uzyskanie choroby progresywnej jako najlepszej odpowiedzi po uprzedniej terapii systemowej nie zawierającej RTX, oporność na RTX zdefiniowana jako brak odpowiedzi (co najmniej PR) na terapię z zastosowaniem RTX, w tym również RTX w skojarzeniu z chemioterapią i/lub czas do wystąpienia progresji choroby wynoszący < 6 mies. po ostatniej dawce RTX). Pacjenci z MALT żołądka i dowodami wskazującymi na infekcję *Helicobacter pylori* muszą mieć udokumentowany brak odpowiedzi na antybiotykoterapię oceniony w okresie ≥ 12 mies. po eradykacji *Helicobacter pylori*.
- 6) Wdrożenie monoterapii RTX właściwe w ocenie badacza. 7) Dwuwymiarowo mierzalna choroba w obrazowaniu przekrojowym za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z obecnością ≥ 1 zmiany węzłowej o średnicy $> 1,5$ cm lub ≥ 1 zmiany pozawęzłowej o średnicy $> 1,0$ cm w krótszym oraz dłuższym wymiarze. 8) Konieczność wdrożenia terapii nawrotowej, opornej lub progresywnej choroby zgodnie z opinią badacza. 9) Stan sprawności według ECOG 0–2. 10) Spełnienie następujących parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrocytów $\geq 1 500/\text{mm}^3$ (z wyjątkiem osób u których doszło do zajęcia szpiku kostnego), liczba płytek krwi $\geq 75 000/\text{mm}^3$ (z wyjątkiem osób u których doszło do zajęcia szpiku kostnego), hemoglobina $\geq 80,0$ g/l, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ALT / AST $\leq 3 \times$ GGN (z wyjątkiem przypadków związanych z zajęciem wątroby przez chłoniak), bilirubina całkowita $\leq 2,0 \times$ GGN (z wyjątkiem osób z zespołem Gilberta), bezwzględna liczba limfocytów $\leq 25 000/\text{mm}^3$. 11) Zdolność do dostosowania się do terminarza wizyt oraz innych wymogów zgodnych z protokołem badania. 12) W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wykazanie dwóch negatywnych testów ciążyowych oraz zgoda na kontynuowanie ich wykonywania w trakcie i po zakończeniu badania, a także stosowanie skutecznych metod antykoncepcji zapoczątkowane na 28 dni przed rozpoczęciem badania, w ciągu jego trwania oraz ≥ 28 dni po ostatniej dawce podawanej terapii. 13) W przypadku mężczyzn stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie trwania badania oraz ≥ 28 dni po ostatniej dawce podawanej terapii. 14) Świadomość potencjalnego ryzyka teratogennego badanego leku, wyrażenie zgody na wstrzymanie się od oddawania krwi w trakcie badania i w czasie 28 dni po ostatniej dawce podawanej terapii, wyrażenie zgody na nieudostępnianie osobom trzecim badanego leku, wyrażenie zgody na otrzymanie porady na temat środków ostrożności zajścia w ciążę i ryzyka narażenia płodu, wyrażenie zgody na wstrzymanie się od karmienia piersią w czasie trwania badania oraz ≥ 28 dni po ostatniej dawce podawanej terapii.

Kryteria wykluczenia^h

- 1) Rozpoznanie choroby innej niż MZL lub chłoniak grudkowy albo obecność dowodów świadczących o transformacji chłoniaka zgodnie z oceną badacza. 2) Chłoniak grudkowy stopnia 3b. 3) Przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu ostatniego tygodnia przed pierwszym dniem pierwszego cyklu terapii w ramach badania z wykluczeniem dawek odpowiadających ≤ 20 mg/dzień

AUGMENT

prednizonu/prednizolonu. 4) Przebycie poważnej operacji w ciągu 28 dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (z wyjątkiem biopsji węzłów chłonnych lub szpiku kostnego). 5) Przebycie terapii systemowej w ciągu 28 dni przed pierwszym dniem pierwszego cyklu terapii w ramach badania lub terapii z wykorzystaniem przeciwciał w ciągu 8 tyg. przed pierwszym dniem pierwszego cyklu terapii w ramach badania lub radioimmunoterapii w ciągu 6 mies. przed pierwszym dniem pierwszego cyklu terapii w ramach badania. 6) Aktywne zakażenie wirusem HIV albo wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. 7) Oczekiwana długość życia <6 mies. 8) Wrażliwość lub alergia na produkty pochodzenia mysiego. 9) Przebyte choroby nowotworowe (inne niż MZL lub chłoniak grudkowy) z wyłączeniem chorób wyleczonych w czasie ≥ 5 lat oraz następujących jednostek chorobowych: raka skóry podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego, zlokalizowanych nieczerniakowych nowotworów skóry oraz raka *in situ* szyjki macicy. 10) Przebyte leczenie z zastosowaniem lenalidomidu. 11) Alergia na talidomid. 12) Neuropatia >1. stopnia. 13) Przebyte lub obecne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniak. 14) Ryzyko rozwoju zdarzenia trombolitycznego i brak woli stosowania profilaktycznego leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. 15) Niekontrolowana choroba współistniejąca. 16) Obecność istotnego stanu medycznego, nieprawidłowości laboratoryjnych lub choroby psychiatrycznej, która uniemożliwiłaby wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. 17) Ciąża lub karmienie piersią. 18) Obecność dowolnego stanu medycznego, który wpływałby na nieakceptowalne ryzyko udziału w badaniu lub wpływałby zaburzająco na interpretację wyników badania.

Populacja		RTX + LEN	RTX + PBO
Liczebność populacji, N		31	32
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) ^a		68 (37–80)	66 (36–82)
Wiek pacjentów (%) ^a	<65 lat	32%	41%
	≥ 65 lat	68%	59%
	≥ 70 lat	42%	38%
Płeć (% mężczyzn)		45%	53%
Region geograficzny (%) ^a	Stany Zjednoczone	13%	6%
	Unia Europejska	77%	50%
	Region azjatycko-pacyficzny i Brazylia	10%	44%
Rasa (%) ^a	Biała	87%	72%
	Inna	6%	28%
	Brak danych	6%	0%
Stan sprawności wg ECOG (%) ^a	0	55%	72%
	1	42%	25%
	2	3%	3%
Podtyp MZL (%) ^a	MALT	45%	50%
	NMZL	26%	31%
	SMZL	29%	19%
Charakter choroby (%) ^a	Choroba nawrotowa lub progresywna w czasie 2 lat od pierwotnej diagnozy	23%	34% ^b
	Choroba oporna na ostatni stosowany uprzednio schemat leczenia	13%	3%
	Oporność na chemioterapię ^c	10%	6%
	Kwalifikujący się do chemioterapii ^d	68% ^e	66%
	Niekwalifikujący się do chemioterapii ^f	48%	44%
Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (%) ^a	I	6%	16%
	II	16%	28%
	III	13%	16%
	IV	65%	41%
Indeks prognostyczny choroby wg FLIPI (%) ^a	Niski (0,1)	23%	44%
	Umiarkowany (2)	29%	31%
	Wysoki (≥ 3)	48%	25%
	Brak danych	0%	0%
Liczba przebytych linii leczenia (%) ^a	1	77%	56%

AUGMENT			
	>1	23%	44%
Przebyta terapia anty-CD20 ogółem (%)		bd	bd
Poprzednio stosowane leczenie (%) ^a	RTX	87%	81%
	Chemioterapia oparta o RTX	71%	66%
Obecność dużej masy węzłowej (zdefiniowana jako ≥ 1 zmiana o długości ≥ 7 cm lub ≥ 3 zmiany o długości ≥ 3 cm) (%) ^a		19%	19%
Zajęcie szpiku kostnego (%) ^{a, g}		57%	41%
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%) ^a		29%	19%
Obecność objawów B (%)		13%	3%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	RTX + LEN	RTX + PBO	
Dawkowanie ^h	<p>28-dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> RTX w dawce 375 mg/m² podawany dożylnie każdego 1. dnia tygodnia w 1. cyklu (tj. dni 1., 8., 15. i 22.), a następnie 1. dnia cyklu 2–5. LEN podawany doustnie raz dziennie (kapsułki w dawce 2,5, 5, 10, 15 i 20 mg) w dniach 1–21 każdego cyklu: <ul style="list-style-type: none"> w dawce 20 mg (przy klirensie kreatyniny ≥ 60 ml/min), w dawce 10 mg w cyklach 1–2 z możliwością zwiększenia do dawki 15 mg przy braku toksyczności w stopniu 3–4 (przy klirensie kreatyniny ≥ 30 ml/min i < 60 ml/min). W celu zmniejszenia toksyczności LEN możliwe było zmniejszenie dawki i/lub przerwanie podawania leku. Dozwolone było nie więcej niż jedno zmniejszenie dawki LEN w ramach jednego cyklu leczenia. Ponadto, w przypadku zaprzestania leczenia LEN/PBO, możliwe było stosowanie RTX zgodnie z protokołem. Nie można było zredukować dawki RTX. W przypadku zaprzestania leczenia RTX z powodu toksyczności, kontynuowano leczenie LEN/PBO zgodnie z protokołem. 	<p>28-dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> RTX w dawce 375 mg/m² podawany dożylnie każdego 1. dnia tygodnia w 1. cyklu (tj. dni 1., 8., 15. i 22.), a następnie 1. dnia cyklu 2–5. PBO podawany raz dziennie doustnie (kapsułki w dawce 2,5, 5, 10, 15 i 20 mg) w dniach 1–21 każdego cyklu: <ul style="list-style-type: none"> w dawce 20 mg (przy klirensie kreatyniny ≥ 60 ml/min), w dawce 10 mg w cyklach 1–2 z możliwością zwiększenia do dawki 15 mg przy braku toksyczności w stopniu 3–4 (przy klirensie kreatyniny ≥ 30 ml/min i < 60 ml/min). Nie można było zredukować dawki RTX. W przypadku zaprzestania leczenia RTX z powodu toksyczności, kontynuowano leczenie LEN/PBO zgodnie z protokołem. 	
	Okres interwencji, mediana (zakres) ^a	<ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu trwania leczenia (zakres): 11,1 mies. (0,1–13,9). Mediana przebytych cykli leczenia (zakres): 12,0 (1,0–12,0). Odsetek pacjentów którzy rozpoczęli zaplanowaną liczbę cykli leczenia (n/N (%)): 19/30 (63%). 	<ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu trwania leczenia (zakres): 11,1 mies. (1,8–15,8). Mediana przebytych cykli leczenia (zakres): 12,0 (2,0–12,0). Odsetek pacjentów którzy rozpoczęli zaplanowaną liczbę cykli leczenia (n/N (%)): 22/32 (69%).
Okres obserwacji, mediana (zakres) ^a	<p>Leczenie w 28-dniowych cyklach należy kontynuować maksymalnie przez 12 cykli lub do wystąpienia nawrotu albo progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>IA2:</p> <ul style="list-style-type: none"> RTX + LEN mOB: 25,23 mies. (0,1–47,3), <i>cut-off</i>: 22 czerwca 2018 roku; RTX + PBO mOB: 28,93 mies. (2,3–51,3), <i>cut-off</i>: 22 czerwca 2018 roku. 		
Kointerwencje ^h	<ul style="list-style-type: none"> Dozwolone są interwencje, które w opinii badacza są niezbędne do zapewnienia dobrego stanu zdrowia pacjenta. Wśród wymaganych kointerwencji znajdują się: <ul style="list-style-type: none"> premedykacja RTX (leki przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe, opcjonalnie 		

AUGMENT			
	<ul style="list-style-type: none"> steroidy), o profilaktyka zespołu lizy guza (allopuryinol, rasburykaza). • Po rozwinięciu się WZW typu B w trakcie lub po zakończeniu terapii RTX dopuszcza się wdrożenie odpowiedniego leczenia (np. lamiwudyną). 		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Hipoteza wyższej (<i>superiority</i>) skuteczności terapii ocenianej w grupie eksperymentalnej (RTX + LEN) nad terapią ocenianą w grupie kontrolnej (RTX + PBO).		
Randomizacja ^h	Randomizacja 1:1 metodą sekwencyjnych, permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na przebyłą terapię RTX (tak vs nie), czas od ostatniej terapii ukierunkowanej na chłoniak (≤ 2 lata vs > 2 lata) i rodzaj choroby (chłoniak grudkowy vs MZL) za pośrednictwem interaktywnego systemu głosowego (IVRS, <i>Interactive Voice Response System</i>) lub komputerowego (IWRS, <i>Interactive Web Response System</i>).		
Ukrycie kodu alokacji ^h	IVRS / IWRS.		
Zaślepienie ^h	<ul style="list-style-type: none"> • Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, personel, pacjenci i reprezentanci kliniczni oraz medyczni sponsora badania poddani zaślepieniu. • Kapsułki LEN i PBO o identycznym wyglądzie. • Ocena przeżycia wolnego od progresji prowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję (IRC, <i>independent review committee</i>) 		
I-rzędowy punkt końcowy ^h	PFS w ocenie niezależnej komisji zgodnie z kryteriami Cheson 2007.		
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, <i>intention to treat analysis</i>), tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania niezależnie od otrzymania badanego leku oraz zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT, <i>modified intention to treat analysis</i>), tj. u wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku oraz wykazujących potwierdzone rozpoznanie MZL oraz poddanych ocenie nowotworu w momencie włączenia do badania i ≥ 1 ocenie po włączeniu do badania w zakresie analizy skuteczności. • Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku (mITT). 		
Cross-over	Brak informacji o możliwości <i>cross-over</i> pacjentów		
Utrata z badania, n/N (%) ^a	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Zaprzestanie leczenia ogółem 11/30 (37%).</p> <p>Zaprzestanie leczenia LEN 11/30 (37%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 1/30 (3%), • wystąpienie AE: 2/30 (7%), • progresja choroby: 4/30 (13%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 2/30 (7%), • utrata z obserwacji: 0/30 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/30 (0%), • inne: 2/30 (7%). <p>Zaprzestanie leczenia RTX 8/30 (27%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 1/30 (3%), • wystąpienie AE: 2/30 (7%), • progresja choroby: 2/30 (7%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 2/30 (7%), • utrata z obserwacji: 0/30 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/30 (0%), • inne: 1/30 (3%). <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem 10/31 (32%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 5/31 (16%), • wystąpienie AE: 0/31 (0%), • wycofanie zgody przez pacjenta: </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Zaprzestanie leczenia ogółem 10/32 (31%).</p> <p>Zaprzestanie leczenia PBO 10/32 (31%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 0/32 (0%), • wystąpienie AE: 2/32 (6%), • progresja choroby: 8/32 (25%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 0/32 (0%), • utrata z obserwacji: 0/32 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/32 (0%), • inne: 0/32 (0%). <p>Zaprzestanie leczenia RTX 4/32 (13%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 0/32 (0%), • wystąpienie AE: 1/32 (3%), • progresja choroby: 3/32 (9%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 0/32 (0%), • utrata z obserwacji: 0/32 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/32 (0%), • inne: 0/32 (0%). <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem 6/32 (19%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 2/32 (6%), • wystąpienie AE: 0/32 (0%), • wycofanie zgody przez pacjenta: </td> </tr> </table>	<p>Zaprzestanie leczenia ogółem 11/30 (37%).</p> <p>Zaprzestanie leczenia LEN 11/30 (37%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 1/30 (3%), • wystąpienie AE: 2/30 (7%), • progresja choroby: 4/30 (13%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 2/30 (7%), • utrata z obserwacji: 0/30 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/30 (0%), • inne: 2/30 (7%). <p>Zaprzestanie leczenia RTX 8/30 (27%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 1/30 (3%), • wystąpienie AE: 2/30 (7%), • progresja choroby: 2/30 (7%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 2/30 (7%), • utrata z obserwacji: 0/30 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/30 (0%), • inne: 1/30 (3%). <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem 10/31 (32%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 5/31 (16%), • wystąpienie AE: 0/31 (0%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 	<p>Zaprzestanie leczenia ogółem 10/32 (31%).</p> <p>Zaprzestanie leczenia PBO 10/32 (31%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 0/32 (0%), • wystąpienie AE: 2/32 (6%), • progresja choroby: 8/32 (25%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 0/32 (0%), • utrata z obserwacji: 0/32 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/32 (0%), • inne: 0/32 (0%). <p>Zaprzestanie leczenia RTX 4/32 (13%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 0/32 (0%), • wystąpienie AE: 1/32 (3%), • progresja choroby: 3/32 (9%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 0/32 (0%), • utrata z obserwacji: 0/32 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/32 (0%), • inne: 0/32 (0%). <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem 6/32 (19%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 2/32 (6%), • wystąpienie AE: 0/32 (0%), • wycofanie zgody przez pacjenta:
<p>Zaprzestanie leczenia ogółem 11/30 (37%).</p> <p>Zaprzestanie leczenia LEN 11/30 (37%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 1/30 (3%), • wystąpienie AE: 2/30 (7%), • progresja choroby: 4/30 (13%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 2/30 (7%), • utrata z obserwacji: 0/30 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/30 (0%), • inne: 2/30 (7%). <p>Zaprzestanie leczenia RTX 8/30 (27%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 1/30 (3%), • wystąpienie AE: 2/30 (7%), • progresja choroby: 2/30 (7%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 2/30 (7%), • utrata z obserwacji: 0/30 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/30 (0%), • inne: 1/30 (3%). <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem 10/31 (32%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 5/31 (16%), • wystąpienie AE: 0/31 (0%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 	<p>Zaprzestanie leczenia ogółem 10/32 (31%).</p> <p>Zaprzestanie leczenia PBO 10/32 (31%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 0/32 (0%), • wystąpienie AE: 2/32 (6%), • progresja choroby: 8/32 (25%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 0/32 (0%), • utrata z obserwacji: 0/32 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/32 (0%), • inne: 0/32 (0%). <p>Zaprzestanie leczenia RTX 4/32 (13%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 0/32 (0%), • wystąpienie AE: 1/32 (3%), • progresja choroby: 3/32 (9%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 0/32 (0%), • utrata z obserwacji: 0/32 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/32 (0%), • inne: 0/32 (0%). <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem 6/32 (19%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 2/32 (6%), • wystąpienie AE: 0/32 (0%), • wycofanie zgody przez pacjenta: 		

AUGMENT		
	4/31 (13%), • utrata z obserwacji: 0/31 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/31 (0%), • inne: 1/31 (3%).	4/32 (13%), • utrata z obserwacji: 0/32 (0%), • naruszenie protokołu badania: 0/32 (0%), • inne: 0/32 (0%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
	Ogólne ryzyko błędu	niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu^a	I-rzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie niezależnej komisji. II-rzędowe punkty końcowe: ORR (CR + PR) w ocenie niezależnej komisji i w ocenie badacza, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>), przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>), odsetek trwałych całkowitych odpowiedzi (DCRR, <i>durable complete response rate</i>), czas trwania całkowitej odpowiedzi (DoCR, <i>duration of complete response</i>), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, <i>event-free survival</i>), czas do następnej terapii ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT, <i>time to next anti-lymphoma treatment</i>), bezpieczeństwo terapii. Eksploracyjne punkty końcowe: czas do następnej chemioterapii (TTNCT, <i>time to next chemotherapy treatment</i>), odsetek odpowiedzi na następną terapię ukierunkowaną na chłoniak (RTNLT, <i>response rate to next anti-lymphoma treatment</i>), PFS w kolejnej terapii ukierunkowanej na chłoniak (PFS 2), czas do niepowodzenia terapii TTF (<i>time to failure</i>), czas do transformacji nowotworowej, jakość życia.	
Metody oceny stosowane w badaniu^a	<ul style="list-style-type: none"> • PFS i ORR ocenione zgodnie z klasyfikacją z Cheson 2007 • bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03, • jakość życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L. 	
Lokalizacja badania^h	155 ośrodków z 17 krajów.	
Sponsor badania^h	Celgene Corporation	
FLIPI – Międzynarodowy Indeks Progностyczny Chłoniaków Grudkowych (<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>); bd – brak danych. a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019. b) Zgodnie z dokumentem źródłowym dla 1/32 (3%) pacjenta brak dostępnych danych odnośnie wystąpienia choroby nawrotowej lub progresywnej w czasie 2 lat od pierwotnej diagnozy. c) Oporność na chemioterapię zdefiniowana jako PR lub choroba progresywna w czasie ≤6 mies. od ostatniej chemioterapii. d) Kwalifikujący się do chemioterapii zdefiniowane jako brak przebytej chemioterapii lub wystąpienie progresji w czasie >2 lat od ostatniej chemioterapii. e) Zgodnie z dokumentem źródłowym dla 1/32 (3%) pacjenta brak dostępnych danych odnośnie kwalifikowania się do chemioterapii. f) Niekwalifikujący się do chemioterapii zdefiniowane jako wiek ≥70 lat albo wiek 60–69 lat przy klirensie kreatyniny <60 ml/min lub stanie sprawności wg ECOG ≥2. g) Biopsję szpiku kostnego wykonano u 23 pacjentów w grupie LEN + RTX oraz 22 pacjentów w grupie PBO + RTX, podano odsetki pacjentów z zajęciem szpiku kostnego spośród chorych, u których wykonano biopsję. h) Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov (NCT01938001).		
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	AUGMENT	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	1. Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	2. Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	3. Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	RTX + LEN	Komparator: RTX + PBO
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: PFS w ocenie niezależnej komisji	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz,	HR [95% CI] = 1,00 [0,47; 2,13]	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- 4. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- 5. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- 6. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- 7. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- 8. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- 9. **Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
- 10. Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- 11. Protokół badania
- 12. Plan analizy statystycznej (SAP)
- 13. Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- 14. Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- 15. "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- 16. Abstrakty konferencyjne dot. badania
- 17. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- 18. Wniosek do komisji etyki badań
- 19. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- 20. Osobista komunikacja z badaczem
- 21. Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 metodą sekwencyjnych, permutowanych bloków	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	ze stratyfikacją ze względu na przebytą terapię RTX (tak vs nie), czas od ostatniej terapii ukierunkowanej na chłoniak (≤ 2 lata vs > 2 lata) i rodzaj choroby (chłoniak grudkowy vs MZL) za pośrednictwem IVRS lub IWRS. Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, personel, pacjenci i reprezentanci kliniczni oraz medyczni sponsora badania poddani zaślepieniu.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, personel, pacjenci i reprezentanci kliniczni oraz medyczni sponsora badania poddani zaślepieniu.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	PFS oceniany w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria wg Cheson 2007; ocena taka sama w przypadku obydwu analizowanych grup.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Niezależna komisja oceniająca podlegała zaślepieniu.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocena zgodna z protokołem, z wykorzystaniem standardowych kryteriów Cheson 2007, przeprowadzone analizy zgodne z protokołem; dodatkowe analizy wrażliwości spójne z zaplanowaną analizą główną	N
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

C.2.2. CHRONOS-3

CHRONOS-3

Wieloośrodkowe randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii rytuksymabem + kopanlisibem vs rytuksymabem + placebo (RTX + COPA vs RTX + PBO) u dorosłych pacjentów z nawrotowym indolentnym chłoniakiem niezaiarcycznym.

W ramach badania włączono łącznie 458 pacjentów z nawrotowym lub opornym indolentnym chłoniakiem niezaiarcycznym (95 pacjentów z MZL) – do grupy RTX + COPA zakwalifikowano 307 pacjentów (66 pacjentów z MZL), a do grupy RTX + PBO 151 pacjentów (29 pacjentów z MZL). Ze względu na fakt, że dostępne są odrębne charakterystyki oraz wynik analiz dla pacjentów z MZL, w dalszej części charakterystyki przedstawiono wyłącznie dane odnoszące się do populacji osób z MZL (chyba, że zaznaczono inaczej).

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy pośrednie:

IA1: mOB: 19,2 mies. (IQR 7,4–28,8), cut-off: 31 sierpnia 2020 roku,
IA2: mOB: 30,1 mies. (IQR 17,4–39,7), cut-off: 31 sierpnia 2022 roku.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Zrozumienie i świadome wyrażenie zgody na udział w badaniu. 3) Potwierdzony histologicznie indolentny chłoniak niezaiarcyczny z ekspresją antygenu CD20 w jednym z następujących podtypów: MZL, chłoniak grudkowy stopnia 1., 2. lub 3a., chłoniak z małych limfocytów przy bezwzględnej liczbie limfocytów monoklonalnych $< 5 \times 10^9/l$ lub chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma. 4) Nawrót (zdefiniowany jako nawrót po CR lub progresją po PR) po ostatniej terapii składającej się z RTX, produktu biopodobnego do RTX lub przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (np. obinutuzmabu), przy czym dozwolone są inne uprzednie linie leczenia po terapii RTX. Uprzednia linia leczenia zdefiniowana jest jako jedno z następujących: ≥ 2 mies. terapii schematem jednolekowym (< 2 mies. terapii dozwolone dla pacjentów którzy uzyskali odpowiedź na RTX w monoterapii, terapię produktem biopodobnym do RTX lub przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20); ≥ 2 następujące po sobie cykle chemioterapii wielolekowej; przebyte auto-HSCT; radioimmunoterapia. Dozwolone jest przebyte terapii inhibitorem PI3K (z wykluczeniem COPA) pod warunkiem braku oporności. Dozwolone są przypadki wcześniejszej nietolerancji inhibitorów PI3K innych niż COPA. 5) Pacjenci z jednostką chorobowa inną niż makroglobulinemia Waldenströma muszą wykazywać ≥ 1 zmianę mierzalną w dwóch wymiarach zgodnie z klasyfikacją Lugano. Dla pacjentów z SMZL wymóg ten może być ograniczony do splenomegalii. 6) Pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma którzy nie wykazują ≥ 1 zmiany mierzalnej w dwóch wymiarach muszą mieć chorobę mierzalną zdefiniowaną jako obecność immunoglobuliny M $\geq 2 \times$ GGN i pozytywny wynik immunofiksacji. 7) Stan sprawności według ECOG 0–2. 8) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies. 9) Dostępność archiwalnej (< 5 lat) lub świeżej próbki tkanki nowotworowej. 10) Stosowanie skutecznych metod antykoncepcji zapoczątkowane w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu, w ciągu jego trwania oraz 12 mies. (kobiety w wieku rozrodczym) lub 5 mies. (mężczyźni) po ostatniej dawce badanego leku. 11) Spełnienie następujących parametrów laboratoryjnych (badanie przeprowadzone ≤ 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania): bezwzględna liczba neutrocytów $\geq 1000/mm^3$ ($\geq 750/mm^3$ w przypadku osób u których doszło do zajęcia szpiku kostnego), liczba płytek krwi $\geq 75000/mm^3$ ($\geq 50000/mm^3$ w przypadku osób u których doszło do zajęcia szpiku kostnego), hemoglobina $\geq 80,0$ g/l, ALT / AST $\leq 2,5 \times$ GGN ($\leq 5 \times$ GGN w przypadkach związanych z zajęciem wątroby przez chłoniak), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN ($< 3 \times$ GGN w przypadku osób z zespołem Gilberta lub cholestazą), lipaza $\leq 1,5 \times$ GGN, wskaźnik filtracji kłębuszkowej ≥ 30 ml/min/1,73 m², standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego $\leq 1,5 \times$ GGN, czas częściowej trombolastyiny $\leq 1,5 \times$ GGN. 12) Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\geq 45\%$. 13) Utrzymane przeżycie wolne od progresji i przeżycie wolne od leczenia przez czas ≥ 12 mies. od ostatniej terapii schematem z zastosowaniem RTX, produktu biopodobnego RTX lub przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 lub niekwalifikowanie się do otrzymania chemioterapii ze względu na wiek, choroby współistniejące i/lub obecną toksyczność po uprzedniej terapii lub brak zgody na otrzymanie chemioterapii przy jednoczesnym utrzymaniu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia wolnego od leczenia przez czas ≥ 6 mies. od ostatniej terapii schematem z zastosowaniem RTX, produktu biopodobnego RTX lub przeciwciała monoklonalnego anty-CD20. Niekwalifikowanie się do chemioterapii zdefiniowane jako wiek ≥ 80 lat lub wiek < 80 lat i co najmniej jedno z następujących: ≥ 3 choroby współistniejące 3. stopnia w skali oceniającej obciążenie pacjenta geriatrycznego chorobami współistniejącymi (CIRS-G, *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*) lub ≥ 1 choroba współistniejąca 4. stopnia w skali CIRS-G przy spełnieniu innych kryteriów kwalifikujących do badania.

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze włączenie do niniejszego badania (pacjenci którzy zostali ostatecznie wycofani z badania nie mogą zostać do

CHRONOS-3

niego ponownie włączeni). 2) Bliskie powiązanie z podmiotem badawczym (np. bliski krewny badacza). 3) Chłoniak grudkowy stopnia 3b lub transformacja choroby lub przewlekła białaczka limfocytowa. 4) Utrzymane przeżycie wolne od progresji i przeżycie wolne od leczenia przez czas <12 mies. od ostatniej terapii schematem z zastosowaniem RTX, produktu biopodobnego RTX lub przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 lub niekwalifikowanie się do otrzymania chemioterapii ze względu na wiek, choroby współistniejące i/lub obecną toksyczność po uprzedniej terapii lub brak zgody na otrzymanie chemioterapii przy jednoczesnym utrzymaniu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia wolnego od leczenia przez czas <6 mies. od ostatniej terapii schematem z zastosowaniem RTX, produktu biopodobnego RTX lub przeciwciała monoklonalnego anti-CD20. 5) Przebyty lub obecny inny chłoniak spośród spełniających kryteria kwalifikacji do badania w czasie <5 lat od rozpoczęcia leczenia w ramach badania z wyjątkiem wyleczonego raka szyjki macicy *in situ*, nieczerniakowego raka skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego oraz bezobjawowego raka prostaty bez znanych przerzutów i niewymagającego leczenia lub wymagającego jedynie terapii hormonalnej przy prawidłowym poziomie antygenu specyficznego dla prostaty przez ≥ 1 rok przed randomizacją. 6) Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniak. 7) Zastoinowa niewydolność serca klasy >2 wg *New York Heart Association*. 8) Niestabilna dławica piersiowa (objawy dławicy w stanie spoczynku), dławica piersiowa która rozpoczęła się w ciągu ostatnich 3 mies., zawał mięśnia sercowego w czasie <6 mies. przed rozpoczęciem podawania badanego leku. 9) Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo optymalnego leczenia (wg oceny badacza). 10) Hemoglobina glikowana (HbA1c) >8% w czasie kwalifikacji do badania. 11) Tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowe lub zatorowe, takie jak udar mózgu (w tym przemijające ataki niedokrwienne), zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w czasie 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia objętego badaniem. 12) Niegojąca się rana, owrzodzenie lub złamanie kości. 13) Aktywna ciężka infekcja >2. stopnia wg CTCAE. 14) Zakażenie wirusem HIV. 15) Zakażenie wirusem HBV lub HCV. 16) Zaburzenia napadowe wymagające leczenia. 17) Obecna lub przebyta skaza krwotoczna. Jakikolwiek krwotok lub krwawienie ≥ 3 . stopnia wg CTCAE w czasie <4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia objętego badaniem. 18) Białkomoc ≥ 3 . stopnia wg CTCAE. 19) Obecna lub przebyta śródmiąższowa choroba płuc o dowolnym nasileniu i/lub poważnie upośledzona czynność płuc (w ocenie badacza). 20) Współistniejący guz chromochłonny. 21) Cięża lub karmienie piersią. 22) Obecna toksyczność >1. stopnia wg CTCAE związana z dowolną uprzednią terapią, z wyjątkiem łysienia, neuropatii obwodowej i parametrów szpiku kostnego. 23) Nadwrażliwość na jakikolwiek z badanych leków, klasę badanych leków lub substancje pomocnicze zawarte w badanych lekach. 24) Nadużywanie substancji psychoaktywnych, warunki medyczne, psychologiczne lub społeczne, które mogą zakłócać udział pacjenta w badaniu lub ocenę wyników badania. 25) Jakikolwiek choroba lub stan chorobowy, który jest niestabilny lub może zagrozić bezpieczeństwu pacjentów i przestrzeganiu przez nich zasad badania. 26) Przebyta terapia badanymi lekami innymi niż inhibitory PI3K w czasie <28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. 27) Trwająca terapia immunosupresyjna. 28) Przebyta radioterapia, chemioterapia lub immunochemioterapia w czasie <4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania z wykluczeniem przypadków progresji po ostatniej linii terapii. 29) Radioimmunoterapia lub auto-SCT <3 mies. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania z wykluczeniem przypadków progresji po ostatniej linii terapii. 30) Terapia mieloidalnymi czynnikami wzrostu w czasie <7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. 31) Transfuzja krwi lub płytek krwi w czasie <7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. 32) Trwająca terapia systemowa kortykosteroidami w dobowej dawce >15 mg prednizonu lub odpowiednika. 33) Przebyty allo-HSCT lub przeszczep organu. 34) Przebyta poważna operacja chirurgiczna lub znaczny uraz (w opinii badacza) w czasie <28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. 35) Stosowana terapia antyarytmiczna (dozwolone stosowanie beta blokerów lub digoksyny). 36) Stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 w czasie <14 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. 37) Udokumentowana oporność na przebyte leczenie z zastosowaniem idelalisylu lub innego inhibitora PI3K zdefiniowana jako: brak odpowiedzi (rozumianej jako PR lub CR) w dowolnym czasie terapii lub progresja po odpowiedzi w stopniu PR lub CR lub SDi w czasie ≤ 6 mies. od zakończenia terapii inhibitorem PI3K. 38) Przebyta terapia COPA. 39) Zakażenie cytomegalowirusem.

Populacja		RTX + COPA	RTX + PBO
Liczebność populacji, N		66	29
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) ^a		66 (37–91)	63 (46–76)
Wiek pacjentów (%) ^a	<65 lat	45%	59%
	≥ 65 lat	55%	41%
Płeć (% mężczyzn) ^a		50%	41%
Region geograficzny (%) ^a	Ameryka Północna	4%	3%
	Azja Pacyficzna	32%	24%
	Reszta świata	64%	72%
Rasa (%)		bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%) ^a	0	62%	59%
	1	35%	41%
	2	3%	0%
Podtyp MZL (%) ^a	MALT	36%	38%
	NMZL	38%	41%
	SMZL	26%	21%
Charakter choroby (%) ^a	Przeżycie wolne od progresji i przeżycie wolne od terapii w czasie ≥ 12 mies. od zakończenia ostatniej linii leczenia zawierającej RTX	74%	76%

CHRONOS-3			
Niekwalifikujący się do chemioterapii lub niewyrażający zgody na jej otrzymanie		26%	24%
Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (%) ^a	I	8%	7%
	II	12%	10%
	III	18%	10%
	IV	62%	72%
	Nieznany	0%	0%
Liczba przebytych linii leczenia (%) ^a	1	53%	66%
	2	29%	21%
	3	12%	10%
	≥4	6%	3%
Przebyta terapia anti-CD20 ogółem (%) ^e		100%	100%
Poprzednio stosowane leczenie (%)		bd	bd
Obecność dużej masy węzłowej (zdefiniowana jako ≥1 zmiana o średnicy ≥7 cm z wyjątkiem śledziony) (%) ^a		12%	17%
Zajęcie szpiku kostnego (%)		bd	bd
Choroba pozawęzłowa (%)		bd	bd
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)		bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	RTX + COPA	RTX + PBO	
Dawkowanie ^c	<p>28-dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> RTX w dawce 375 mg/m² podawany dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w 1. cyklu, a następnie 1. dnia cyklu 3., 5., 7. i 9. (łącznie 8 infuzji). COPA w dawce 60 mg podawany w formie 1h wlewu dożylnego w dniu 1., 8. i 15. w 1. cyklu przed RTX. <p>Możliwość zmniejszenia dawki COPA do 45 mg, a następnie do 30 mg w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p>	<p>28-dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> RTX w dawce 375 mg/m² podawany dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w 1. cyklu, a następnie 1. dnia cyklu 3., 5., 7. i 9. (łącznie 8 infuzji). PBO w dawce 60 mg podawane w formie 1h wlewu dożylnego w dniach 1., 8. i 15. w 1. cyklu przed RTX. 	
Okres interwencji, mediana (IQR) ^d	8,3 mies. (3,4–17,2), cut-off: 31 sierpnia 2020	10,8 mies. (4,8–17,0), cut-off: 31 sierpnia 2020	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	<p>Leczenie w 28-dniowych cyklach należy kontynuować maksymalnie przez 8 cykli w przypadku RTX i 7 cykli w przypadku COPA/PBO lub do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub decyzji badacza.</p> <p>IA1: mOB: 19,2 mies. (IQR 7,4–28,8), cut-off: 31 sierpnia 2020, IA2: mOB: 30,1 mies. (IQR 17,4–39,7), cut-off: 31 sierpnia 2022.</p>		
Kointerwencje ^c	<p>Dozwolone kointerwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapię standardowe stosowane w ramach chorób współistniejących, terapię medycyny niekonwencjonalnej (np. zioła, akupunktura) i suplementacja witaminami/minerałami pod warunkiem braku interakcji z punktami końcowymi badania (w ocenie badacza) – niedozwolony jest dziurawiec zwyczajny, bisfosfoniany, terapię takie jak warfaryna lub heparyna pod warunkiem, że dawkowanie i wyniki standaryzowanego współczynnika czasu protrombinowego/czas kefalinowy są stabilne, leki przeciwwymiotne (z wyjątkiem kortykosteroidów), opieka paliatywna i wspomagająca w przypadku dowolnej choroby podstawowej (z wyjątkiem radioterapii), w niskich dawkach aspiryna (maksymalnie 100 mg/dzień) i heparyna, chinidyna i digoksyna, leki w charakterze transporterów substancji rozpuszczonych w nerkach MATE2K (stosowane z zachowaniem środków ostrożności), 		

CHRONOS-3													
	<ul style="list-style-type: none"> • blokery kanału wapniowego do kontroli istniejącego nadciśnienia. 												
OCENA WIARYGODNOŚCI													
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA												
Testowana hipoteza	Hipoteza wyższej (<i>superiority</i>) skuteczności terapii ocenianej w grupie eksperymentalnej (RTX + COPA) nad terapią ocenianą w grupie kontrolnej (RTX + PBO).												
Randomizacja ^c	Randomizacja blokowa 2:1 (wielkość bloku = 6) ze stratyfikacją ze względu na typ indolentnego chłoniaka nieziarnicznego (chłoniak grudkowy vs inne), spełnienie kryterium włączenia do badania (pacjenci z przeżyciem wolnym od progresji i przeżyciem wolnym od terapii w czasie ≥ 12 mies. od zakończenia ostatniej linii leczenia zawierającej RTX vs pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii lub niewyrażający zgody na jej otrzymanie) ^b , obecność dużej masy węzłowej (tak vs nie), przebyta terapia inhibitorami PI3K (tak vs nie) za pośrednictwem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej IVRS / IWRS.												
Ukrycie kodu alokacji ^c	IVRS / IWRS												
Zaślepienie ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, pacjenci i sponsor badania poddani zaślepieniu. • Roztwór COPA może mieć żółtawy kolor, podczas gdy roztwór placebo jest bezbarwny – z tego względu zostały podjęte działania mające na celu ochronę poprawnego zaślepienia badania (niezaślepiiony, niezależny farmaceuta lub wykwalifikowana osoba przygotowujący roztwór badanego leku oraz dodatkowy personel monitorujący niezależny od zaślepionego zespołu monitorującego, w celu monitorowania aptek i dostaw leków). • Ocena przeżycia wolnego od progresji prowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję (<i>masked central review</i>). 												
I-rzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji PFS w ocenie niezależnej komisji zgodnie z kryteriami Cheson 2014.												
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT), tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania. • Bezpieczeństwo: zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. 												
Cross-over	Brak informacji o możliwości <i>cross-over</i> pacjentów												
Utrata z badania, n/N (%) ^d	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Zaprzestanie leczenia ogółem 234/307 (76%), przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • •wystąpienie AE: 104/307 (34%), • •wycofanie zgody przez pacjenta: 82/307 (27%), • •progresja choroby: 42/307 (14%), • inne: 5/307 (2%). • •utrata z obserwacji: 1/307 (<1%). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Zaprzestanie leczenia ogółem 120/151 (79%), przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • •progresja choroby: 76/151 (50%), • •wycofanie zgody przez pacjenta: 33/151 (22%) • •wystąpienie AE: 10/151 (7%), • •utrata z obserwacji: 1/151 (1%). </td> </tr> </table>	Zaprzestanie leczenia ogółem 234/307 (76%), przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • •wystąpienie AE: 104/307 (34%), • •wycofanie zgody przez pacjenta: 82/307 (27%), • •progresja choroby: 42/307 (14%), • inne: 5/307 (2%). • •utrata z obserwacji: 1/307 (<1%). 	Zaprzestanie leczenia ogółem 120/151 (79%), przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • •progresja choroby: 76/151 (50%), • •wycofanie zgody przez pacjenta: 33/151 (22%) • •wystąpienie AE: 10/151 (7%), • •utrata z obserwacji: 1/151 (1%). 										
Zaprzestanie leczenia ogółem 234/307 (76%), przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • •wystąpienie AE: 104/307 (34%), • •wycofanie zgody przez pacjenta: 82/307 (27%), • •progresja choroby: 42/307 (14%), • inne: 5/307 (2%). • •utrata z obserwacji: 1/307 (<1%). 	Zaprzestanie leczenia ogółem 120/151 (79%), przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • •progresja choroby: 76/151 (50%), • •wycofanie zgody przez pacjenta: 33/151 (22%) • •wystąpienie AE: 10/151 (7%), • •utrata z obserwacji: 1/151 (1%). 												
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK												
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;">Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</td> <td style="width: 30%; text-align: right;">niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji</td> <td style="text-align: right;">niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych</td> <td style="text-align: right;">niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</td> <td style="text-align: right;">niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</td> <td style="text-align: right;">niskie</td> </tr> <tr> <td>Ogólne ryzyko błędu</td> <td style="text-align: right;">niskie</td> </tr> </table>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	Ogólne ryzyko błędu	niskie
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie												
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie												
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie												
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie												
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie												
Ogólne ryzyko błędu	niskie												
Parametry podlegające ocenie w badaniu ^c	<p>I-rzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie niezależnej komisji.</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: ORR (CR + PR) w ocenie niezależnej komisji i w ocenie badacza, DOR, OS, czas do progresji (TTP, <i>time to progression</i>), stopień kontroli choroby (DCR, <i>disease control rate</i>), jakość życia, bezpieczeństwo.</p> <p>Eksplozacyjne punkty końcowe: ocena farmakokinetyki i biomarkerów.</p>												
Metody oceny stosowane w badaniu ^c	<ul style="list-style-type: none"> • PFS oraz odpowiedź na leczenie ocenione zgodnie z klasyfikacją Cheson 2014, • bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03, • jakość życia – kwestionariusz FLyMSI-18. 												
Lokalizacja badania ^c	186 ośrodków z 37 krajów.												

CHRONOS-3

Sponsor badania^c

Bayer

Kolorem szarym oznaczono schemat nie oceniany w ramach analizy klinicznej.

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2021.

b) Jeżeli pacjent spełnia oba kryteria włączenia należy wybrać kryterium „uważany za nieskłonny/niezdolny do poddania się chemioterapii ze względu na wiek lub choroby współistniejące”.

c) Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov (NCT02367040).

d) Podano dane dla całej populacji (RTX + COPA N = 307; RTX + PBO N = 151) ze względu na brak odrębnych wyników dla MZL.

e) Dane pochodzą z materiałów dostarczonych przez Zamawiającego SLR 2023 [dane poufne].

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

CHRONOS-3

Projekt badania

- 22. Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- 23. Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- 24. Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

RTX + COPA

Komparator:

RTX + PBO

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

 1^o punkt końcowy:
 PFS w ocenie niezależnej komisji

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

HR [95% CI] = 0,475 [0,245; 0,923]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- 25. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- 26. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- 27. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- 28. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- 29. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

30. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- 31. Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- 32. Protokół badania
- 33. Plan analizy statystycznej (SAP)
- 34. Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- 35. Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- 36. "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- 37. Abstrakty konferencyjne dot. badania
- 38. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- 39. Wniosek do komisji etyki badań
- 40. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- 41. Osobista komunikacja z badaczem
- 42. Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania

Komentarz

Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)

DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?

Randomizacja blokowa 2:1 (wielkość

T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	bloku = 6) ze stratyfikacją ze względu na typ indolentnego chłoniaka nieziarnicznego (chłoniak grudkowy vs inne), spełnienie kryterium włączenia do badania (pacjenci z przeżyciem wolnym od progresji i przeżyciem wolnym od terapii w czasie ≥ 12 mies. od zakończenia ostatniej linii leczenia zawierającej RTX vs pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii lub niewyrażający zgody na jej otrzymanie), obecność dużej masy węzłowej (tak vs nie), przebyta terapia inhibitorami PI3K (tak vs nie) za pośrednictwem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej (<i>Interactive Voice/Web Response System</i>). Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, pacjenci i sponsor badania poddani zaślepieniu.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, pacjenci i sponsor badania poddani zaślepieniu.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Roztwór COPA może mieć żółtawy kolor, podczas gdy roztwór placebo jest bezbarwny – z tego względu zostały podjęte działania mające na celu ochronę poprawnego zaślepienia badania (niezaślepiony, niezależny farmaceuta lub wykwalifikowana osoba przygotowujący roztwór badanego leku oraz dodatkowy personel monitorujący niezależny od zaślepionego zespołu monitorującego, w celu monitorowania aptek i dostaw leków).	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	PFS oceniany w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria wg Cheson 2014; ocena taka sama w przypadku obydwu analizowanych grup.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Niezależna komisja oceniająca podlegała zaślepieniu.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocena zgodna z protokołem, z wykorzystaniem standardowych kryteriów Cheson 2014, przeprowadzone analizy zgodne z protokołem; dodatkowe analizy wrażliwości spójne z zaplanowaną analizą główną	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

C.2.3. MAGNIFY

MAGNIFY

Wieloośrodkowe, jednoramienne, dwuczściowe badanie kliniczne fazy III b, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii RTX + LEN u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL, chłoniakiem grudkowym (FL, *follicular lymphoma*) lub chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię przeciwcłoniakową. W pierwszej części badania oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii RTX + LEN, natomiast druga część była randomizowana z wydłużonym okresem leczenia LEN w monoterapii w porównaniu z leczeniem podtrzymującym RTX. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące wyłącznie pierwszej części badania.

W ramach I części badania włączono 232 pacjentów z nawrotowym lub opornym indolentnym chłoniakiem, tj. MZL (46 osób) oraz FL (186 osób). Ze względu na fakt, że dostępne są odrębne charakterystyki oraz wynik analiz dla pacjentów z MZL, w dalszej części charakterystyki przedstawiono wyłącznie dane odnoszące się do populacji osób z MZL.

W ramach badania przeprowadzono 1 analizę:
mOB: bd (*cut-off*: 1 maja 2017 roku).

Kryteria włączenia^a

- 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Histologicznie potwierdzony FL (stopień 1, 2, 3a lub 3b), transformowany FL, MZL lub MCL.
- 3) Udokumentowana choroba nawrotowa, oporna na leczenie lub progresja choroby po ostatnim leczeniu terapią systemową.
- 4) Choroba mierzalna dwuwymiarowo.
- 5) Stan sprawności według ECOG 0–2.
- 6) Odpowiednia funkcja szpiku kostnego.
- 7) Gotowość do przestrzegania środków ostrożności w ciąży.

Kryteria wykluczenia^a

- 1) Histologia inna niż FL lub MZL lub kliniczne dowody transformacji lub FL stopnia 3b.
- 2) Dowolny stan chorobowy (inny niż chłoniak) wymagający przewlekłego stosowania steroidów.
- 3) Przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu ostatniego tygodnia przed planowanym leczeniem w ramach badania (z wyjątkiem dawek odpowiadających < 20 mg/dobę prednizonu).
- 4) Ogólnoustrojowa terapia przeciwcłoniakowa stosowana w ciągu 28 dni lub przeciwciała stosowane w ciągu 4 tyg. lub radioimmunoterapia stosowana w ciągu 3 mies. przed planowanym leczeniem w ramach badania.
- 5) Seropozytywność lub aktywne zakażenie wirusem HBV, HCV, HIV.
- 6) Znana wrażliwość lub alergia na produkty pochodzenia mysiego.
- 7) Przebyte lub obecne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniaka.
- 8) Brak stosowania leczenia profilaktycznego u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego.
- 9) Obecność dowolnego stanu medycznego, który wpływałby na nieakceptowalne ryzyko udziału w badaniu lub wpływałby zaburzająco na interpretację wyników badania.

Populacja		RTX + LEN
Liczebność populacji, N		45
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		68 (46–86)
Wiek pacjentów (%)	<65 lat	42%
	≥ 65 lat	58%
Płeć (% mężczyzn)		56%
Region geograficzny (%)	Unia Europejska	0%
	Stany Zjednoczone	100%
	Inny	0%
Rasa (%)		bd
Stan sprawności wg ECOG (%)		bd
Podtyp MZL (%; N=39)	MALT	26%
	NMZL	51%
	SMZL	23%
Charakter choroby jako odpowiedź na ostatnią linię leczenia (%)		bd
Stopień zaawansowania choroby wg Ann Arbor (%)		bd
Liczba przebytych linii leczenia, mediana (zakres)		bd
Przebyta terapia anti-CD20 ogółem (%) ^b		95%
Poprzednio stosowane leczenie (%)		bd
Obecność dużej masy węzłowej (%)		bd
Zajęcie szpiku kostnego (%)		bd
Choroba pozawęzłowa (%)		bd
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)		bd

MAGNIFY	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	RTX + LEN
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> LEN doustnie podawany w dawce 10 lub 20 mg (odpowiednio dla klirensu kreatyniny wynoszącego ≥ 30 i < 60 ml/min lub ≥ 60 ml/min), od 1 do 21 dnia cyklu 28-dniowego, przez 12 cykli leczenia. RTX dożylnie podawany w dawce 375 mg/m² w 1., 8. 15., i 22. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu cyklu 3., 5, 7., 9. i 11.
Okres interwencji, mediana (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu trwania leczenia (zakres): 11,0 mies. (1,0–12,0). Mediana przebytych cykli leczenia (zakres): 11,0 (0,0–12,0). Odsetek pacjentów którzy rozpoczęli zaplanowaną liczbę cykli leczenia (n/N (%)): 16/45 (36%).
Okres obserwacji, mediana (zakres)	mOB: bd , (cut-off: 1 maja 2017 roku).
Kointerwencje	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
I-rzędowy punkt końcowy	Odpowiedź na leczenie (ORR; CR + CRu + PR).
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 badanego leku oraz przeszli co najmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia, w tym pacjenci, którzy zmarli lub doszło do progresji przed pierwszą oceną w badaniu (39 pacjentów). Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RTX lub LEN (45 pacjentów).
Utrata z badania, n/N (%)	Zaprzestanie leczenia ogółem 17/45 (38%), przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby: 5/45 (11%), wystąpienie AE: 6/45 (13%), zgon: 1/45 (2%), wycofanie zgody na udział w badaniu: 1/45 (2%), inne: 4/45 (9%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
<ul style="list-style-type: none"> Parametry podlegające ocenie w badaniu 	I-rzędowy punkt końcowy: ORR (CR + CRu + PR). II-rzędowe punkty końcowe: CR i CR niepotwierdzone (CRu), DOR, DOCR, TTR, bezpieczeństwo terapii. Eksploracyjne punkty końcowe: transformacja chłoniaka i PFS.
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ORR ocenione wg IWGRC 1999, bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE.
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania^a	126 ośrodków z 3 krajów (Stany Zjednoczone, Niemcy, Portoryko).
Sponsor badania^a	Celgene Corporation.

Dane pochodzą z raportu EMA 2019; bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov (NCT01996865).

b) Dane pochodzą z materiałów dostarczonych przez Zamawiającego SLR 2023 [dane poufne]. Odsetek podano dla ogólnej liczby pacjentów MZL z powodu braku odrębnych danych dla I części badania (RTX+LEN n=76).

Ocena wiarygodności badania MAGNIFY w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1

Ocena wiarygodności badania MAGNIFY w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
SUMA	7/8

C.2.4. SELENE

SELENE

Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność leczenia ibrutinibem w skojarzeniu z bendamustyną / R-CHOP (CIT, chemoimmunoterapia) u pacjentów z opornym lub nawrotowym MZL lub FL.

W ramach badania włączono łącznie 403 pacjentów z nawrotowym lub opornym indolentnym chłoniakiem, tj. MZL (28 osób w grupie IBR + CIT i 28 osób w grupie PBO + CIT) oraz FL (174 osoby w grupie IBR + CIT i 173 osoby w grupie PBO + CIT). Ze względu na fakt, że nie są dostępne odrębne charakterystyki oraz wyniki analiz dla pacjentów z MZL, w dalszej części charakterystyki przedstawiono w większości dane dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu.

W ramach badania przeprowadzono 1 analizę:
mOB: 84 mies. (bd), cut-off: bd [46].

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat lub wiek, w którym można wyrazić zgodę na udział w badaniu zgodnie z lokalnym prawem; 2) Histologicznie potwierdzona diagnoza niezłośliwego chłoniaka niezajściwego (iNHL, *indolent Non-Hodgkin's Lymphoma*) z komórek B z histologicznym podtypem ograniczonym do wymienionych oraz brak dowodów na patologiczną transformację lub objawów sugerujących transformację: a) FL (stopień I, II lub IIIa), b), MZL (SMZL, NMZL, EMZL); diagnoza potwierdzona przed randomizacją przez lokalnego patomorfologa lub centralne laboratorium patologiczne; 3) Co najmniej jedno wcześniejsze leczenie schematem chemoimmunoterapii skojarzonej z przeciwciałem CD20; 4) Choroba oporna (definiowana jako niezyskanie co najmniej PR po ostatnim leczeniu) lub nawrotowa; 5) Co najmniej jedno mieralne ognisko choroby zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami tj. $>1,5$ cm w osi długiej niezależnie od pomiaru w osi krótkiej lub $> 1,0$ cm w osi krótkiej niezależnie od pomiaru w osi długiej i wyraźnie mieralne w 2 prostopadłych wymiarach; 6) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 7) Bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$ niezależnie od przyjmowania czynników wzrostu; liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$ lub $\geq 50000/\mu\text{l}$ w przypadku zajęcia szpiku kostnego niezależnie od wykonanej transfuzji; ALT / AST $\leq 3 \times$ GGN; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN, chyba że wzrost stężenia bilirubiny wynika z zespołu Gilberta lub jest pochodzenia pozawątrobowego; kreatynina w surowicy $\leq 2 \times$ GGN lub szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min/1,73 m²; 8) Stosowanie wysoce skutecznych metod kontroli urodzeń w trakcie badania i po jego zakończeniu u kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn aktywnych seksualnie, zgodnie z lokalnymi przepisami; 9) Zgoda na nieoddawanie nasienia w trakcie badania i chwilę po podaniu ostatniej dawki leku wśród mężczyzn; 10) Ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet podczas badań przesiewowych oraz brak karmienia piersią; 11) Wyrażenie świadomej zgody, chęć na uczestnictwo w badaniu, rozumienie celu i procedur wymaganych w badaniu.

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze podanie: nitrozomocznika w ciągu 6 tyg., chemioterapii w ciągu 3 tyg., terapeutycznych przeciwciał przeciwnowotworowych w ciągu 4 tyg., immunokoniugatów radioaktywnych lub toksynowych w ciągu 10 tyg., radioterapia w ciągu 3 tyg. lub poważna operacja w ciągu 4 tyg. od randomizacji; 2) Wcześniejsze leczenie ibrutinibem lub innymi BTKi. Wyklucza się pacjentów, u których wystąpiła progresja lub choroba stała się oporna na leczenie inhibitorami 3-kinazy fosfoinozytydowej (PI3K) (kwalifikują się pacjenci, którzy odpowiadają na leczenie inhibitorami PI3K, ale u których leczenie przerwało z powodu toksyczności, lub pacjenci, u których wystąpił nawrót po zaprzestaniu leczenia PI3K); 3) Przeżyty allo-HSCT (dopuszczalny jest wcześniejszy auto-HSCT); 4) Przeciwwskazania do leczenia chemioterapią z BEND i RTX lub R-CHOP na podstawie wcześniejszej historii leczenia i czynności serca; 5) Rozpoznany chłoniak ośrodkowego układu nerwowego; 6) Zdiagnozowany lub leczony nowotwór złośliwy inny niż iNHL (FL lub MZL), z wyjątkiem: leczonych nowotworów złośliwych bez znanej aktywności w ciągu ≥ 3 lat przed randomizacją, odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub złośliwej plamy soczewicowatej bez objawów choroby, odpowiednio leczonego raka *in situ* bez objawów choroby; 7) Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed randomizacją; 8) Konieczność leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub odpowiednikami antagonistów witaminy K (np. fenpropakumonem); 9) Konieczność leczenia silnymi inhibitorami CYP3A; 10) Klinicznie istotna choroba układu krążenia, np. niekontrolowane lub objawowe zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. od badania przesiewowego lub dowolna choroba serca III (umiarkowana) lub IV (ciężka) klasy zgodnie z definicją klasyfikacji funkcjonalnej *New York Heart Association* (pacjenci otrzymujący R-CHOP są wykluczeni z badania, jeśli frakcja wyrzutowa lewej komory serca jest poniżej normy); 11) Szczepienie żywym, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tyg. od randomizacji; 12) Zakażenie wirusem HIV, HCV lub HBV lub jakkolwiek niekontrolowana aktywna infekcja ogólnoustrojowa wymagająca antybiotyków dożylnych; 13) Znana anafilaksja lub nadwrażliwość zależna od immunoglobuliny E na białka mysie lub którykolwiek składnik RTX; 14) Jakkolwiek zagrażająca życiu choroba, stan chorobowy lub dysfunkcja układu narządów, która w opinii badacza może zagrozić bezpieczeństwu uczestnika, zakłócić wchłanianie lub metabolizm kapsułek IBR lub wpłynąć zaburzająco na interpretację wyników badania; 15) Stosowanie badanego leku w ciągu 4 tyg. przed randomizacją lub jednoczesne włączenie do innego badania klinicznego.

Populacja	IBR + CIT (RTX+BEND/R-CHOP)	PBO + CIT (RTX+BEND/R-CHOP)
Liczebność populacji, N	202	201
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	60 (22–87)	59 (30–86)

SELENE			
Wiek pacjentów (%)	<65 lat	63%	64%
	≥65 lat	37%	36%
Płeć (% mężczyzn)		56%	49%
Rasa (%) ^a	Azjatycka	34%	29%
	Biała	62%	67%
	Czarna	2%	0%
	Mieszana	0%	<1%
	Nieznana	2%	3%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	65%	62%
	1 lub 2	35%	38%
Czas od diagnozy: mediana (zakres), mies.		45,8 (3,2–270,0)	42,9 (5,1–313,0)
Podtyp MZL (%)	MALT	8%	3%
	NMZL	5%	9%
	SMZL	0,5%	2%
Charakter choroby (%)	Oporny	24%	21%
	Nawrotowy	76%	79%
Choroba pozawęzłowa (%)		60%	58%
Zajęcie szpiku kostnego (%)		39%	38%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	53%	56%
	>1	47%	44%
Czas od ostatniej linii leczenia do randomizacji: mediana (zakres)		23,5 mies. (0,8–124,5)	20,2 mies. (0,5–114,1)
Przebyta terapia anti-CD20 ogółem (%)		100%	100%
Rodzaj CIT otrzymywany podczas badania (%)	RTX + BEND	90%	91%
	R-CHOP	10%	9%
Progresja od pierwszej CIT (%)	≤24 mies.	50%	59%
	>24 mies.	50%	41%
Poprzednio stosowane leczenie (%)		bd	bd
Obecność dużej masy guza (%)	≤6 cm	75%	73%
	>6 cm	25%	27%
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)		bd	bd
Stopień zaawansowania choroby (%)		bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	IBR + CIT		PBO + CIT
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> IBR w kapsułkach, doustnie raz dziennie w dawce 560 mg. 		<ul style="list-style-type: none"> PBO w kapsułkach, które odpowiadały kapsułkom IBR, doustnie raz dziennie.
Leczenie IBR lub PBO kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia badania.			

SELENE		
	<p>Schemat CIT został wybrany przez badacza przed randomizacją na podstawie historii leczenia pacjenta oraz funkcjonalności układu krążenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28-dniowy cykl RTX + BEND: bendamustyna dożylnie w dawce 90 mg/m² w dniu 1. i 2. cyklu oraz rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w 1. dniu cyklu. Maksymalnie stosowano 6 cykli leczenia. • 21-dniowy cykl R-CHOP: rytuksymab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m² i winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalna dawka 2 mg) dożylnie w 1. dniu cyklu oraz prednizon doustnie w dawce 100 mg w dniach 1–5 każdego cyklu. Maksymalnie stosowano 6 cykli leczenia. 	
Okres interwencji, mediana (zakres)	14,5 mies. (0,1–96,0); 28,6 mies. (0,1–96,0) ^b .	18,0 mies. (0,3–95,6); 29,3 mies. (0,7–94,0) ^b .
Okres obserwacji, mediana (zakres)	84 mies. (bd)	
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Opieka wspomagająca, w tym stosowanie profilaktycznych środków przeciwnieinfekcyjnych wg decyzji badacza. • Dopuszczalne równoczesne stosowanie: leków przeciwwymiotnych, standardowych leków wspomagających, w tym premedykacji przed infuzjami, leków profilaktycznych chroniących przed zespołem rozpadu guza, czynników wzrostu neutrofilów, profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej oraz kortykosteroidów. • U osób z dodatnim wynikiem oznaczenia antygenu WZW typu B należy stosować odpowiednią profilaktykę (np. lamiwudynę). 	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza	Hipoteza wyższej skuteczności (<i>superiority</i>) terapii ocenianej w grupie eksperymentalnej (IBR + CIT) nad terapią grupy kontrolnej (IBR + PBO).	
Randomizacja	Randomizacja centralna metodą permutowanych bloków w układzie 1:1 ze stratyfikacją pacjentów w oparciu o podstawowy schemat CIT (RTX + BEND vs R-CHOP), chorobę nawrotowa vs oporna, FL vs MZL oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs > 1) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS.	
Ukrycie kodu alokacji	IWRS	
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> • Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, pacjenci i sponsor badania poddani zaślepieniu. • Kapsułki IBR i PBO o identycznym wyglądzie. 	
I-rzędowy punkt końcowy	PFS w ocenie badacza	
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: analiza ITT, tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania niezależnie od otrzymania badanego leku. • Bezpieczeństwo: analiza mITT, tj. u wszystkich pacjentów którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku. 	
Cross-over	Brak informacji o możliwości <i>cross-over</i> pacjentów.	
Utrata z badania, n/N (%)	<p>Zaprzestanie leczenia IBR + CIT: ogółem 165/202 (82%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 62/202 (31%), • TEAE: 54/202 (27%), • wycofanie zgody na leczenie: 29/202 (14%), • decyzja badacza: 13/202 (6%), • zgon: 7/202 (3%). <p>Rezygnacja z badania przed rozpoczęciem leczenia IBR + CIT: 1/202 (<1%) poprzez wycofanie zgody na leczenie.</p>	<p>Zaprzestanie leczenia PBO + CIT: ogółem 164/201 (81%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 100/201 (50%), • TEAE: 38/201 (19%), • wycofanie zgody na leczenie: 19/201 (9%), • decyzja badacza: 3/201 (1%), • zgon: 4/201 (2%). <p>Rezygnacja z badania przed rozpoczęciem leczenia PBO + CIT: 2/201 (0,5%), przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wycofanie zgody na leczenie: 1/201 (<1%), • decyzja badacza: 1/201 (<1%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie

SELENE		
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
	Ogólne ryzyko błędu	niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie badacza. II-rzędowe punkty końcowe: CR, ORR, DOR, OS, jakość życia i bezpieczeństwo terapii. Eksploracyjne punkty końcowe: czas do następnego leczenia (TTNT, <i>time-to-next treatment</i>).	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS oraz odpowiedź na leczenie oceniane zgodnie z klasyfikacją Cheson 2007, • bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03, • jakość życia – kwestionariusze FACT-Lym oraz EQ-5D-5L. 	
Lokalizacja badania^a	132 ośrodki z 19 krajów.	
Sponsor badania	Janssen Pharmaceuticals, Inc., Pharmacyclics LLC.	

Kolorem szarym oznaczono schemat nie oceniany w ramach analizy klinicznej.

CIT – chemoimmunoterapia (rytuksymab+bendamustyna [RTX+BEND] lub rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]); bd – brak danych.

a) Dane z clinicaltrials.gov (NCT01974440).

b) Dane dotyczą populacji pacjentów z MZL.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja SELENE

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja IBR + CIT Komparator: PBO + CIT

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu
1^o punkt końcowy: PFS w ocenie badacza dla populacji pacjentów z MZLOkreśl oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.
HR [95% CI] = 0,72 [0,31; 1,68]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
 - Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna metodą permutowanych bloków w układzie 1:1 ze stratyfikacją pacjentów w oparciu o podstawowy schemat CIT (RTX + BEND vs R-CHOP), chorobę nawrotowa vs oporna, FL vs MZL oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs > 1) przy użyciu IWRS. Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, pacjenci i sponsor badania poddani zaślepieniu.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak różnic pomiędzy grupami.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>), tj. badacze, pacjenci i sponsor badania	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? ^a	poddani zaślepieniu. Pacjenci otrzymywali taką samą ilość jednakowych kapsułek IBR lub PBO.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	PFS oceniany w oparciu o poprawione kryteria odpowiedzi na chłoniaka złośliwego z 2007 r.; ocena taka sama w przypadku obydwu analizowanych grup.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz podlegał zaślepieniu.	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocena zgodna z protokołem, przeprowadzone analizy zgodne z ustalonym przebiegiem badania; nie zidentyfikowano odmiennych analiz	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	danych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak; a – dane z clinicaltrials.gov

C.2.5. PCYC-1121

PCYC-1121	
Wieloośrodkowe jednoramienne badanie kliniczne fazy II, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii IBR u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anty-CD20.	
W ramach badania przeprowadzono 1 analizę pośrednią: IA1: mOB: 19,4 mies. (1,4–30,4); <i>cut-off</i> : bd [42], IA2: mOB: 33,1 mies. (1,4–44,6); <i>cut-off</i> : bd [43].	
Kryteria włączenia	
1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Potwierdzony histologicznie MZL, w tym SMZL, NMZL lub MALT. 3) Co najmniej jedna mierzalna zmiana ($>1,5$ cm w najdłuższym wymiarze) poza śledzioną. 4) Przebyta ≥ 1 linia terapii w z wykorzystaniem ≥ 1 schematu z przeciwciałem anty-CD20 (w monoterapii lub jako chemioimmunoterapia) z udokumentowanym brakiem osiągnięcia co najmniej PR albo progresją choroby po ostatnio przebytej terapii. 5) Stan sprawności według ECOG 0–2. 6) Oczekiwana długość życia >3 mies. (w opinii badacza). 7) Potwierdzona konieczność wdrożenia terapii (np. zagrożenie braku czynności narządu, choroba masywna 0,5 cm, objawy, konieczność transfuzji lub wspomaganie czynnikiem wzrostu). 8) Odpowiednia czynność narządów.	
Kryteria wykluczenia	
1) Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniak lub choroba opon mózgowo-rdzeniowych. 2) Przebyte inne nowotwory z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak, wyleczonego nowotworu <i>in situ</i> lub innych wyleczonych guzów litych bez objawów choroby przez ≥ 2 lata. 3) Przebyty allo-SCT. 4) Otrzymanie jakiegokolwiek chemioterapii, przeciwciał przeciwnowotworowych lub innej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej w czasie ≤ 21 dni od pierwszej dawki badanego leku. 5) Przebyta radioterapia w czasie ≤ 6 tyg. przed pierwszą dawką badanego leku. 6) Jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K. 7) Jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A. Pacjenci, którzy otrzymali silny inhibitor CYP3A przed włączeniem do badania, muszą przerwać terapię na co najmniej 5 okresów półtrwania tego leku. 8) Niedawna infekcja wymagająca dożylnego leczenia przeciwnowotworowej, które zakończyło się ≤ 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku. 9) Istniejąca toksyczność wynikająca z wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, definiowana jako nieustępująca do stopnia 0 lub 1 według CTCAE, z wyjątkiem łysienia. 10) Nieodpowiednia czynność narządów określona w badaniach laboratoryjnych.	
Populacja	IBR
Liczebność populacji, N	63
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	66 (30–92)
Wiek pacjentów ≥ 65 lat (%)	57%

PCYC-1121		
Płeć (% mężczyzn)		41%
Region geograficzny (%)	Europa	30%
	Stany Zjednoczone	70%
Rasa (%) ^c	Biała	84%
	Czarna	10%
	Azjatycka	2%
	Nieznana	5%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	52%
	1	40%
	2	8%
Podtyp MZL (%)	MALT	51%
	NMZL	27%
	SMZL	22%
Charakter choroby jako odpowiedź na ostatnią linię leczenia (%)	Choroba oporna	22%
Liczba przebytych linii leczenia: mediana (zakres)		2 (1–9)
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	37%
	2	29%
	≥3	35%
Przebyta terapia anti-CD20 ogółem (%)		100%
Poprzednio stosowane leczenie (%)	RTX w monoterapii	27%
	Chemioterapia oparta o RTX	63%
	Inne ^{a,b}	10%
	Radioterapia	14%
	Splenektomia	6%
	Auto-HSCT	3%
Obecność dużej masy węzłowej (zdefiniowana jako najdłuższa średnica >6 cm) (%)		22%
Choroba pozawęzłowa (%)		bd
Obecność objawów B (%)		24%
Zajęcie szpiku kostnego (%)		33%
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)		19%
Stopień zaawansowania choroby (%)		bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	IBR	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> IBR podawany doustnie w dawce 560 mg raz dziennie. Dopuszczano modyfikację dawki do 420 mg lub 280 mg w przypadku wystąpienia toksyczności w oparciu o wcześniej określone kryteria. 	
Okres interwencji, mediana (zakres)	IA1: mediana (zakres): 11,6 mies. (0,2–30,4). IA2: mediana (zakres): 11,6 mies. (0,2–44,6) ^a . Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności, przez maksymalnie 3 lata.	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	IA1: mOB: 19,4 mies. (1,4–30,4); <i>cut-off</i> : bd, IA2: mOB: 33,1 mies. (1,4–44,6); <i>cut-off</i> : bd ^a .	
Kointerwencje	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID	

PCYC-1121	
I-rzędowy punkt końcowy	ORR oceniona zgodnie z klasyfikacją Cheson 2007 przez zaślepioną, niezależną komisję (IRC).
Metoda analizy wyników ^a	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę IBR i wykazywali chorobę mierzalną podczas włączenia do badania (do analizy włączono 60 pacjentów – 3 osoby zostały wykluczone z powodu niemierzalnej choroby podczas włączenia do badania). Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę IBR (63 pacjentów).
Utrata z badania, n/N (%)	<p>Zaprzestanie leczenia ogółem 39/63 (62%) dla IA1, przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby: 20/63 (32%), wystąpienie AE: 11/63 (17%), decyzja badacza: 4/63 (6%) wycofanie zgody przez pacjenta: 4/63 (6%). <p>Zaprzestanie leczenia ogółem 40/63 (64%) dla IA2, przyczyny^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby: 23/63 (37%), wystąpienie AE: 12/63 (19%), decyzja badacza: 5/63 (8%) wycofanie zgody przez pacjenta: 4/63 (6%), nieprzestrzeganie protokołu badania: 1/63 (2%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>I-rzędowy punkt końcowy: ORR (CR + PR) w ocenie niezależnej komisji,</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: ORR w ocenie badacza, przeżycie wolne od progresji (PFS, <i>progression-free survival</i>), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, <i>duration of response</i>), przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>), bezpieczeństwo, analizy farmakokinetyczne IBR^d.</p>
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ORR ocenione zgodnie z klasyfikacją Cheson 2007, bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03.
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania ^c	25 ośrodków z 5 krajów (Stany Zjednoczone, Belgia, Francja, Niemcy, Wielka Brytania).
Sponsor badania	Pharmacyclics LLC, AbbVie.

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z publikacji Noy 2020.

b) Zgodnie z dokumentem źródłowym w ramach innych terapii pacjenci otrzymywali leczenie systemowe innymi celowanymi lekami lub chemioterapię przed lub po terapii zawierającej rytuksymab.

c) Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov (NCT01980628).

Ocena wiarygodności badania PCYC-1121 w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

C.2.6. ACE-LY-003

ACE-LY-003

Wieloośrodkowe, nierandomizowane jednoramienne badanie kliniczne fazy 2 oceniające ACA u pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL po uprzedniej terapii anty-CD20.

Badanie składało się z trzech części. W pierwszej części badania oceniono ACA + RTX u pacjentów z nieleczonym oraz nawrotowym lub opornym FL oraz ACA w monoterapii wyłącznie u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL. Trzecia część badania skupiała się na ocenie ACA + RTX + LEN u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy przedstawiono dane dotyczące drugiej części badania, w której oceniono ACA w monoterapii u 43 pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL.

W ramach badania przeprowadzono 1 analizę:
mOB:10,8 mies (bd) [95%CI: 8,1; 17,0], *cut-off*: 4 stycznia 2022 roku [34].

Kryteria włączenia^a

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Histologicznie potwierdzony MZL, obejmujący podtyp SMZL, NMZL, MALT; a) pacjenci z SMZL muszą mieć dodatkową mierzalną zmianę, węzłową lub pozawęzłową; b) pacjenci z MALT muszą mieć wynik ujemny w kierunku *Helicobacter pylori*; 3) Uprzednie leczenie co najmniej jedną terapią systemową, w tym co najmniej jednym schematem ukierunkowanym na CD-20; 4) Posiadanie mierzalnych radiologicznie węzłów chłonnych lub pozawęzłowego nowotworu złośliwego układu chłonnego, definiowanego jako obecność jednej lub więcej zmian o długości co najmniej 2,0 cm w najdłuższym wymiarze i co najmniej 1,0 cm w najdłuższym wymiarze prostopadłym, ocenianym za pomocą CT lub rezonansu magnetycznego (MRI). Pacjentów z chorobą obejmującą wyłącznie śledzionę uznano za pacjentów z chorobą niemierzalną i wykluczono ich z badania; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–2; 6) Zgoda na stosowanie antykoncepcji w trakcie badania i przez 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

Kryteria wykluczenia^a

1) Zagrożająca życiu choroba, stan chorobowy lub dysfunkcja układu narządów, która w opinii badacza może zagrazić bezpieczeństwu uczestnika, zakłócić wchłanianie lub metabolizm ACA lub wpłynąć zaburzająco na interpretację wyników badania; 2) Istotna choroba sercowo-naczyniowa, np. niekontrolowane lub objawowe zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego lub jakiegokolwiek choroby serca klasy III. lub IV. zgodnie z definicją klasyfikacji funkcjonalnej *New York Heart Association* lub QTc > 480 ms; 3) Zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub jelita cienkiego, bajpas żołądka, objawowa choroba zapalna jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit; 4) Uprzednia terapia z wykorzystaniem inhibitora BTK; 5) Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w związku z chłoniakiem, aktywna infekcja lub wymagane leczenie inhibitorami pompy protonowej lub antykoagulantami; 6) Karmienie piersią lub ciąża.

Populacja		ACA
Liczebność populacji, N		43
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		69 (42–84)
Wiek pacjentów (%)	<70 lat ^b	53%
	≥ 70 lat	47%
Płeć (% mężczyzn)		60%
Rasa (%)	Biała	88%
	Czarna lub Afroamerykanie	9%
	Brak danych	2%
Charakter choroby jako odpowiedź na ostatnią linię leczenia (%)	Choroba oporna	44%
	Choroba nawrotowa	44%
	Nieznane	12%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	53%
	1	44%
	2	2%
Rozmiar guza (%)	≥ 5 cm	35%
	≥ 10 cm	7%
Zajęcie szpiku kostnego (%)		44%
Podtyp MZL (%)	MALT	44%
	NMZL	30%
	SMZL	26%

ACE-LY-003		
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1–2	88%
	≥3	12%
Liczba przebytych linii leczenia, mediana (zakres)		1 (1–4)
Przebyta terapia anti-CD20 ogółem (%)		98%
Poprzednio stosowane leczenie (%)	Rytuksymab	98%
	Obinutuzumab	2%
	Chemoimmunoterapia ogółem ^c	58%
	Terapia celowana ogółem	9%
	Lenalidomid	5%
	Inhibitor PI3K	5%
	Inne ogółem	9%
	Brotezomib	2%
	Prednizon	2%
	Radioimmunoterapia	2%
Worinostat	2%	
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)		26%
Stopień zaawansowania choroby (%)		bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ACA w monoterapii	
Dawkowanie	ACA doustnie w dawce 100 mg, dwa razy na dobę, w monoterapii.	
Okres interwencji, mediana (zakres)	10 mies. (0,3–38,6); ACA podawano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	10,8 mies (bd) [95%CI: 8,1; 17,0], <i>cut-off</i> : 4 stycznia 2022.	
Kointerwencje	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID	
I-rzędowy punkt końcowy	ORR oceniony przez badacza według kryteriów Lugano z 2014 roku (Cheson 2014).	
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz u których można było dokonać oceny odpowiedzi na leczenie (co najmniej jedna ocena od czasu przyjęcia pierwszej dawki badanego leku). Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. 	
Utrata z badania, n/N (%)	Zaprzestanie leczenia ogółem: 18/43 (42%), przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby: 12/43 (28%), AE: 2/43 (5%), decyzja badacza: 2/43 (5%), decyzja pacjenta 1/43 (2%), zgon 1/43 (2%). 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali NICE	7/8	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowe punkty końcowe: ORR w ocenie badacza. II-rzędowe punkty końcowe: DOR, PFS, OS i bezpieczeństwo. Eksploacyjny punkt końcowy: minimalna choroba resztkowa (MDR, <i>minimal residual disease</i>).	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ORR oceniony zgodnie z klasyfikacją Cheson 2014, bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 5.0. 	
Lokalizacja badania ^a	31 ośrodków z 3 krajów (Stany Zjednoczone, Kanada, Włochy).	

ACE-LY-003

Sponsor badania **AstraZeneca**

bd – brak danych; FR – fludarabina + rytuksymab; R-EPOCH – rytuksymab+etopozyd+prednizon+winkrystyna+cyklofosfamid+dokсорubicyna;
 R-CODBLAM – rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + deksametazon + bleomycyna + dokсорubicyna + prokarbazyna;
 R-TNOP – rytuksymab + tiotepa + mitoksantron + winkrystyna + prednizon/deksametazon;
 RiBVD – rytuksymab + bendamustyna + bortezomib + deksametazon.
 a) Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov (NCT02180711).
 b) Obliczenia własne.
 c) Schematy obejmowały: RTX + BEND, FR (fludarabina + rytuksymab), R-CHOP, R-COP, R-EPOCH po którym stosowano R-CODBLAM oraz kolejno R-CHOP, R-TNOP, jednoskładnikowe alkilatory + RTX oraz RiBVD.

Ocena wiarygodności badania ACE-LY-003 w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

C.2.8. Lèvy 2022

Lèvy 2022

Jednośrodkowe, nierandomizowane, retrospektywne badanie obserwacyjne typu RWD (*real-world data*), którego celem była ocena długoterminowej efektywności i bezpieczeństwa leczenia RTX w monoterapii lub w skojarzeniu z CLB pacjentów z chłoniakiem MALT oraz translokacją (11; 18)-ujemną.

W ramach badania włączono 71 pacjentów z MALT, którzy byli leczeni RTX w monoterapii bądź w skojarzeniu z CLB. Spośród nich u 22 pacjentów wystąpiła progresja choroby (20 w grupie RTX i 2 w RTX+CLB), po czym część z nich (15 pacjentów) była ponownie poddana leczeniu. W związku z przedmiotem niniejszej analizy w dalszej części przedstawiono dane dla 15 pacjentów, którzy byli leczeni schematami opartymi na RTX po niepowodzeniu wcześniejszej terapii anty-CD20.

W ramach badania przeprowadzono 1 analizę:
mOB: 5,8 lat (3,3–9,7), *cut-off*: grudzień 2021 roku^a [49].

Kryteria włączenia

- 1) Pacjenci z t(11;18)-ujemnym MALT lub ujemnym wynikiem zakażenia *H. pylori* lub utrzymującą się chorobą pomimo eradykacji *H. pylori*.

Kryteria wykluczenia

bd

Populacja	Schematy oparte na RTX
Liczebność populacji, N	15
Wiek pacjentów w czasie diagnozy	bd
Płeć (% mężczyzn)	bd
Region geograficzny (%)	bd
Rasa (%)	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	bd
Podtyp MZL (%)	MALT 100%
Charakter choroby jako odp. na ostatnią linię leczenia (%)	Choroba nawrotowa lub oporna 100%
Przebyta terapia anty-CD20 ogółem (%)	100%
Poprzednio stosowane leczenie (%)	RTX 87%
	RTX + CLB 13%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	bd
Czas od ostatniego leczenia, mediana (zakres)	bd
Zajęcie szpiku kostnego (%)	bd
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)	bd
Stopień zaawansowania choroby (%)	bd

INTERWENCJA

Lèvy 2022	
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • RTX podawany raz w tygodniu, dożylnie w dawce 375 mg/m² przez 1 cykl leczenia (faza indukcyjna), następnie RTX podawano raz w miesiącu (faza podtrzymująca, łącznie 4 infuzje); od stycznia 2017 roku RTX podawano podskórnie w dawce 1400 mg. • W terapii skojarzonej podawano dodatkowo CLB w formie doustnej w dawce 6 mg/m²/24h przez 42 dni, a następnie 6 mg/m²/24h przez 14 kolejnych dni w miesiącu przez 4 cykle z RTX. • Brak danych odnośnie schematu leczenia BEN.
Okres interwencji	bd
Okres obserwacji, mediana (zakres)^a	mOB: 5,8 lat (3,3–9,7), <i>cut-off</i> : grudzień 2021.
Kointerwencje	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB
I-rzędowy punkt końcowy	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania, n/N (%)	bd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	bd
Ocena w skali NICE	4/8
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR, PFS, OS, przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), bezpieczeństwo terapii.
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie oceniana przy użyciu systemu oceny histologicznej <i>Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte</i> (GELA); • bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 3.0.
Lokalizacja badania	Francja (1 ośrodek).
Sponsor badania	Badanie niezależne.

bd – brak danych.

a) Mediana czasu obserwacji podana dla całej populacji włączonej do badania.

Ocena wiarygodności badania Lèvy 2022 w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	4/8

C.2.9. Epperla 2022

Epperla 2022			
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe typu RWD (<i>real-world data</i>) oceniające czynniki predykcyjne oraz wyniki leczenia ibrutynibem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL.			
W badaniu zostały wyodrębnione trzy grupy pacjentów w zależności od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie (1 grupa: CR lub PR, 2 grupa: SD i 3 grupa: PD), łącznie włączono 119 pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL.			
W ramach badania przeprowadzono 1 analizę: mOB: 23 mies. (1–75), <i>cut-off</i> : bd [48].			
Kryteria włączenia			
Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nawrotowym lub opornym MZL (co najmniej jedna linia poprzedniej terapii systemowej), którzy byli leczeni ibrutynibem w monoterapii w latach 2010–2019 w 25 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych.			
Kryteria wykluczenia			
bd			
Populacja	IBR		
Liczebność populacji, N	119		
Wiek pacjentów w latach w momencie diagnozy: mediana (zakres)	64 (23–90)		
Wiek pacjentów w latach w momencie rozpoczęcia terapii IBR: mediana (zakres)	68 (27–91)		
Płeć (% mężczyzn)	46%		
Stan sprawności wg ECOG w czasie diagnozy (%)	0	39%	
	1	39%	
	≥2	5%	
	Brak danych	17%	
Podtyp MZL (%)	MALT	34%	
	NMZL	42%	
	SMZL	24%	
Stopień zaawansowania choroby w czasie diagnozy (%)	1–2	16%	
	3–4	81%	
	Brak danych	3%	
Choroba pierwotna oporna (%) ^a	Tak	25%	
	Nie	75%	
Poprzednio stosowane leczenie (%)	I linia	RTX	49%
		RTX + BEND	25%
		R-COP	9%
		R-CHOP	8%
		Inne	9%
Linia leczenia IBR (%)	2	45%	
	3	35%	
	≥4	20%	
Leczenie podtrzymujące RTX (%)	Nie	74%	
	Tak	26%	
Zajęcie szpiku kostnego w czasie diagnozy (%)	Nie	27%	
	Tak	56%	
	Brak danych	17%	
Obecność dużej masy węzłowej (%)	bd		
Choroba pozawęzłowa (%)	bd		

Epperla 2022	
Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (%)	29%
Obecność objawów B (%)	26%
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	IBR
Dawkowanie	IBR w monoterapii (bd o dawkowaniu). Stosowano 4-tygodniowe cykle leczenia.
Okres interwencji, mediana (zakres)	bd
Okres obserwacji, mediana (zakres)	bd
Kointerwencje	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVB
I-rzędowe punkty końcowe	ORR, DOR, PFS i OS
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania, n/N (%)	bd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	bd
Ocena w skali NICE	5/8
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowe punkty końcowe: ORR, DOR, PFS i OS. II-rzędowe punkty końcowe: czynniki predykcyjne dla PP (pierwotna progresja), PFS i OS
Metody oceny stosowane w badaniu	bd
Lokalizacja badania	25 ośrodków w Stanach Zjednoczonych
Sponsor badania	Badanie niezależne

IBR – ibrutynib; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – choroba stabilna; PD – choroba progresywna; RTX + BEND – rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną; R-COP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon; bd – brak danych.

a) Pierwotna choroba oporna na leczenie zdefiniowana jako progresja choroby pod koniec leczenia indukcyjnego lub w ciągu 6 mies. od zakończenia leczenia. Grupa pacjentów z chorobą pierwotnie oporną (25% populacji włączonej do badania) otrzymała: RTX (n=13), RTX + BEND (n=9), R - CHOP (n=4), R-COP (n=3) oraz inne leczenie (n=1).

Ocena wiarygodności badania Epperla 2022 w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	5/8

Aneks D. Dodatkowe materiały do analizy klinicznej

D.1. Dodatkowe wyniki z badań dla zanubrutynibu

D.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Tabela 58.

Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Cut-off (mOB)	Podtyp MZL								Ref.
		MALT		NMZL		SMZL		Nieznany		
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana 95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT										
PFS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT										
PFS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT										
PFS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

Tabela 59.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	Podtyp MZL				Ref.
			MALT	NMZL	SMZL	Nieznany	
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT							
PFS	04.05.2022						
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT							
PFS	04.05.2022						
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT							
PFS	04.05.2022						

Punkt końcowy	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	Podtyp MZL				Ref.
			MALT	NMZL	SMZL	Nieznany	
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

a) Wartości estymowane.

D.1.2. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Tabela 60.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off (mOB)	Podtyp MZL				Ref.
			MALT	NMZL	SMZL	Nieznany	
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT							
ORR	BGB-3111-AU-003	02.10.2020 (35,24 mies.)	8/9 (89)	5/5 (100)	3/6 (50)	ND	[16]
CR			1/9 (11)	3/5 (60)	0/6 (0)	ND	[16]
PR			7/9 (78)	2/5 (40)	3/6 (50)	ND	[16]
SDi			1/9 (11)	0/5 (0)	1/6 (17)	ND	[16]
PD			0/9 (0)	0/5 (0)	1/6 (17)	ND	[16]
NE			0/9 (0)	0/5 (0)	1/6 (17) ^a	ND	[16]
non-PD			0/9 (0)	0/5 (0)	0/6 (0)	ND	[16]
Wycofanie przed pierwszą oceną					0/9 (0)	0/5 (0)	0/6 (0)
ORR	MAGNOLIA	04.05.2022 (28,04 mies.)	16/25 (64)	19/25 (76)	8/12 (67)	2/4 (50)	[16]
CR			10/25 (40)	5/25 (20)	1/12 (8)	1/4 (25)	[16]
PR			6/25 (24)	14/25 (56)	7/12 (58)	1/4 (25)	[16]
SDi			4/25 (16)	5/25 (20)	3/12 (25)	1/4 (25)	[16]
PD			3/25 (12)	1/25 (4)	1/12 (8)	1/4 (25)	[16]
NE			0/25 (0)	0/25 (0)	0/12 (0)	0/4 (0)	[16]
non-PD			1/25 (4)	0/25 (0)	0/12 (0)	0/4 (0)	[16]
Wycofanie przed pierwszą oceną					1/25 (4)	0/25 (0)	0/12 (0)
ORR	MAGNOLIA	18.01.2021 (15,7 mies.)	16/25 (64)	19/25 (76)	8/12 (67)	2/4 (50)	[16]
CR			10/25 (40)	5/25 (20)	1/12 (8)	1/4 (25)	[16]
PR			6/25 (24)	14/25 (56)	7/12 (58)	1/4 (25)	[16]
SDi			4/25 (16)	5/25 (20)	3/12 (25)	1/4 (25)	[16]
PD			3/25 (12)	1/25 (4)	1/12 (8)	1/4 (25)	[16]
NE			0/25 (0)	0/25 (0)	0/12 (0)	0/4 (0)	[16]
non-PD			1/25 (4) ^b	0/25 (0)	0/12 (0)	0/4 (0)	[16]
Wycofanie przed pierwszą oceną					1/25 (4)	0/25 (0)	0/12 (0)
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT							
ORR	MAGNOLIA	04.05.2022 (28,04 mies.)	██████	██████	██████	██████	██████
CR			██████	██████	██████	██████	██████
PR			██████	██████	██████	██████	██████
SDi			██████	██████	██████	██████	██████
PD			██████	██████	██████	██████	██████
Wycofanie przed pierwszą oceną			██████	██████	██████	██████	██████
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT							
ORR	MAGNOLIA	04.05.2022 (28,04 mies.)	██████	██████	██████	██████	██████
CR			██████	██████	██████	██████	██████

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off (mOB)	Podtyp MZL				Ref.
			MALT	NMZL	SMZL	Nieznany	
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
PR							
SDi							
PD							
Wycofanie przed pierwszą oceną							

CR – odpowiedź całkowita (*complete response*); ND – brak danych; non-PD – brak progresji choroby (*non-progressive disease*); PD – progresja choroby (*progressive disease*); PR – odpowiedź częściowa (*partial response*); SDi – choroba stabilna (*stable disease*).

Tabela 61.

Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Cut-off (mOB)	Podtyp MZL							Ref.
		MALT		NMZL		SMZL		Nieznany	
		N	Mediana (zakres), w mies.	N	Mediana (zakres), w mies.	N	Mediana (zakres), w mies.	N	
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT									
TTR									
TTCR	04.05.2022 (28,04 mies.)								
DOR ^a		16	NE [22,1; NE]	19	NE [NE; NE]	8	NE [2,7; NE]	2	NE [25,00; NE] [16]
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT									
TTR									
TTCR	04.05.2022 (28,04 mies.)								
DOR ^a									
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT									
TTR									
TTCR	04.05.2022 (28,04 mies.)								
DOR ^a									

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); ND – brak danych; TTCR – czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi (*time to complete response*).

a) Mediana [95% CI], w mies..

Tabela 62.

Estymowane prawdopodobieństwo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA w ocenie niezależnej komisji i badacza

Punkt końcowy	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	Podtyp MZL				Ref.
			MALT	NMZL	SMZL	Nieznany	
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem PET i/lub CT							
DOR	04.05.2022	3 mies.	100,0 [NE; NE]	94,7 [68,12; 99,24]	75,0 [31,48; 93,09]	100,0 [NE; NE]	[16]
		6 mies.	100,0 [NE; NE]	94,7 [68,12; 99,24]	75,0 [31,48; 93,09]	100,0 [NE; NE]	[16]
		9 mies.	100,0 [NE; NE]	94,7 [68,12; 99,24]	75,0 [31,48; 93,09]	100,0 [NE; NE]	[16]
		12 mies.	100,0 [NE; NE]	94,7 [68,12; 99,24]	75,0 [31,48; 93,09]	100,0 [NE; NE]	[16]
		15 mies.	100,0 [NE; NE]	78,0 [51,48; 91,14]	62,5 [22,93; 86,07]	100,0 [NE; NE]	[16]
		18 mies.	100,0 [NE; NE]	78,0 [51,48; 91,14]	62,5 [22,93; 86,07]	100,0 [NE; NE]	[16]
		24 mies.	74,6 [39,76; 91,10]	78,0 [51,48; 91,14]	NE [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	[16]
		30 mies.	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	[16]
Ocena niezależnej komisji z zastosowaniem CT							
DOR	04.05.2022	████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
Ocena badacza z zastosowaniem PET i/lub CT							
DOR	04.05.2022	████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		████	██████████	██████████	██████████	██████████	██

Punkt końcowy	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	Podtyp MZL				Ref.
			MALT	NMZL	SMZL	Nieznany	
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
		██████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		██████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		██████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
		██████	██████████	██████████	██████████	██████████	██

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

a) Wartości estymowane.

D.1.3. Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 63.

Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z podtypami klinicznymi MZL leczonych ZAN w ramach badania MAGNOLIA

Punkt końcowy	Cut-off (mOB)	Podtyp MZL								Ref.
		MALT		NMZL		SMZL		Nieznany		
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
OS	04.05.2022 (28,04 mies.)	25	NE [NE; NE]	25	NE [NE; NE]	12	NE [NE; NE]	4	NE [3,58; NE]	[16]

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).

Tabela 64.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z MZL i podtypami klinicznymi leczonych ZAN w ramach badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

Punkt końcowy	Cut-off	Czas od rozpoczęcia terapii	Podtyp MZL				Ref.
			MALT	NMZL	SMZL	Nieznany	
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
OS	04.05.2022	3 mies.	95,8 [73,92; 99,40]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	[16]
		6 mies.	95,8 [73,92; 99,40]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	75,0 [12,79; 96,05]	[16]
		9 mies.	95,8 [73,92; 99,40]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	75,0 [12,79; 96,05]	[16]
		12 mies.	95,8 [73,92; 99,40]	96,0 [74,84; 99,43]	100,0 [NE; NE]	75,0 [12,79; 96,05]	[16]
		15 mies.	95,8 [73,92; 99,40]	96,0 [74,84; 99,43]	91,7 [53,90; 98,78]	75,0 [12,79; 96,05]	[16]
		18 mies.	91,7 [70,61; 97,85]	84,0 [62,81; 93,67]	91,7 [53,90; 98,78]	75,0 [12,79; 96,05]	[16]
		24 mies.	91,7 [70,61; 97,85]	80,0 [58,44; 91,15]	91,7 [53,90; 98,78]	75,0 [12,79; 96,05]	[16]
		30 mies.	77,9 [54,73; 90,19]	80,0 [58,44; 91,15]	91,7 [53,90; 98,78]	75,0 [12,79; 96,05]	[16]

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*).
a) Wartości estymowane.

D.2. Wyniki zestawienia jakościowego

W wyniku wyszukiwania badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej dla komparatora znaleziono 6 badań eksperymentalnych oraz 3 badania rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak zauważyć, że badania te charakteryzują się bardzo dużą heterogenicznością i znacznie różnią się od badań dla interwencji, co opisane zostało w analizie homogeniczności (Rozdz. 5.3).

Pomimo istnienia różnic w obszarze charakterystyk pacjentów badań dla interwencji i zidentyfikowanych badań dla komparatorów zdecydowano o przeprowadzeniu porównania o charakterze jakościowym. Biorąc jednak pod uwagę dużą heterogeniczność badań, a także naturę naiwnego zestawienia jakościowego wyników cechującego się ograniczoną wiarygodnością, wyniki porównania należy interpretować z dużą ostrożnością.

D.2.1. Zestawienie na podstawie badań eksperymentalnych

Mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych ZAN nie została osiągnięta natomiast wśród pacjentów leczonych pozostałymi terapiami w ramach badań klinicznych nie przekroczyła 28 mies. Wyjątkiem pod tym względem jest terapia z wykorzystaniem RTX+BEND/R-CHOP, w przypadku której w badaniu SELENE odnotowano medianę PFS przekraczającą 90 mies. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu tym pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL stanowili jedynie niewielką podgrupę pacjentów (28 chorych spośród 201 włączonych do badania), dla której nie ma dostępnej odrębnej charakterystyki wyjściowej. W związku z tym niejasny pozostaje dopasowania charakterystyk pacjentów pomiędzy ZAN a RTX+BEND/R-CHOP (Tabela 66). Estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 24. mies. od rozpoczęcia terapii był wyższy wśród pacjentów leczonych ZAN (58–71%) w porównaniu z innymi terapiami, tj. 27–60% dla RTX w monoterapii (Tabela 65), 45–52% dla RTX w skojarzeniu z chemio- lub immunoterapią (Tabela 66), 44–55% dla innych BTKi (Tabela 67) w zależności od sposobu oceny (IRC lub ocena badacza).

Stosowanie terapii ZAN przyczyniło się do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u 71% pacjentów. Dla porównania stosowanie RTX w monoterapii powodowało uzyskanie ORR u 41–44% chorych (Tabela 65), terapii opartych na RTX w skojarzeniu z chemio- lub immunoterapią u 59–82% pacjentów (Tabela 66), IBR u 58% chorych, a ACA u 53% pacjentów (Tabela 67). Uzyskiwana odpowiedź na leczenie ZAN była długotrwała, mediana DOR nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych badań dla ZAN. W przypadku stosowania pozostałych terapii w ramach badań klinicznych mediana DOR zasadniczo nie przekraczała 28 mies., przy czym najdłuższą odnotowano w przypadku terapii RTX+BEND/R-CHOP i wynosiła ona 89 mies.

Mediana przeżycia całkowitego dla ZAN nie została osiągnięta, natomiast w 24. mies. od rozpoczęcia terapii ZAN estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 84–86%. Dla porównania, estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w tym samym czasie było nieznacznie wyższe u pacjentów leczonych RTX w monoterapii (91–94%, Tabela 65) i porównywalne z pozostałymi terapiami (RTX w skojarzeniu z LEN 82%, IBR 79%, a ACA 86%; Tabela 66, Tabela 67).

U wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów leczonych ZAN, jak i pozostałymi terapiami stosowanymi w ramach badań klinicznych wystąpiło co najmniej jedno TEAE. Istotne różnice w zakresie częstości raportowanych TEAE ≥ 3 stopnia obserwowano dla porównania ZAN względem RTX w skojarzeniu z chemio- lub immunoterapią (50% vs 76-96%) oraz dla porównania ZAN względem IBR (50% vs 71%). W przypadku pozostałych porównań, w tym z RTX i ACA w monoterapii odsetki zdarzeń były porównywalne. SAE wystąpiły u 44% pacjentów leczonych ZAN, natomiast wśród pacjentów leczonych innymi analizowanymi terapiami wystąpiły u 16–64% chorych. Analiza porównawcza częstości występowania poszczególnych TEAE wskazała, że ZAN w porównaniu do monoterapii RTX cechował się mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii (11% vs 25%), a w przypadku porównania z RTX w terapii skojarzonej z LEN – niższym ryzykiem neutropenii (11% vs 55%), w tym stopnia ≥ 3 (15% vs 43%), zaparc (17% vs 33%) i zmęczenia (11% vs 35%). W porównaniu z chemioimmunoterapią, ZAN cechował się niższym odsetkiem zdarzeń, takich jak: biegunka (25% vs 50%), ból stawów (8% vs 32%), kaszel (8% vs 25%), neutropenia (11% vs 36%), w tym stopnia ≥ 3 (15% vs 43%), nudności (13% vs 57%), zaparcie (17% vs 39%) i zmęczenie (11% vs 57%). W odniesieniu do alternatywnych inhibitorów BTK, stosowanie ZAN wiązało się z rzadszym występowaniem biegunek (25% vs 48%), nudności (13% vs 32%) i zmęczenia (11% vs 46%) w porównaniu do IBR oraz kaszlu (8% vs 19%), nudności (13% vs 28%) i zmęczenia (11% vs 28%) w porównaniu do ACA.

Spośród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI) w grupie pacjentów leczonych ZAN częściej niż u chorych leczonych pozostałymi terapiami raportowano krwotoki (42% dla ZAN w porównaniu z 16% dla RTX w monoterapii, 5% dla RTX+LEN,), a także zakażenia stopnia ≥ 3 stopnia dla porównania z ACA (52% vs 35%). Z kolei w grupie ZAN w porównaniu do monoterapii RTX rzadziej odnotowywano zakażenia (52% vs 63%), a w porównaniu do RTX+LEN obserwowano niższe odsetki chorych doświadczających opisywanej już wczesnej neutropenii (17% vs 55%). Pozostałe zdarzenia występowały z zasadniczo porównywalną częstością (Tabela 65, Tabela 66, Tabela 67).

Tabela 65.
Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie z rytuksymabem w monoterapii

Punkt końcowy	Ocena	ZAN				RTX w monoterapii	
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Analiza zbiorcza		AUGMENT ^a (mOB = 28,93 mies., n = 32)	CHRONOS-3 (mOB = 19,2 mies., n = 29)
				mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.		
Przeżycie wolne od progresji (PFS)							
Mediana PFS w mies. [95% CI]	IRC	NE [27,56; NE]	NE [20,3; NE]	-	-	25,2 [11,1; NE]	11,5 [5,6; 16,3]
	OBa	NE [16,5; NE]	-	-	-	22,1 [8,7; NE]	-
12-mies. PFS, % [95% CI]		82,7 [70,96; 90,05]	84,0 [57,9; 94,6]	-	-	68,3 [49,0; 81,5]	46,0 [NE; NE]*
24-mies. PFS, % [95% CI]	IRC	70,9 [57,20; 80,95]	72,0 [45,0; 87,4]	-	-	60,0 [40,0; 75,3]	26,7 [NE; NE]*
30-mies. PFS, % [95% CI]		NE [NE; NE]	72,0 [45,0; 87,4]	-	-	-	26,7 [NE; NE]*
12-mies. PFS, % [95% CI]	OBa	70,5 [57,77; 80,09]	-	-	-	65,3 [46,1; 79,1]	-
24-mies. PFS, % [95% CI]		57,9 [44,83; 68,86]	-	-	-	39,2 [21,6; 56,4]	-
Odpowiedź na leczenie							
ORR, n/N (%)		45/66 (68)	16/20 (80)	61/86 (71)*	61/86 (71)*	14/32 (44) ^b	12/29 (41)
CR, n/N (%)		17/66 (26)	4/20 (20)	21/86 (24)*	21/86 (24)*	4/32 (13) ^b	3/29 (10)
PR, n/N (%)		28/66 (42)	12/20 (60)	40/86 (47)*	40/86 (47)*	10/32 (31) ^b	9/29 (31)
SDi, n/N (%)		13/66 (20)	2/20 (10)	15/86 (17)*	15/86 (17)*	11/32 (34) ^b	10/29 (34)
PD, n/N (%)	IRC	6/66 (9) ^c	1/20 (5)	7/86 (8)*	7/86 (8)*	4/32 (13) ^b	4/29 (14)
Mediana DOR w mies. [95% CI]		NE [25,00; NE]	NE [8,4; NE]	-	-	NE [8,4; NE]	9,3 [7,4; NE] ^{d, e}
12-mies. DOR, % [95% CI]		93,3 [80,74; 97,80]	71,6 [40,3; 88,4]	-	-	77,0 [NE; NE]*	-
24-mies. DOR, % [95% CI]		72,9 [54,42; 84,90]	71,6 [40,3; 88,4]	-	-	51,1 [NE; NE]*	-
30-mies. DOR, % [95% CI]		NE [NE; NE]	71,6 [40,3; 88,4]	-	-	51,1 [NE; NE]*	-
Przeżycie całkowite (OS)							
Mediana OS w mies. [95% CI]		NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	-	-	NE [NE; NE]	NE [36,4; NE] ^{#d}
12-mies. OS, % [95% CI]	-	95,4 [86,30; 98,48]	100,0 [NE; NE]	-	-	96,9 [79,8; 99,6]	-
24-mies. OS, % [95% CI]		85,9 [74,69; 92,42]	83,9 [57,9; 94,5]	-	-	93,6 [76,9; 98,4]	90,7 [78,2; 100,0] ^d

Punkt końcowy	Ocena	ZAN				RTX w monoterapii	
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Analiza zbiorcza		AUGMENT ^a (mOB = 28,93 mies., n = 32)	CHRONOS-3 (mOB = 19,2 mies., n = 29)
				mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.		
36-mies. OS, % [95% CI]		NE [NE; NE]	83,9 [57,9; 94,5]	-		93,6 [NE; NE]*	-
Bezpieczeństwo							
TEAE ogółem, n/N (%)		68/68 (100)	20/20 (100)	85/88 (97)	88/88 (100)*	32/32 (100)	25/29 (86) ^d
TEAE ≥3. stopnia		33/68 (49)	11/20 (55)	38/88 (43)	44/88 (50)*	11/32 (34) ^f	14/29 (48) ^{d, g}
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii		5/68 (7)	1/20 (5)	5/88 (6)	6/88 (7)*	2/32 (6)	3/29 (10) ^d
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	-	0/68 (0)	2/20 (10) ^h	2/88 (2) ^h	2/88 (2) ^h	2/32 (6)	-
SAE ogółem		30/68 (44)	9/20 (45)*	35/88 (40)	39/88 (44)*	6/32 (19)	8/29 (28) ^d
SAE zw. z leczeniem		7/68 (10)	-	-	-	3/32 (9)	3/29 (10) ^d
AE prowadzące do zgonu		5/68 (7)	0/20 (0)	4/88 (5)	5/88 (6)*	1/32 (3)	-
TEAE bez względu na stopień nasilenia							
Biegunka		15/68 (22)	7/20 (35)	22/88 (25)	22/88 (25)*	8/32 (25)	-
Ból stawów		10/68 (15)	-	7/88 (8)	-	3/32 (9)	-
Gorączka		10/68 (15)	5/20 (25)	14/88 (16)	15/88 (17)*	6/32 (19)	-
Kaszel		-	3/20 (15)	7/88 (8)	-	5/32 (16)	-
Neutropenia		-	6/20 (30)	10/88 (11)	-	8/32 (25)	-
Nudności	-	-	4/20 (20)	11/88 (13)	-	5/32 (16)	-
Wysypka		-	7/20 (35)	9/88 (10)	-	2/32 (6)	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych		9/68 (13)	6/20 (30)	14/88 (16)	15/88 (17)*	4/32 (13)	-
Zaparcie		12/68 (18)	3/20 (15)*	13/88 (15)	15/88 (17)*	7/32 (22)	-
Zmęczenie		-	4/20 (20)	10/88 (11)	-	4/32 (13)	-
TEAE ≥3. stopnia							
Neutropenia	-	6/68 (9)	4/20 (20)	8/88 (9)	10/68 (15%)*	5/32 (16)	-

Punkt końcowy	Ocena	ZAN				RTX w monoterapii	
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Analiza zbiorcza		AUGMENT ^a (mOB = 28,93 mies., n = 32)	CHRONOS-3 (mOB = 19,2 mies., n = 29)
				mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.		
AESI bez względu na stopień nasilenia							
Zakażenia		31/68 (46) ⁱ	15/20 (75)	46/88 (52)	-	20/32 (63)	-
Krwotok		25/68 (37) ⁱ	12/20 (60)	37/88 (42)	-	5/32 (16)	-
Neutropenia		9/68 (13) ^j	6/20 (30)	15/88 (17)	-	8/32 (25)	-
Trombocytopenia		10/68 (15) ⁱ	3/20 (15)	13/88 (15)	-	4/32 (13)	-
AESI ≥3. stopnia							
Zakażenia		11/68 (16) ⁱ	4/20 (20)	15/88 (17)	-	5/32 (16)	-
Neutropenia		7/68 (10) ⁱ	4/20 (20)	11/88 (13)	-	5 (16)	-

*Obliczenia własne na podstawie wyników pochodzących z obu badań, tj. BGB-3111-AU-003 dla mOB 30,54 mies. i MAGNOLIA o odpowiedniej długości okresu obserwacji.

Kolorem czerwonym oznaczono różnice w odsetkach pacjentów o >10% pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu (MAGNOLIA lub analiza zbiorcza MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) i komparatora, świadczące o gorszym wyniku w grupie komparatora.

Kolorem zielonym oznaczono różnice w odsetkach pacjentów o >10% pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu (MAGNOLIA lub analiza zbiorcza MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) i komparatora, świadczące o lepszym wyniku w grupie komparatora.

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); IRC – ocena niezależnej komisji (*independent review committee*); OBa – ocena badacza; *dane szcztane z krzywej Kaplana-Meiera przy użyciu programu CurveSnap; kolorem żółtym oznaczono dane poufne. Przedstawiono wybrane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa, które występowały u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

b) Wynik wg kryteriów Cheson 2007 (dostępne również dane wg Cheson 1999).

c) Raportowano chorobę progresywną lub nawrotową.

d) Dane pochodzą z raportu EMA 2021.

e) Wartość NE niemożliwa do oszacowania ze względu na dane cenzurowane.

f) Odsetek obliczony jako suma pacjentów z przynajmniej jednym TEAE 3–4. stopnia i pacjentów z przynajmniej jednym TEAE 5. stopnia (n=1, brak informacji nt. wystąpienia TEAE 3–4. stopnia u pacjenta).

g) Odsetek obliczony jako suma pacjentów z TEAE 3. (n=11), 4. (n=3), i 5. (n=0) stopnia (brak informacji nt. możliwości wystąpienia u tego samego pacjenta TEAE innego stopnia).

h) Redukcja dawki z powodu AE (n=1) oraz decyzji badacza (n=1).

i) Dane dotyczące badania MAGNOLIA podano dla mOB:15,7 mies.

Tabela 66.
Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie z rytuksymabem w skojarzeniu z chemio- lub immunoterapią

Punkt końcowy	Ocena	ZAN		RTX w skojarzeniu z chemioterapią lub immunoterapią					
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Analiza zbiorcza		RTX+LEN		RTX+BEND / R-CHOP	
				mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.	AUGMENT ^a (mOB = 25,23 mies., n = 31)	MAGNIFY ^a (mOB = bd, cut- off = 1.05.2017 r., n = 39)	Analiza zbiorcza ^a (mOB = bd; cut-off = 22.06.2018 r. (AUGMENT), 01.05.2017 r. (MAGNIFY); n = 70)	SELENE (mOB = 84 mies., n = 28)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)									
Mediana PFS w mies. [95% CI]	IRC	NE [27,56; NE]	NE [20,3; NE]	-	24,9 [16,7; NE]	-	-	-	-
	OBa	NE [16,5; NE]	-	-	19,2 [16,0; NE]	-	-	-	91,6 [9,23; NE]
12-mies. PFS, % [95% CI]	IRC	82,7 [70,96; 90,05]	84,0 [57,9; 94,6]	-	84,8 [64,3; 94,0]	-	-	-	-
24-mies. PFS, % [95% CI]	IRC	70,9 [57,20; 80,95]	72,0 [45,0; 87,4]	-	51,7 [29,1; 70,2]	-	-	-	-
12-mies. PFS, % [95% CI]	OBa	70,5 [57,77; 80,09]	-	-	75,4 [55,2; 87,5]	69,8 [49,5; 83,2]	76,8 [63,1; 85,9]	-	-
24-mies. PFS, % [95% CI]	OBa	57,9 [44,83; 68,86]	-	-	45,5 [26,4; 62,8]	-	-	-	-
Odpowiedź na leczenie									
ORR, n/N (%)	IRC	45/66 (68)	16/20 (80)	61/88 (71)*	61/88 (71)*	20/31 (65)	-	43/70 (61)	-
	OBa	50/66 (76)	-	-	-	-	23/39 (59)	-	23/28 (82)
CR, n/N (%)	IRC	17/66 (26)	4/20 (20)	21/88 (24)*	21/88 (24)*	9/31 (29)	-	27/70 (39)	-
	OBa	19/66 (29)	-	-	-	-	17/39 (44)	-	17/28 (61)
PR, n/N (%)	IRC	28/66 (42)	12/20 (60)	40/88 (47)*	40/88 (47)*	11/31 (35)	-	-	-
	OBa	31/66 (47)	-	-	-	-	-	-	6/28 (21)
SDi, n/N (%)	IRC	13/66 (20)	2/20 (10)	15/88 (17)*	15/88 (17)*	6/31 (19)	-	-	-
	OBa	10/66 (15)	-	-	-	-	-	-	3/28 (11)
PD, n/N (%)	IRC	6/66 (9) ^b	1/20 (5)	7/88 (8)*	7/88 (8)*	0/31 (0)	-	-	-
	OBa	5/66 (8) ^b	-	-	-	-	-	-	1/28 (4)

Punkt końcowy	Ocena	ZAN		RTX w skojarzeniu z chemioterapią lub immunoterapią					
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Analiza zbiorcza		RTX+LEN		RTX+BEND / R-CHOP	
				mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.	AUGMENT ^a (mOB = 25,23 mies., n = 31)	MAGNIFY ^a (mOB = bd, cut- off = 1.05.2017 r., n = 39)	Analiza zbiorcza ^a (mOB = bd; cut-off = 22.06.2018 r. (AUGMENT), 01.05.2017 r. (MAGNIFY); n = 70)	SELENE (mOB = 84 mies., n = 28)
Mediana TTR w mies. [95% CI]	OBa	2,79 (1,7–16,6)*	-	-	-	-	2,8 (2,4–11,1)*	-	-
Mediana DOR w mies. [95% CI]	IRC	NE [25,00; NE]	NE [8,4; NE]	-	-	17,4 [13,2; NE]	-	22,1 [15,9; NE]	-
	OBa	NE [22,1; NE]	-	-	-	-	NE [7,1; NE]	-	89,17 [42,48; NE] ^c
12-mies. DOR, % [95% CI]		93,3 [80,74; 97,80]	79,5 [48,6; 93,0]	-	-	79,0 [NE; NE]*	-	-	-
24-mies. DOR, % [95% CI]	IRC	72,9 [54,42; 84,90]	71,6 [40,3; 88,4]	-	-	34,2 [NE; NE]*	-	-	-
30-mies. DOR, % [95% CI]		NE [NE; NE]	71,6 [40,3; 88,4]	-	-	34,2 [NE; NE]*	-	-	-
12-mies. DOR, % [95% CI]	OBa	79,8 [65,7; 88,6]	-	-	-	-	76,7 [49,2; 90,6]	-	-
24-mies. DOR, % [95% CI]		60,8 [44,8; 73,6]	-	-	-	-	76,7 [49,2; 90,6]	-	-
Przeżycie całkowite									
Mediana OS w mies. [95% CI]	-	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	-	-	NE [NE; NE]	-	-	NE [75,86; NE] ^c
12-mies. OS, % [95% CI]	-	95,4 [86,30; 98,48]	100,0 [NE; NE]	-	-	93,5 [76,6; 98,3]	-	-	-
24-mies. OS, % [95% CI]	-	85,9 [74,69; 92,42]	83,9 [57,9; 94,5]	-	-	81,8 [61,3; 92,1]	-	-	-
36-mies. OS, % [95% CI]	-	NE [NE; NE]	83,9 [57,9; 94,5]	-	-	81,8 [NE; NE]*	-	-	-
Bezpieczeństwo									
TEAE ogółem, n/N (%)	-	68/68 (100)	20/20 (100)	85/88 (97)	88/88 (100)*	30/30 (100)	45/45 (100)	75/75 (100)	28/28 (100)
TEAE ≥3. stopnia	-	33/68 (49)	11/20 (55)	38/88 (43)	44/88 (50)*	24/30 (80) ^d	34/45 (76)	58/75 (77)	27/28 (96)

Punkt końcowy	Ocena	ZAN		RTX w skojarzeniu z chemioterapią lub immunoterapią					
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Analiza zbiorcza		RTX+LEN		RTX+BEND / R-CHOP	
				mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.	AUGMENT ^a (mOB = 25,23 mies., n = 31)	MAGNIFY ^a (mOB = bd, cut- off = 1.05.2017 r., n = 39)	Analiza zbiorcza ^a (mOB = bd; cut-off = 22.06.2018 r. (AUGMENT), 01.05.2017 r. (MAGNIFY); n = 70)	SELENE (mOB = 84 mies., n = 28)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	-	5/68 (7)	1/20 (5)	5/88 (6)	6/88 (7)*	5/30 (17)	11/45 (24)	16/75 (21)	7/28 (25)
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	-	0/68 (0)	2/20 (10) ^e	2/88 (2) ^e	2/88 (2)* ^e	6/30 (20)	22/45 (49)	28/75 (37)	3/28 (11)
SAE ogółem	-	30/68 (44)	9/20 (45)*	35/88 (40)	39/88 (44)*	11/30 (37)	15/45 (33)	26/75 (35)	18/28 (64)
SAE zw. z leczeniem	-	7/68 (10)	-	-	-	7/30 (23)	7/45 (16)	14/75 (19)	8/28 (29)
AE prowadzące do zgonu	-	5/68 (7)	0/20 (0)	4/88 (5)	5/88 (6)*	0/30 (0)	1/45 (2)	1/75 (1)	2/28 (7)
TEAE bez względu na stopień nasilenia									
Biegunka	-	15/68 (22)	7/20 (35)	22/88 (25)	22/88 (25)*	10/30 (33)	14/45 (31)	24/75 (32)	14/28 (50)
Ból stawów	-	10/68 (15)	-	7/88 (8)	-	4/30 (13)	5/45 (11)	9/75 (12)	9/28 (32)
Gorączka	-	10/68 (15)	5/20 (25)	14/88 (16)	15/88 (17)*	9/30 (30)	5/45 (11)	14/75 (19)	7/28 (25)
Kaszel	-	-	3/20 (15)	7/88 (8)	-	8/30 (27)	6/45 (13)	14/75 (19)	7/28 (25)
Neutropenia	-	-	6/20 (30)	10/88 (11)	-	17/30 (57)	24/45 (53)	41/75 (55)	10/28 (36)
Nudności	-	-	4/20 (20)	11/88 (13)	-	4/30 (13)	8/45 (18)	12/75 (16)	16/28 (57)
Wysypka	-	-	7/20 (35)	9/88 (10)	-	2/30 (7)	9/45 (20)	11/75 (15)	2/28 (7)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	-	9/68 (13)	6/20 (30)	14/88 (16)	15/88 (17)*	8/30 (27)	5/45 (11)	13/75 (17)	7/28 (25)
Zaparcie	-	12/68 (18)	3/20 (15)*	13/88 (15)	15/88 (17)*	14/30 (47)	11/45 (24)	25/75 (33)	11/28 (39)
Zmęczenie	-	-	4/20 (20)	10/88 (11)	-	6/30 (20)	20/45 (44)	26/75 (35)	16/28 (57)

Punkt końcowy	Ocena	ZAN		RTX w skojarzeniu z chemioterapią lub immunoterapią					
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Analiza zbiorcza		RTX+LEN		RTX+BEND / R-CHOP	
				mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.	AUGMENT ^a (mOB = 25,23 mies., n = 31)	MAGNIFY ^a (mOB = bd, cut- off = 1.05.2017 r., n = 39)	Analiza zbiorcza ^a (mOB = bd; cut-off = 22.06.2018 r. (AUGMENT), 01.05.2017 r. (MAGNIFY); n = 70)	SELENE (mOB = 84 mies., n = 28)
TEAE ≥3. stopnia									
Anemia	-	-	3/20 (15)	5/88 (6)	-	2/30 (7)	3/45 (7)	5/75 (7)	-
Neutropenia	-	6/68 (9)	4/20 (20)	8/88 (9)	10/68 (15%)*	14/30 (47)	18/45 (40)	32/75 (43)	-
Trombocytopenia	-	-	2/20 (10)	3/88 (3)	-	2/30 (7)	8/45 (18)	10/75 (13)	-
AESI bez względu na stopień nasilenia									
Zakażenia	-	31/68 (46) ^f	15/20 (75)	46/88 (52)	-	18/30 (60)	19/45 (42)	37/75 (49)	-
Krwotok	-	25/68 (37) ^f	12/20 (60)	37/88 (42)	-	2/30 (7)	2/45 (4)	4/75 (5)	-
Neutropenia	-	9/68 (13) ^f	6/20 (30)	15/88 (17)	-	17/30 (57)	24/45 (53)	41/75 (55)	-
Trombocytopenia	-	10/68 (15) ^f	3/20 (15)	13/88 (15)	-	3/30 (10)	11/45 (24)	14/75 (19)	-
AESI ≥3. stopnia									
Neutropenia	-	7/68 (10) ^f	4/20 (20)	11/88 (13)	-	14/30 (47)	-	-	-

*Obliczenia własne na podstawie wyników pochodzących z obu badań, tj. BGB-3111-AU-003 dla mOB 30,54 mies. i MAGNOLIA o odpowiedniej długości okresu obserwacji.

Kolorem czerwonym oznaczono różnice w odsetkach pacjentów o >10% pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu (MAGNOLIA lub analiza zbiorcza MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) i komparatora, świadczące o gorszym wyniku w grupie komparatora.

Kolorem zielonym oznaczono różnice w odsetkach pacjentów o >10% pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu (MAGNOLIA lub analiza zbiorcza MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) i komparatora, świadczące o lepszym wyniku w grupie komparatora.

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); IRC – ocena niezależnej komisji (*independent review committee*); OBa – ocena badacza; *dane szcztane z krzywej Kaplana-Meiera przy użyciu programu CurveSnap; ‡ mediana (zakres); kolorem żółtym oznaczono dane poufne. Przedstawiono wybrane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa, które występowały u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

b) Raportowano chorobę progresywną lub nawrotową.

c) Dane pochodzą ze strony clinicaltrials.gov (NCT01974440).

d) Odsetek obliczony jako suma pacjentów z przynajmniej jednym TEAE 3–4. stopnia i pacjentów z przynajmniej jednym TEAE 5. stopnia (n=1, brak informacji nt. wystąpienia TEAE 3–4. stopnia u pacjenta).

e) Redukcja dawki z powodu AE (n=1) oraz decyzji badacza (n=1).

f) Dane dotyczące badania MAGNOLIA podano dla mOB:15,7 mies.

Tabela 67.
Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie z innymi BTKi

Punkt końcowy	Ocena	ZAN		Analiza zbiorcza		IBR	ACA
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.	PCYC-1121 (mOB = 33,1 mies., n = 60)	ACE-LY-003 (mOB = 13,3 mies., n = 40)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)							
Mediana PFS w mies. [95% CI]		NE [16,5; NE]	-	-		15,7 [12,2; 30,4]	27,4 [11,1; NE]
12-mies. PFS, % [95% CI]	OBa	70,5 [57,77; 80,09]	-	-		66,1 [NE; NE]*	67,0 [46,4; 81,1]
24-mies. PFS, % [95% CI]		57,9 [44,83; 68,86]	-	-		44,1 [NE; NE]*	54,9 [NE; NE]*
30-mies. PFS, % [95% CI]		NE [NE; NE]	-	-		39,9 [NE; NE]*	27,3 [NE; NE]*
Odpowiedź na leczenie							
ORR, n/N (%)		50/66 (76)	-	-		35/60 (58)	21/40 (53)
CR, n/N (%)		19/66 (29)	-	-		6/60 (10)	5/40 (13)
PR, n/N (%)		31/66 (47)	-	-		29/60 (48)	16/40 (40)
SDi, n/N (%)		10/66 (15)	-	-		18/60 (30)	19/40 (48)
PD, n/N (%)	OBa	5/66 (8) ^a	-	-		3/60 (5)	-
Mediana TTR w mies. [95% CI]		2,79 (1,7–16,6) [‡]	-	-		-	2,9 [2,5; 22,0] ^b
Mediana TTCR w mies. [95% CI]		5,45 (2,6–27,1) [‡]	-	-		-	3,0 [2,5; 22,0] ^c
Mediana DOR w mies. [95% CI]		NE [22,1; NE]	-	-		27,6 [12,1; NE]	NE [8,4; NE]
12-mies. DOR, % [95% CI]		79,8 [65,7; 88,6]	-	-		-	75,8 [46,2; 90,5]
18-mies. DOR, % [95% CI]		71,6 [56,8; 82,1]	-	-		-	75,8 [NE; NE]*
Przeżycie całkowite (OS)							
Mediana OS w mies. [95% CI]	-	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	-		NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
12-mies. OS, % [95% CI]	-	95,4 [86,30; 98,48]	100,0 [NE; NE]	-		86,2 [NE; NE]*	91,4 [75,6; 97,1]
24-mies. OS, % [95% CI]	-	85,9 [74,69; 92,42]	83,9 [57,9; 94,5]	-		79,2 [NE; NE]*	85,8 [NE; NE]*
36-mies. OS, % [95% CI]	-	NE [NE; NE]	83,9 [57,9; 94,5]	-		67,8 [NE; NE]*	73,5 [NE; NE]*
Bezpieczeństwo							
TEAE ogółem, n/N (%)	-	68/68 (100)	20/20 (100)	85/88 (97)	88/88 (100)*	63/63 (100)	41/43 (95)

Punkt końcowy	Ocena	ZAN				IBR	ACA
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Analiza zbiorcza		PCYC-1121 (mOB = 33,1 mies., n = 60)	ACE-LY-003 (mOB = 13,3 mies., n = 40)
				mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.		
TEAE ≥3. stopnia	-	33/68 (49)	11/20 (55)	38/88 (43)	44/88 (50)*	45/63 (71)	17/43 (40)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	-	5/68 (7)	1/20 (5)	5/88 (6)	6/88 (7)*	11/63 (17) ^d	3/43 (7)
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	-	0/68 (0)	2/20 (10) ^e	2/88 (2) ^e	2/88 (2)* ^e	-	2/43 (5)
SAE ogółem	-	30/68 (44)	9/20 (45)*	35/88 (40)	39/88 (44)*	29/63 (46)	7/43 (16)
AE prowadzące do zgonu	-	5/68 (7)	0/20 (0)	4/88 (5)	5/88 (6)*	3/63 (5)	1/43 (2)
TEAE bez względu na stopień nasilenia							
Biegunka	-	15/68 (22)	7/20 (35)	22/88 (25)	22/88 (25)*	30/63 (48)	11/43 (26)
Ból stawów	-	10/68 (15)	-	7/88 (8)	-	-	6/43 (14)
Kaszel	-	-	3/20 (15)	7/88 (8)	-	-	8/43 (19)
Neutropenia	-	-	6/20 (30)	10/88 (11)	-	-	6/43 (14) ^f
Nudności	-	-	4/20 (20)	11/88 (13)	-	20/63 (32)	12/43 (28)
Słuczenie	-	-	7/20 (35)	21/88 (24)	-	-	6/43 (14)
Wysypka	-	-	7/20 (35)	9/88 (10)	-	-	5/43 (12)
Zaparcie	-	12/68 (18)	3/20 (15)*	13/88 (15)	15/88 (17)*	-	7/43 (16)
Zmęczenie	-	-	4/20 (20)	10/88 (11)	-	29/63 (46)	12/43 (28)
TEAE ≥3. stopnia							
Anemia	-	-	3/20 (15)	5/88 (6)	-	10/63 (16)	3/43 (7)
Neutropenia	-	6/68 (9)	4/20 (20)	8/88 (9)	10/68 (15%)*	-	6/43 (14) ^f
Trombocytopenia	-	-	2/20 (10)	3/88 (3)	-	-	2/43 (5)
AESI bez względu na stopień nasilenia							
Anemia	-	4/68 (6) ^g	3/20 (15)	7/88 (8)	-	-	6/43 (14)
Zakażenia	-	31/68 (46) ^g	15/20 (75)	46/88 (52)	-	-	15/43 (35)
Krwotok	-	25/68 (37) ^g	12/20 (60)	37/88 (42)	-	-	10/43 (23)
Neutropenia	-	9/68 (13) ^g	6/20 (30)	15/88 (17)	-	-	6/43 (14)
Trombocytopenia	-	10/68 (15) ^g	3/20 (15)	13/88 (15)	-	-	5/43 (12)

Punkt końcowy	Ocena	ZAN		Analiza zbiorcza		IBR	ACA
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	mOB _{MAGNOLIA} 15,7 mies.	mOB _{MAGNOLIA} 28,04 mies.	PCYC-1121 (mOB = 33,1 mies., n = 60)	ACE-LY-003 (mOB =13,3 mies., n = 40)
		Wtórne nowotwory	-	5/68 (7) ^g	3/20 (15)	8/88 (9)	-
AESI ≥3. stopnia							
Anemia	-	2/68 (3) ^g	3/20 (15)	5/88 (6)	-	3/43 (7)	
Zakażenia	-	11/68 (16) ^g	4/20 (20)	15/88 (17)	-	3/43 (7)	
Neutropenia	-	7/68 (10) ^g	4/20 (20)	11/88 (13)	-	6/43 (14)	

Obliczenia własne na podstawie wyników pochodzących z obu badań, tj. BGB-3111-AU-003 dla mOB 30,54 mies. i MAGNOLIA o odpowiedniej długości okresu obserwacji.

Kolorem czerwonym oznaczono różnice w odsetkach pacjentów o >10% pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu (MAGNOLIA lub analiza zbiorcza MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) i komparatora, świadczące o gorszym wyniku w grupie komparatora.

Kolorem zielonym oznaczono różnice w odsetkach pacjentów o >10% pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu (MAGNOLIA lub analiza zbiorcza MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) i komparatora, świadczące o lepszym wyniku w grupie komparatora.

NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); IRC – ocena niezależnej komisji (*independent review committee*); OBa – ocena badacza; *dane sczytane z krzywej Kaplana-Meiera / wykresu przy użyciu programu CurveSnap; ‡ mediana (zakres); kolorem żółtym oznaczono dane poufne. Przedstawiono wybrane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa, które występowały u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu.

NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*); IRC – ocena niezależnej komisji (*independent review committee*); OBa – ocena badacza; *dane sczytane z krzywej Kaplana-Meiera / wykresu przy użyciu programu CurveSnap; ‡ mediana (zakres); kolorem żółtym oznaczono dane poufne. Przedstawiono wybrane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa, które występowały u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu.

a) Raportowano chorobę progresywną lub nawrotową.

b) W badaniu punkt końcowy nazwany jako czas do uzyskania początkowej odpowiedzi (*time to initial response*).

c) W badaniu punkt końcowy nazwany jako czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi (*time to best response*).

d) Wartość dla 1-4. stopnia TEAE.

e) Redukcja dawki z powodu AE (n=1) oraz decyzji badacza (n=1).

f) Obejmuje terminy: neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilów.

g) Dane dotyczące badania MAGNOLIA podano dla mOB:15,7 mies.

D.2.2. Zestawienie na bazie badań z rzeczywistej praktyki klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prócz badania [REDACTED] do analizy klinicznej włączono badanie Lèvy 2022 obejmujące populację pacjentów leczonych schematami opartymi na RTX. W badaniu tym 100% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, jednak wynik ten należy traktować z dużą ostrożnością m.in. z uwagi na niewielką liczbę pacjentów z badania, a także ze względu na odmienną definicję odpowiedzi na leczenie w porównaniu z tą z badań dla ZAN (Aneks E).

Z kolei wyniki badania Epperla 2022 dotyczą stosowania IBR w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza u pacjentów leczonych ZAN nie została osiągnięta, natomiast wśród pacjentów leczonych IBR w ramach badania RWD wyniosła 29 mies. Stosowanie terapii ZAN przyczyniło się do uzyskania ORR w ocenie badacza u 76% chorych, natomiast wśród pacjentów leczonych IBR ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 58% chorych. Mediana przeżycia całkowitego dla ZAN nie została osiągnięta, z kolei w przypadku IBR wynosiła 71 mies. Estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu w 36. mies. od rozpoczęcia terapii ZAN były wyższe (84%) w porównaniu z IBR stosowanym w ramach praktyki klinicznej (77%, Tabela 68).

Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa nie było możliwe z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii w badaniach RWD.

Tabela 68.
Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie z badaniami RWD

Punkt końcowy	Ocena	ZAN		RTX+CLB, RTX+BEND		IBR	
		MAGNOLIA (mOB = 28,04 mies., n = 66)	BGB-3111-AU-003 (mOB = 35,24 mies., n = 20)	Lèvy 2022 (mOB = 69,6 mies., n= 15)	Epperla 2022 (mOB = 23,0 mies., n = 119)		
Przeżycie wolne od progresji (PFS)							
Mediana PFS w mies. [95% CI]		NE [16,5; NE]	-			-	29,0 [NE; NE]
12-mies. PFS, % [95% CI]	OBa	70,5 [57,77; 80,09]	-	█	█	-	66,0 [NE; NE]
24-mies. PFS, % [95% CI]		57,9 [44,83; 68,86]	-			-	55,0 [NE; NE]
30-mies. PFS, % [95% CI]		NE [NE; NE]	-			-	48,4 [NE; NE]*
Odpowiedź na leczenie							
ORR, n/N (%)		50/66 (76)	-	█	█	15/15 (100)	69/119 (58)
CR, n/N (%)		19/66 (29)	-			13/15 (87)	20/119 (17)
PR, n/N (%)	OBa	31/66 (47)	-			2/15 (13)	49/119 (41)
SDi, n/N (%)		10/66 (15)	-			-	35/119 (29)
PD, n/N (%)		5/66 (8) ^d	-			-	15/119 (13)
Mediana DOR w mies. [95% CI]		NE [22,1; NE]	-			-	36,8 [25,5; NE]
Czas do następnej linii ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT)							
12-mies. TTNLT, % [95% CI]	-	82,9 [71,2; 90,1]	-	█	█	-	-
36-mies. TTNLT, % [95% CI]	-	NE [NE; NE]	-	█	█	-	-
Przeżycie całkowite (OS)							
Mediana OS w mies. [95% CI]	-	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]			-	71,4 [NE; NE]
12-mies. OS, % [95% CI]	-	95,4 [86,30; 98,48]	100,0 [NE; NE]	█	█	-	87,0 [NE; NE]
24-mies. OS, % [95% CI]	-	85,9 [74,69; 92,42]	83,9 [57,9; 94,5]			-	85,0 [NE; NE]
36-mies. OS, % [95% CI]	-	NE [NE; NE]	83,9 [57,9; 94,5]	█	█	-	76,9 [NE; NE]*

Kolorem czerwonym oznaczono różnice w odsetkach pacjentów o >10% pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu (MAGNOLIA lub analiza zbiorcza MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) i komparatora, świadczące o gorszym wyniku w grupie komparatora.

Kolorem zielonym oznaczono różnice w odsetkach pacjentów o >10% pomiędzy badaniami dla zanubrutynibu (MAGNOLIA lub analiza zbiorcza MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003) i komparatora, świadczące o lepszym wyniku w NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); IRC – ocena niezależnej komisji (*independent review committee*); OBa – ocena badacza; *dane szcztane z krzywej Kaplana-Meiera przy użyciu programu CurveSnap; kolorem żółtym oznaczono dane poufne. Przedstawiono wybrane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa, które występowały u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu.

a) Rytuksymab w monoterapii, rytuksymab+bendamustyna, rytuksymab+cyklofosamid±steryd, schematy R-COP, R-CHOP lub FCR, inne schematy z rytuksymabem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Aneks E. Definicje punktów końcowych

Tabela 77.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
ORR	MAGNOLIA	W ramach I-rzędowego punktu końcowego zdefiniowane jako odsetek pacjentów z CR i PR. Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami Cheson 2014. W ramach eksploracyjnego punktu końcowego zdefiniowane jako CR, CRu i PR. Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami Cheson 2009.
	MAGNIFY	Odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią tj. co najmniej PR (w tym CR, CRu i PR) przed jakąkolwiek terapią stosowaną w ramach przedłużonego okresu leczenia (druga, randomizowana część badania) i przed jakąkolwiek kolejną terapią przeciwcłoniakową. Kryteria zgodne z IWGRC 1999 z modyfikacją umożliwiającą włączenie choroby pozawęzłowej jako choroby mierzalnej.
	BGB-3111-AU-003	Odsetek pacjentów z CR i PR. Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami Cheson 2014.
	ACE-LY-003	
	CHRONOS-3	Odsetek pacjentów z CR, bardzo dobrą PR, PR lub odpowiedzią minimalną (<i>minor response</i>). Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami Cheson 2014.
	AUGMENT	Odsetek pacjentów z CR i PR którzy nie otrzymali jakiegokolwiek innej terapii ukierunkowanej na chłoniak. Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami Cheson 2007.
	PCYC-1121	Odsetek pacjentów z CR i PR. Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami Cheson 2007.
	SELENE	
	Lévy 2022	Odsetek pacjentów z CR, prawdopodobną MRD i chorobą resztkową (rRD, <i>responding residual disease</i>).
	█	█
Epperla 2022		bd
PFS	MAGNOLIA	Czas od rozpoczęcia terapii ZAN do progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
	BGB-3111-AU-003	Czas od podania pierwszej dawki ZAN do progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
	AUGMENT	Czas od momentu randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
	CHRONOS-3	Czas od momentu randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
	SELENE	Czas od daty randomizacji do daty progresji lub nawrotu choroby od całkowitej odpowiedzi na leczenie lub zgonu (w zależności od tego, co zostanie zgłoszone jako pierwsze).
	Epperla 2022	Czas od rozpoczęcia leczenia IBR do nawrotu/progresji chłoniaka lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (do ostatniej oceny klinicznej, jeśli nie stwierdzono progresji lub zgonu).
	ACE-LY-003	Czas od rozpoczęcia leczenia ACL do pierwszej udokumentowanej obiektywnej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
	Lévy 2022	Czas od przyjęcia pierwszej dawki RTX do utrzymywania się lub nawrotu MALT (wynik wskaźnika GELA bez zmian) lub zgonu lub do czasu ostatniej oceny.
	█	█
MAGNIFY		bd
PCYC-1121		bd
DOR	MAGNOLIA	Czas od pierwszej uzyskanej odpowiedzi (PR lub lepszej) do progresji choroby lub zgonu.
	BGB-3111-AU-003	Czas od pierwszej uzyskanej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
OS	AUGMENT	Czas od pierwszej uzyskanej odpowiedzi (PR lub lepszej) do udokumentowanej progresji choroby.
	CHRONOS-3	
	PCYC-1121	Czas od pierwszej uzyskanej odpowiedzi (PR lub CR) do progresji choroby lub zgonu.
	Epperla 2022	
	SELENE	Czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do udokumentowanej progresji (lub nawrotu choroby u pacjentów którzy mieli CR podczas badania) lub zgonu.
	ACE-LY-003	Czas od pierwszego udokumentowania CR lub PR do pierwszego udokumentowania ostatecznej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
	MAGNIFY	bd
	MAGNOLIA	Czas od rozpoczęcia terapii ZAN do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	ACE-LY-003	Czas od podania pierwszej dawki leku do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	Lévy 2022	Czas od rozpoczęcia terapii do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
TTR	BGB-3111-AU-003	Czas od podania pierwszej dawki ZAN do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	AUGMENT	
	CHRONOS-3	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	SELENE	
	Epperla 2022	Czas od rozpoczęcia terapii IBR do zgonu lub ostatniej wizyty kontrolnej.
	PCYC-1121	bd
	■	■
TTF	MAGNOLIA	Czas od rozpoczęcia terapii ZAN do pierwszej uzyskanej odpowiedzi na leczenie (PR lub lepszej).
	BGB-3111-AU-003	Czas od podania pierwszej dawki ZAN do pierwszej uzyskanej odpowiedzi na leczenie.
	MAGNIFY	bd
TTP	CHRONOS-3	Czas od momentu randomizacji do progresji choroby lub zgonu związanego z progresją choroby (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
Czas do następnej linii terapii MZL	MAGNOLIA	Czas od rozpoczęcia terapii ZAN do rozpoczęcia pierwszej następnej terapii MZL.
TTNT	SELENE	Czas do następnego leczenia mierzony od daty randomizacji do daty rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia przeciwcłoniakowego następującego po badanym leczeniu.
■	■	
TTNLT	AUGMENT	Czas od momentu randomizacji do udokumentowanego rozpoczęcia pierwszej następnej terapii ukierunkowanej na chłoniak (w tym chemioterapia, radioterapia, radioimmunoterapia, immunoterapia).
TTNCT	AUGMENT	Czas od momentu randomizacji do udokumentowanego rozpoczęcia pierwszej następnej chemioterapii ukierunkowanej na chłoniak.
RTNLT	AUGMENT	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na następną terapię ukierunkowaną na chłoniak.
PFS 2	AUGMENT	Czas od momentu randomizacji do pierwszej zaobserwowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny po przebyciu kolejnej linii leczenia ukierunkowanej na chłoniak lub rozpoczęcie 3. linii leczenia ukierunkowanej na chłoniak od momentu randomizacji do badania (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
CR	Lévy 2022	Odsetek pacjentów z całkowitą remisją potwierdzoną histologicznie oraz prawdopodobną MDR.
DCR	CHRONOS-3	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą, bardzo dobrą PR, PR, odpowiedzią minimalną (<i>minor response</i>) lub SDi.
DCRR	AUGMENT	Odsetek pacjentów pozostających w CR przez czas ≥ 1 roku.
DoCR	AUGMENT	Czas od pierwszych dowodów wskazujących na uzyskanie CR do udokumentowanej progresji choroby.
	MAGNIFY	bd
EFS	AUGMENT	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, nawrotu, podania nowej terapii ukierunkowanej na chłoniak (chemioterapii, radioterapii lub immunoterapii) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	Lévy 2022	Czas od pierwszego podania RTX do niepowodzenia leczenia, w tym rozpoczęcia kolejnego leczenia, wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do czasu ostatniej oceny.
Czas do transformacji nowotworowej	AUGMENT	Na podstawie dokumentacji histologicznej transformacji nowotworowej zgodnie z oceną badacza.
Jakość życia	MAGNOLIA	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w domenach takich jak: ogólna jakość życia, domena funkcjonalna, domena objawowa oraz dla pojedynczych elementów w skali w zakresie 0–100 punktowanej. Dodatnia zmiana względem wartości wyjściowej dla ogólnej jakości życia i domeny funkcjonalnej oznacza poprawę jakości życia, a dla domeny objawowej i pojedynczych elementów oznacza pogorszenie jakości życia. Oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L w 5 opisowych domenach (mobilność, samoobsługa, zwykłe codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja) oraz przy użyciu skali wzrokowo-analogowej (własna ocena zdrowia).
	AUGMENT	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w domenach takich jak: ogólna jakość życia, domena funkcjonalna, domena objawowa oraz dla pojedynczych elementów w skali w zakresie 0–100 punktowanej. Dodatnia zmiana względem wartości wyjściowej dla ogólnej jakości życia i domeny funkcjonalnej oznacza poprawę jakości życia, a dla domeny objawowej i pojedynczych elementów oznacza pogorszenie jakości życia. Oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L w 5 opisowych domenach (mobilność, samoobsługa, zwykłe codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja) oraz przy użyciu skali wzrokowo-analogowej (własna ocena zdrowia).
	CHRONOS-3	Analizowano czas do pogorszenia lub poprawienia jakości życia zdefiniowanego jako zmiana jakości życia ≥ 3 punkty ocenianej na podstawie kwestionariusza FLymSI-18 w domenach takich jak: objawy fizyczne, objawy emocjonalne, skutki uboczne i samopoczucie funkcjonalne pacjenta. Kwestionariusz składa się z 18 pytań i 5 gotowych odpowiedzi na każde z nich, punktowanych w skali 0–4 w zależności od natężenia objawów. Uzyskanie niższego wyniku wskazuje na lepszą ocenę jakości życia.
	SELENE	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Czas do pogorszenia oceny funkcjonalnej pacjenta na podstawie kwestionariusza FACT-Lym definiowany jako czas od daty randomizacji do pierwszego spadku wyniku kwestionariusza o 5 punktów w stosunku do wartości wyjściowych.
	MAGNOLIA	
	BGB-3111-AU-003	
Bezpieczeństwo	AUGMENT	AE sklasyfikowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> wersja 4.03.
	CHRONOS-3	
	PCYC-1121	
	SELENE	
	Lévy 2022	
ACE-LY-003	AE sklasyfikowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> wersja 5.0.	

bd – brak danych; GELA - system oceny histologicznej *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*.

Aneks F. Formularze wykorzystane w analizie klinicznej

F.1. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 78.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	/8

F.2. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją

Tabela 79.

Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	<input type="text"/>	
Projekt badania		
<input type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	<input type="text"/>	Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/> I ^o punkt końcowy:	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input type="checkbox"/>	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	• Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	• Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/>	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	• Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	• Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	• Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)**DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)**

2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?

2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?

2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?

2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?

2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?

2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?

2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?

3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?

3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?

Ocena ryzyka błędu

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

Ocena ryzyka błędu

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

F.3. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Tabela 80.
Formularz do ekstrakcji danych z badań

Punkt końcowy	Badanie	Cut-off	mOB	N	Parametr	Ref.
---------------	---------	---------	-----	---	----------	------

F.4. Formularz do oceny korzyści klinicznej (ESMO-MCBS)

Tabela 81.
Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-mCBS:H – formularz 3

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies Formularz 3b: dla terapii ocenianych w ramach badań jednoramiennych, we wskazaniach obejmujących choroby sierocze i o wysokich niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych, w sytuacji gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub OS		
Nazwa badania:		
Lek badany:	Wskazanie	
Pierwszy autor:	Rok:	Czasopismo:
Imię oceniającego		
GRADE 3		
PFS >6 mies.		
ORR (PR+CR) ≥60%		
ORR (PR+CR) ≥20% do <60% <u>ORAZ</u> czas trwania odpowiedzi ≥9 mies.		
GRADE 2		
PFS 3–6 mies.		
ORR (PR+CR) ≥40% do <60%		
ORR (PR+CR) ≥20% do <40% <u>ORAZ</u> czas trwania odpowiedzi ≥6 do <9 mies.		
GRADE 1		

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies
Formularz 3b: dla terapii ocenianych w ramach badań jednoramiennych, we wskazaniach obejmujących choroby sieroce i o wysokich niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych, w sytuacji gdy pierwszorzędowym punktem końcowym jest PFS lub OS

PFS 2 do <3 mies.

ORR (PR+CR) ≥20% do <40%

ORR (PR+CR) ≥10% do <20% ORAZ czas trwania odpowiedzi ≥6 mies.

Wstępna ocena korzyści klinicznej

Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*

Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?

Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?

Czy występuje ≥30% toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*

Dodatkowe punkty

Finalna ocena korzyści klinicznej^{a-c}

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływającej na codzienne samopoczucie.

b) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości.

c) Należy dodać 1 punkt za potwierdzające, badanie fazy IV, o odpowiedniej liczebności.