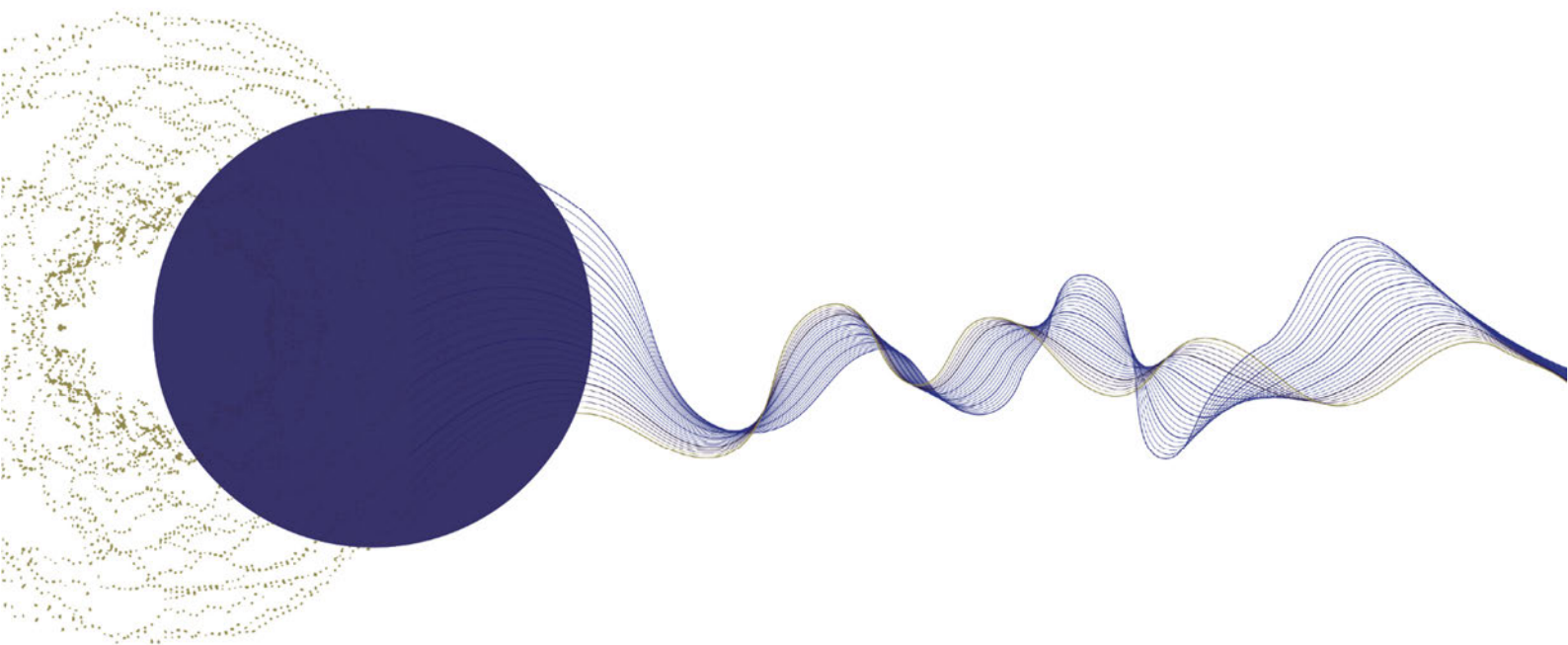




UZUPEŁNIENIE ANALIZ O DANE OPUBLIKOWANE PO DACIE ZŁOŻENIA
WNIOSKU

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®)

KRAKÓW 2025

Spis treści

1.	Analiza problemu decyzyjnego	3
1.1.	Wytyczne NCCN 2025 (v.1.2026) [1].....	3
1.2.	Rekomendacja finansowa [2].....	4
2.	Analiza kliniczna	5
2.1.	Dodatkowe dane do badania SEQUOIA – populacja zbliżona do FIT	5
2.1.1.	Analiza post-hoc badania SEQUOIA – Shadman 2025 [3] (poster prezentowany na <i>International Workshop on CLL</i> , 12-15.09.2025 w Krakowie)	5
2.2.	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej	9
2.2.1.	Krackeler 2025 (data publikacji: 15.10.2025) [4].....	9
2.3.	Opracowania wtórne.....	11
2.3.1.	Munir 2025a (data publikacji: 13.09.2025) [5].....	11
2.3.2.	Munir 2025b (data publikacji: 11.11.2025) [6].....	16
2.4.	Przeszukanie kontrolne	20
	Bibliografia.....	23

1. Analiza problemu decyzyjnego

1.1. Wytyczne NCCN 2025 (v.1.2026) [1]

Wytyczne NCCN opublikowane po dacie złożenia wniosku u pacjentów bez del17p lub mTP53 w I linii leczenia CLL/SLL zalecają stosowanie schematów opartych na inhibitorach BTK lub BCL-2. Preferowane opcje to: ZAN lub AKA w terapii ciągłej lub terapii o ograniczonym czasie trwania: VEN+OBI, VEN/AKA±OBI. Wśród innych zalecanych schematów wytyczne wyróżniają VEN+IBR.

Z kolei u pacjentów z del17p lub mTP53 wytyczne NCCN preferują: terapię ciągłą ZAN lub AKA ± OBI, terapię ograniczoną w czasie VEN+OBI oraz w oparciu o status MRD – VEN/AKA+OBI lub VEN+ZAN. Wśród innych zalecanych schematów wytyczne wymieniają terapię VEN+IBR.

Pozostałe schematy zarówno w przypadku pacjentów z del17p / mTP53 oraz bez del17p / mTP53 wymieniane są jako przydatne w określonych okolicznościach, np. w sytuacji braku dostępu do inhibitorów BTK i BCL-2.

Ponadto należy zaznaczyć, że aktualizacja wytycznych NCCN nie zmienia wnioskowania w ramach APD.

NCCN v.1.2026:

I linia leczenia CLL/SLL bez del17p / mTP53:

CLL/SLL without del(17p)/TP53 Mutation (alphabetical by category)		
FIRST-LINE THERAPY ^{e,f,g}		
Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
• BCL2i-containing regimens ▶ Venetoclax/Acalabrutinib^l ± Obinutuzumab (fixed duration)^h (category 1) ▶ Venetoclax + Obinutuzumab (fixed duration) (category 1) • cBTKi-based regimens^{i,j} ▶ Acalabrutinib (continuous) ± Obinutuzumab (category 1) ▶ Zanubrutinib (continuous) (category 1)	• BCL2i-containing regimen ▶ Venetoclax/Ibrutinib^l (category 1; fixed duration)^k ▶ Venetoclax/Ibrutinib^l (category 1; MRD-guided)^l	• BCL2i-containing regimen ▶ Venetoclax/Zanubrutinib^l (MRD-guided)^m • cBTKi-based regimens^{i,j} ▶ Ibrutinibⁿ (continuous) (category 1) ▶ Ibrutinib (continuous) + anti-CD20 mAb (category 2B)^o • High-dose methylprednisolone (HDMP) + anti-CD20 mAb^o (category 2B; category 3 for patients <65 y without significant comorbidities) • Consider only when cBTKi and BCL2i are not available or not feasible ▶ Bendamustine^p + anti-CD20 mAb^{o,q} ▶ FC (Fludarabine/Cyclophosphamide)^{r,s,t} + Rituximab ▶ Chlorambucil^u + Obinutuzumab • Obinutuzumab

I linia leczenia CLL/SLL z del17p / mTP53:

CLL/SLL with del(17p)/TP53 Mutation (alphabetical by category)		
FIRST-LINE THERAPY ^{e,f,g}		
Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
• BCL2i-containing regimens ▶ Venetoclax + Obinutuzumab (fixed duration) ▶ Venetoclax/Acalabrutinib + Obinutuzumab (MRD-guided)^y ▶ Venetoclax/Zanubrutinib^j (MRD-guided)^m • cBTKi-based regimens^{i,j} ▶ Acalabrutinib (continuous) ± Obinutuzumab ▶ Zanubrutinib (continuous)	• BCL2i-containing regimen ▶ Venetoclax/Ibrutinib^{l,w} (fixed duration)	• cBTKi-based regimen^{i,j} ▶ Ibrutinibⁿ (continuous) • HDMP + anti-CD20 mAb^o • Consider only when cBTKi and BCL2i are not available or not feasible ▶ Obinutuzumab

1.2.Rekomendacja finansowa [2]

Na stronie PBAC opublikowano informację dotyczącą rozpoczęcia oceny ZAN we wskazaniu obejmującym m.in. CLL/SLL. Zgodnie z aktualnym statusem, wniosek został przyjęty na posiedzenie PBAC, a proces oceny jest w toku. **Obecnie nie opublikowano jeszcze planowanego terminu zakończenia oceny** (stan na 5.12.2025). Ponadto, informacja opublikowana na stronie PBAC o rozpoczęciu oceny dla ZAN w leczeniu CLL/SLL nie zmienia wnioskowania w ramach APD.

2. Analiza kliniczna

2.1. Dodatkowe dane do badania SEQUOIA – populacja zbliżona do FIT

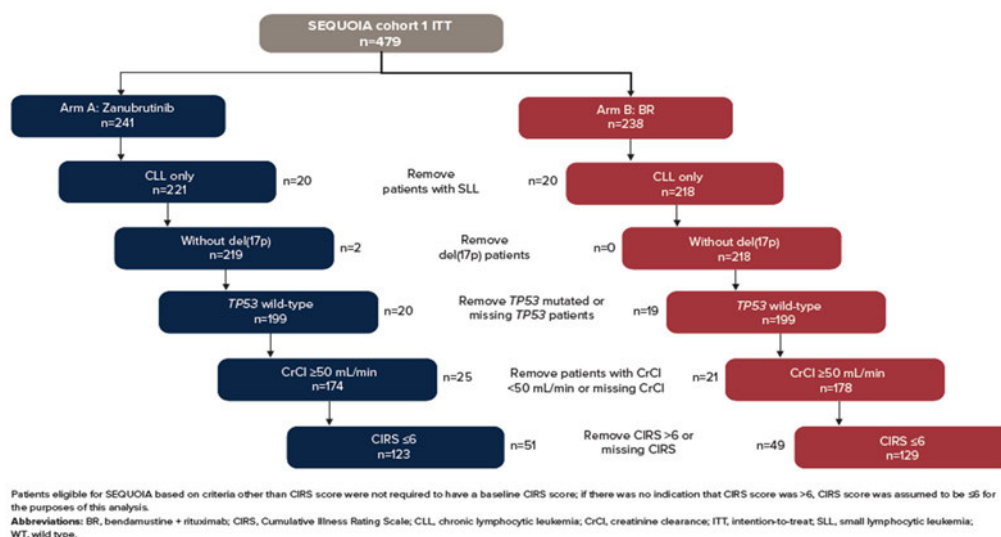
2.1.1. Analiza post-hoc badania SEQUOIA – Shadman 2025 [3] (poster prezentowany na *International Workshop on CLL*, 12–15.09.2025 w Krakowie)

Z uwagi na zalecenia wytycznych praktyki klinicznej, w których terapia zanubrutynibem jest rekomendowana również dla populacji FIT pacjentów z CLL/SLL, przeprowadzono analizę post-hoc dla badania rejestracyjnego SEQUOIA (wyjściowo obejmującego populację UNFIT). Jej celem było przedstawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u chorych o charakterystyce wyjściowej zbliżonej do populacji FIT.

Metodyka

W analizie post-hoc badania SEQUOIA (Shadman 2025) przeprowadzonej w kohorcie 1 wykluczono pacjentów z rozpoznaniem SLL, obecnością del17p, mTP53, klirensiem kreatyniny <50 ml/min oraz wynikiem CIRS >6. Pozostali pacjenci zostali zaklasyfikowani jako podgrupa zbliżona do populacji „FIT”, natomiast osoby niespełniające kryteriów analizowano oddzielnie (Rysunek 1). Analizowano punkty końcowe z zakresu skuteczności tj. PFS i ORR oraz bezpieczeństwo.

Rysunek 1.
Metodyka analizy post-hoc [3]



Populacja

Spośród 479 pacjentów włączonych do kohorty 1 badania SEQUOIA, 252 pacjentów spełniło kryteria podgrupy „FIT” (ZAN: N=123; BEND+RTX: N=129), dla których mediana czasu obserwacji wynosiła 43,9 mies. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów została przedstawiona poniżej (Rysunek 2). Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 35–87 lat), przy czym ≥ 65 lat miało odpowiednio 92,7% pacjentów w grupie ZAN i 94,6% w grupie BEND+RTX.

Rysunek 2.
Charakterystyka pacjentów „FIT” badania SEQUOIA - analiza post-hoc [3]

	SEQUOIA (low-risk, fit subgroup) n=252	
	Zanubrutinib n=123	BR n=129
Age, median (range), years	71 (40-83)	71 (35-87)
≥ 65 years, n (%)	114 (92.7)	122 (94.6)
Male, n (%)	81 (65.9)	80 (62.0)
CIRS score, median (range)	NR	NR
ECOG PS, n (%)		
0	66 (53.7)	65 (50.4)
1	50 (40.7)	56 (43.4)
CrCl, median (range), mL/min	75 (51-150)	70 (50-138)
CrCl < 60 mL/min, n (%)	24 (19.5)	29 (22.5)
Bulky disease based on INV assessment, n (%)		
≥ 5 cm	29 (23.6)	36 (27.9)
≥ 10 cm	4 (3.3)	5 (3.9)
IGHV status, n (%)		
Unmutated	63 (51.2)	67 (51.9)
Complex karyotype status, n (%)		
≥ 3 abnormalities	11 (8.9)	15 (11.6)

Abbreviations: BR, bendamustine + rituximab; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; CrCl, creatinine clearance; IGHV, immunoglobulin heavy chain variable region; INV, investigator; NR, not reported.

Podsumowanie wyników

Przy medianie obserwacji wynoszącej 40,3 mies. ZAN wykazał wyższe oszacowania PFS w porównaniu z BEND+RTX zarówno po 36 mies. (89,2% vs 57,9%), jak i po 42 mies. (87,1% vs 50,0%) (Rysunek 3). W podgrupie „FIT” leczonej ZAN odnotowano korzystniejsze wyniki PFS w porównaniu z populacją ITT oraz pacjentami niespełniającymi kryteriów „FIT” (Rysunek 4):

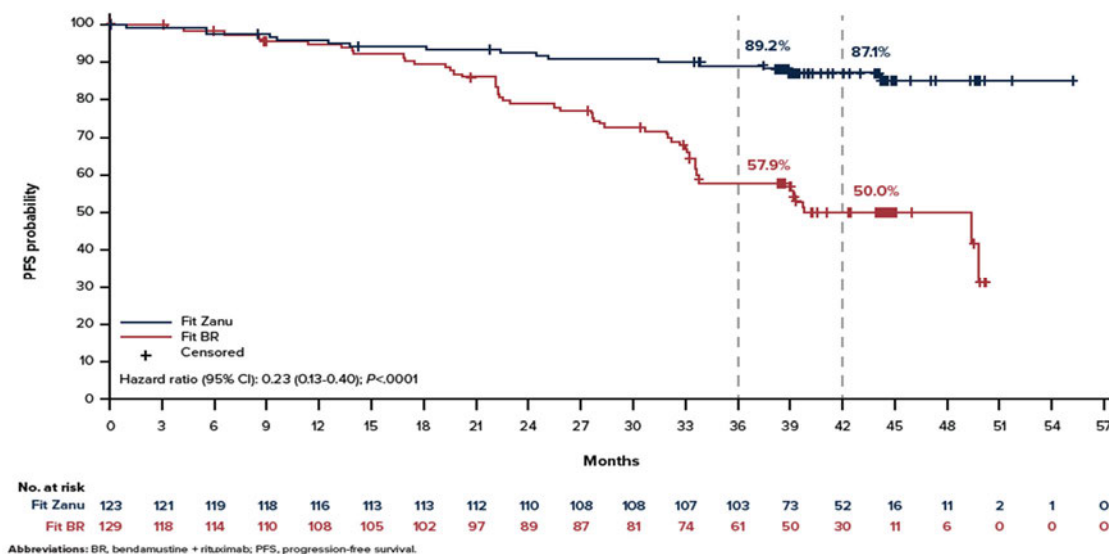
- 36-mies. PFS: „FIT” 89,2% vs ITT 79,1% vs pacjenci niespełniający kryteriów „FIT” 84,3%,
- 42-mies. PFS: „FIT” 87,1% vs ITT 77,4% vs pacjenci niespełniający kryteriów „FIT” 82,4%.

Ponadto, odsetek ORR oceniany przez badaczy wynosił 97,6% w grupie ZAN i 88,4% w grupie BEND+RTX, przy czym odsetek CR był nieco wyższy w grupie BEND+RTX (24,8% vs 18,7%) (Rysunek 5).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że większość pacjentów doświadczyła ≥ 1 AE związanego z leczeniem (ZAN: 95,1%; BEND+RTX: 97,5%), przy czym AE ≥ 3 st. wystąpiły u 63,9% pacjentów leczonych ZAN i u 83,6% w grupie BEND+RTX (Tabela 1). Po uwzględnieniu czasu ekspozycji, częstość kluczowych AE była porównywalna między terapiami, z niskimi i zbliżonymi wskaźnikami dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym migotania/trzepotania przedsionków oraz nadciśnienia (Rysunek 6). Neutropenia była częstsza w grupie BEND+RTX (3,77 vs 0,54 na 100 osobomiesięcy), natomiast krwawienia częstsze w grupie ZAN (2,04 vs 0,36). Należy jednak zaznaczyć, że autorzy nie przedstawili analizy statystycznej w powyższym zakresie.

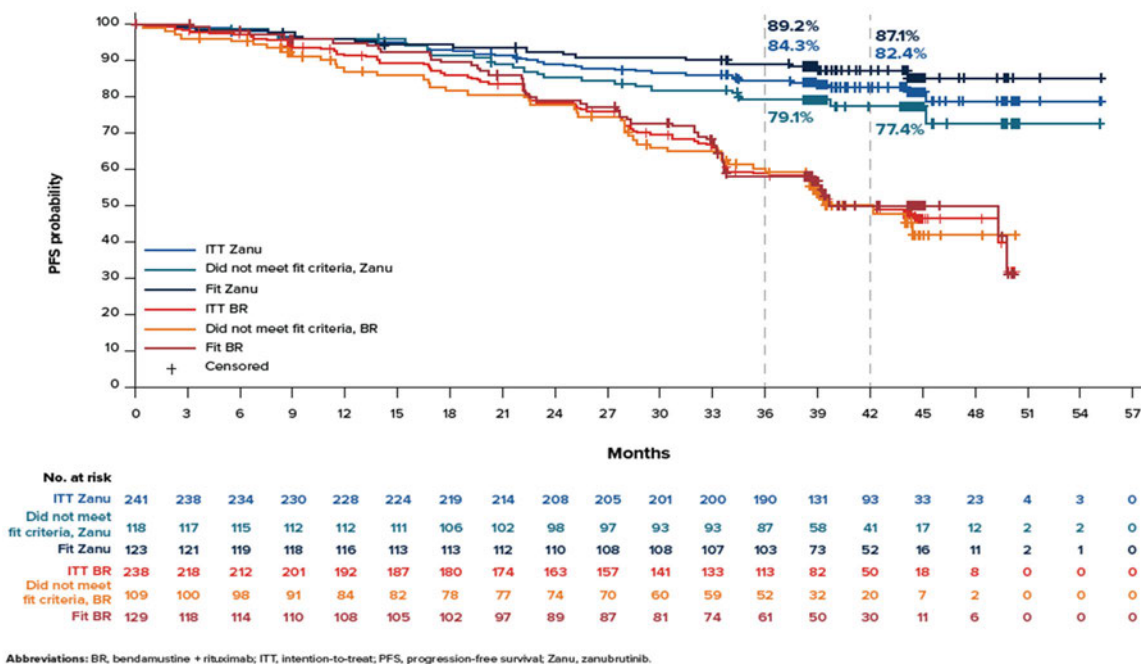
Rysunek 3.

Przeżycie wolne od progresji w populacji "FIT" badania SEQUOIA – analiza post-hoc [3]



Rysunek 4.

Przeżycie wolne od progresji w populacji "FIT", ITT oraz w grupie pacjentów niespełniających założonych kryteriów FIT z badania SEQUOIA – analiza post-hoc [3]



Rysunek 5.**Ogólna odpowiedź na leczenie w populacji "FIT" SEQUOIA – analiza post-hoc [3]**

	SEQUOIA (low-risk, fit subgroup) n=252	
	Zanubrutinib n=123	BR n=129
ORR, n (%)^a	120 (97.6)	114 (88.4)
Best overall response, n (%)		
CR	23 (18.7)	32 (24.8)
nPR	1 (0.8)	10 (7.8)
PR	96 (78.0)	72 (55.8)
SD	1 (0.8)	3 (2.3)
CRR (CR/CRi), n (%)	23 (18.7)	32 (24.8)

^aORR includes a best overall response of CR, CRi, nPR, or PR.

Abbreviations: BR, bendamustine + rituximab; CR, complete response; CRR, complete response rate; CRi, complete response with incomplete hematopoietic recovery; nPR, nodular partial response; ORR, overall response rate; PR, partial response; SD, stable disease.

Tabela 1.**Zdarzenia niepożądane w populacji "FIT" - analiza post-hoc SEQUOIA [3]**

Punkt końcowy	ZAN „FIT” (N = 122)	BEND+RTX „FIT” (N = 122)	OR [95% CI] ^a
TEAE ogółem, n (%)	116 (95,1)	119 (97,5)	0,97 [0,68; 1,39]
AE ≥3 st. ogółem, n (%)	78 (63,9)	102 (83,6)	0,76 [0,52; 1,13]

TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; ZAN mediana ekspozycji 43,8 mies., BEND+RTX mediana ekspozycji: BEND – 5,5 mies., RTX – 5,6 mies.

a) obliczenia własne

Rysunek 6.**Współczynnik częstości występowania zdarzeń skorygowany o czas ekspozycji (EAIR) dla wybranych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w populacji „FIT” SEQUOIA [3]**

	SEQUOIA (low-risk, fit subgroup) n=244	
	EAIR per 100 person-months ^a	
	Zanubrutinib n=122	BR n=122
Atrial fibrillation/flutter	0.16	0.10
Hypertension	0.50	0.40
Hemorrhage	2.04	0.36
Major hemorrhage	0.12	0.07
Neutropenia	0.54	3.77
Infections	4.01	4.25
Second primary malignancies	0.46	0.48

^aEAIRs were calculated as the number of patients with an event in each TEAE category divided by the total time from the first dose date to the first event date or the exposure time if no event occurred.

Abbreviations: AEI, adverse event of interest; BR, bendamustine + rituximab; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Wnioski autorów:

Analiza post-hoc badania SEQUOIA wskazuje na korzyści terapii ZAN w zakresie skuteczności oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w populacji chorych na CLL/SLL zbliżonej do podgrupy „FIT”.

2.2. Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej

2.2.1. Krackeler 2025 (data publikacji: 15.10.2025) [4]

Charakterystyka badania

Tabela 2.
Charakterystyka badania Krackeler 2025

Krackeler 2025				
Badanie retrospektywne, którego celem badania była analiza rzeczywistych wzorców leczenia oraz czynników klinicznych i praktycznych związanych ze zmianą terapii IBR na ZAN u pacjentów z CLL/SLL w praktyce klinicznej w USA				
Kryteria włączenia				
Dorośli pacjenci z CLL/SLL leczeni ZAN przez co najmniej 3 miesiące w okresie od 1.10.2018-15.09.2023 dla których dane zidentyfikowano w raportach aptecznych i dokumentacji medycznej Kaiser Permanente Northern California (KPNC).				
Kryteria wykluczenia				
Pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych lub bez członkostwa w planie zdrowotnym w ciągu 6 mies. od pierwszego wydania leku.				
POPULACJA		Ogółem	IBR -> ZAN (switch)	ZAN (BTKi-naïve)
Liczebność grupy, N		281	190	91
Płeć męska, n (%)		181 (64)	117 (62)	64 (70)
Wiek pacjentów w latach w momencie pierwszego wydania BTKi, mediana (zakres)		71 (64-76)	69 (62-75)	74 (66-80)
Rasa lub etniczność, n (%)	Biała	210 (75)	138 (73)	72 (79)
	Afroamerykańska	28 (10)	22 (12)	6 (7)
	Inna	43 (15)	30 (16)	12 (14)
SLL, %		bd	bd	bd
Indeks chorób współistniejących Charlsona, średnia (SD)		2,1 (1,8)	2,0 (1,8)	2,4 (1,8)
Stosowanie leków przeciwplatektywnych/-zakrzepowych, n (%)		110 (39)	75 (39)	35 (38)
Wcześniejsze choroby sercowo-naczyniowe, n (%)		71 (25)	48 (25)	23 (25)
Pacjenci uprzednio nieleczeni, n (%)		61 (22)	0 (0)	61 (67)
INTERWENCJA				
Schemat leczenia		ZAN lub IBR w monoterapii		
Dawkowanie		bd		
Okres interwencji, mediana (zakres) w mies.		• Ogółem: 20,4 (1,8-25,3), • IBR: 20,7 (0,03-88,4), • Pacjenci leczeni uprzednio IBR a następnie ZAN (switch): 22,8 (1,8-25,3), • Pacjenci leczeni ZAN BTKi-naïve: 6,7 (1,9-24,8)		
Okres obserwacji, mediana (zakres) w mies.		• Ogółem: 23,3 (2,2-25,9), • IBR: 44,7 (11,2-114), • Pacjenci leczeni uprzednio IBR a następnie ZAN (switch): 24,1 (2,2-25,9), • Pacjenci leczeni ZAN BTKi-naïve: 7,8 (2,2-25,3)		
Kointerwencje		Profilaktyka przeciwwirusowa, immunoglobuliny		
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IVB		

Krackeler 2025		
I-rzędowy punkt końcowy		bd
Utrata z badania, n/N (%)	●Ogółem: 59/281 (21), w tym z powodu: ○TLAE (w większości 1-2 st.): 22 (7), ○Progresji: 16 (6), ○Zgonu: 12 (4), ○Decyzji pacjenta: 6 (2), ○Nieprzestrzegania zaleceń: 3 (1)	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	TAK	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	●wzorce leczenia, w tym czas trwania terapii (zdefiniowany jako okres między pierwszym a ostatnim wydaniem leku), ●modyfikacje dawki, ●wskaźniki przerwania leczenia, ●AE związane z leczeniem (TEAE) (dowolne działanie niepożądane zgłoszone podczas stosowania BTKi, niezależnie od modyfikacji dawki) ●AE ograniczające leczenie (TLAE) (dowolne działanie niepożądane, które doprowadziło do przerwania stosowania BTKi) ●liczba zgonów	
Ocena w skali NICE (TAK = 1, NIE = 0)	1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
	2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
	3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
	4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
	5. Czy badanie było prospektywne?	0
	6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	0
	7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
	8. Czy uzyskane wyniki stratyfikowano ze względu na wiek, grupę rokowniczą, charakterystykę pacjentów?	0
	Suma	4/8
Lokalizacja badania	USA	
Sponsor badania	BeOne Medicines	

AE – zdarzenie niepożądane, BTKi – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; IBR – ibrutinib; TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; TLAE – zdarzenie niepożądane ograniczające leczenie; ZAN – zanubrutynib

Podsumowanie wyników badania Krackeler 2025

Wyniki badania Krackeler 2025 wskazują, że ZAN wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z IBR, szczególnie w zakresie kardiotoksyczności i ogólnej tolerancji leczenia. Częstość kardiotoksycznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), a także ograniczających leczenie (TLAE) była niższa dla ZAN, zarówno u pacjentów, którzy zmienili terapię na ZAN z IBR, a także u BTKi-naïve, co również potwierdza niższy wskaźnik kardiotoksycznych skorygowany o czas ekspozycji w porównaniu do pacjentów leczonych tylko IBR (Tabela 3). Migotanie przedsionków wystąpiło u 11 pacjentów na IBR (z czego 3 przerwało leczenie) i u 4 pacjentów na ZAN (1 przerwanie), co wskazuje na przewagę ZAN w zakresie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Najczęstsze działania niepożądane ograniczające leczenie IBR obejmowały migotanie przedsionków i zmęczenie (po 1,6%), natomiast dla ZAN cytopenię (1,4%) oraz wysypkę/siniaczenie (1%). Warto podkreślić, że 6% pacjentów zmieniło terapię na ZAN z powodu nietolerancji wcześniejszego leczenia, głównie IBR. Nawrót wcześniejszych działań niepożądanych odnotowanych podczas terapii IBR wystąpił jedynie u 17% aktualnie stosujących ZAN. Ponadto większość pacjentów (79%) w grupie ZAN była nadal

leczone w analizowanym okresie obserwacji, co potwierdza bezpieczeństwo terapii. Całość danych wskazuje, że ZAN jest bardziej bezpieczną i skuteczną opcją, szczególnie u pacjentów z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych lub nietolerancją IBR.

Tabela 3.
Bezpieczeństwo – wyniki badania Krackeler 2025 [4]

Punkt końcowy		IBR		ZAN	
		Ogółem, N = 190	Ogółem, N = 281	IBR->ZAN (switch), N = 190	ZAN (BTKi-naive), N = 91
TEAE, n (%)	Ogółem	69 (36,3)	88 (31,3)	56 (29,5)	32 (35,2)
	Migotanie przedsionków	11 (5,8)	4 (1,4)	bd	bd
	Migotanie przedsionków prowadzące do zaprzestania leczenia	3 (1,6)	1 (0,4)	bd	bd
	Nawrót TEAE po zmianie terapii z IBR na ZAN	ND	12 (17)	12 (17)	0 (0)
	TLAE, n (%)	21 (11,1)	22 (7,8)	14 (7,4)	8 (8,8)
TLAE ≥ 3 st., n (%)		7 (3,6)	4 (1,4)	3 (1,6)	1 (1,1)
Najczęściej występujące TLAE, %		• Migotanie przedsionków (1,6) • Zmęczenie (1,6)	• Cytopenia (1,4) • Wysypka / siniaczenie (1)	bd	bd
EAIR [95% CI]		0,31 [0,29; 0,33]	0,16 [0,14; 0,18]	0,16 [0,14; 0,19]	0,07 [0,00; 0,21] ^a
Kardiotoksyczność	TEAE, n (%)	18 (9,5)	6 (2,1)	5 (2,6)	1 (1,1)
	TLAE, n (%)	8 (4,2)	2 (0,7)	2 (1,1)	0 (0)
Modyfikacje dawki, n (%)		34 (18)	45 (16)	bd	bd

BTKi – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; EAIR - współczynnik częstości zdarzeń skorygowany o czas ekspozycji; IBR – ibrutynib; TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; TLAE – zdarzenie niepożądane ograniczające leczenie; ZAN – zanubrutynib
a) grupa ZAN (BTKi-naive) jako jedyna została pośrednio wystandaryzowana względem rozkładu wieku i płci osób z grupy IBR->ZAN, z uwzględnieniem wieku przy rozpoczęciu terapii BTKi, wykorzystując metodę pośredniej standaryzacji

2.3. Opracowania wtórne

2.3.1. Munir 2025a (data publikacji: 13.09.2025) [5]

Publikacja Munir 2025a opisuje porównanie pośrednie z dostosowaniem pomiędzy ZAN a VEN+OBI. W analizie tej uwzględniono indywidualne dane pacjentów z badania SEQUOIA dla ZAN oraz zagregowane dane z badania CLL14 dla schematu VEN+OBI. Porównanie przeprowadzono w oparciu o metodę niezakotwiczonego MAIC (*unanchored*) z zastosowaniem ważenia *propensity score*, co umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii (charakterystykę pacjentów przed i po dostosowaniu przedstawiono poniżej, Rysunek 7). Analiza obejmowała kluczowe punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, takie jak: PFS, OS oraz AE o znaczeniu klinicznym, w tym infekcje 3–4 stopnia, neutropenię, gorączkę neurogeniczną, trombocytopenię oraz AE prowadzące do przerwania leczenia. Ze względu na fakt, iż badanie SEQUOIA prowadzono w okresie

pandemii COVID-19, przeprowadzono również dodatkowe analizy uwzględniające wpływ zakażeń SARS-CoV-2 na wyniki porównania. Sponsor opracowania wtórnego: BeOne Medicines Ltd.

Autorzy porównania pośredniego nie uwzględniają informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego poprzedzającego powyższą analizę, z tego względu odstąpiono od oceny AMSTAR II.

Podsumowanie wyników Munir 2025a

Po dopasowaniu i uwzględnieniu cech wyjściowych populacji ZAN wykazał istotnie dłuższy czas PFS w ocenie badacza w porównaniu z terapią VEN+OBI (HR = 0,66; [95% CI = 0,44; 0,97]; p = 0,0351), z 60-mies. PFS wynoszącym odpowiednio: ZAN = 73,9% vs VEN+OBI = 63% (Rysunek 8). Korzystny efekt terapii ZAN utrzymywał się także po uwzględnieniu wpływu COVID-19 (Rysunek 9). W przypadku OS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZAN i VEN+OBI (Rysunek 9).

W porównaniu pośrednim MAIC analizowano częstość wybranych AE w dwóch okresach obserwacji badania SEQUOIA (mediana 23,9 mies. oraz 62,2 mies.) i porównano je z wynikami badania CLL14, dla których mediana obserwacji wynosiła 28,1 lub 39,7 mies. Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa ZAN i VEN+OBI dla większości analizowanych punktów końcowych, niemniej obserwowano istotną statystycznie przewagę ZAN nad VEN+OBI w zakresie hematologicznych AE i infekcji (Tabela 4). Częstość AE specjalnego zainteresowania 3–4 st., takich jak neutropenia, trombocytopenia oraz gorączka neutropeniczna była istotnie niższa w grupie ZAN w porównaniu do VEN+OBI zarówno po uwzględnieniu krótszego, jak i dłuższego okresu obserwacji badania SEQUOIA. Ponadto, po wykluczeniu przypadków COVID-19, częstość infekcji i zakażeń 3–4 st. oraz AE prowadzących do zaprzestania leczenia była istotnie niższa dla ZAN w krótszym okresie obserwacji (SEQUOIA mediana 23,9 mies.). Powyższe wyniki wskazują, że ciągła terapia ZAN u pacjentów z CLL/SLL jest porównywalna pod względem bezpieczeństwa ze schematem ograniczonym w czasie – VEN+OBI, a nawet może wykazywać korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie hematologicznych AE.

Wnioski autorów: Terapia ZAN w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL/SLL cechuje się istotnie statystycznie dłuższym PFS oraz korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż terapia o ograniczonym czasie trwania – VEN+OBI.

Rysunek 7.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu SEQUOIA oraz CLL14 przed i po dostosowaniu

Table 1 Baseline characteristics of zanubrutinib arm in SEQUOIA (ITT and post matching) and venetoclax plus obinutuzumab arm in CLL14

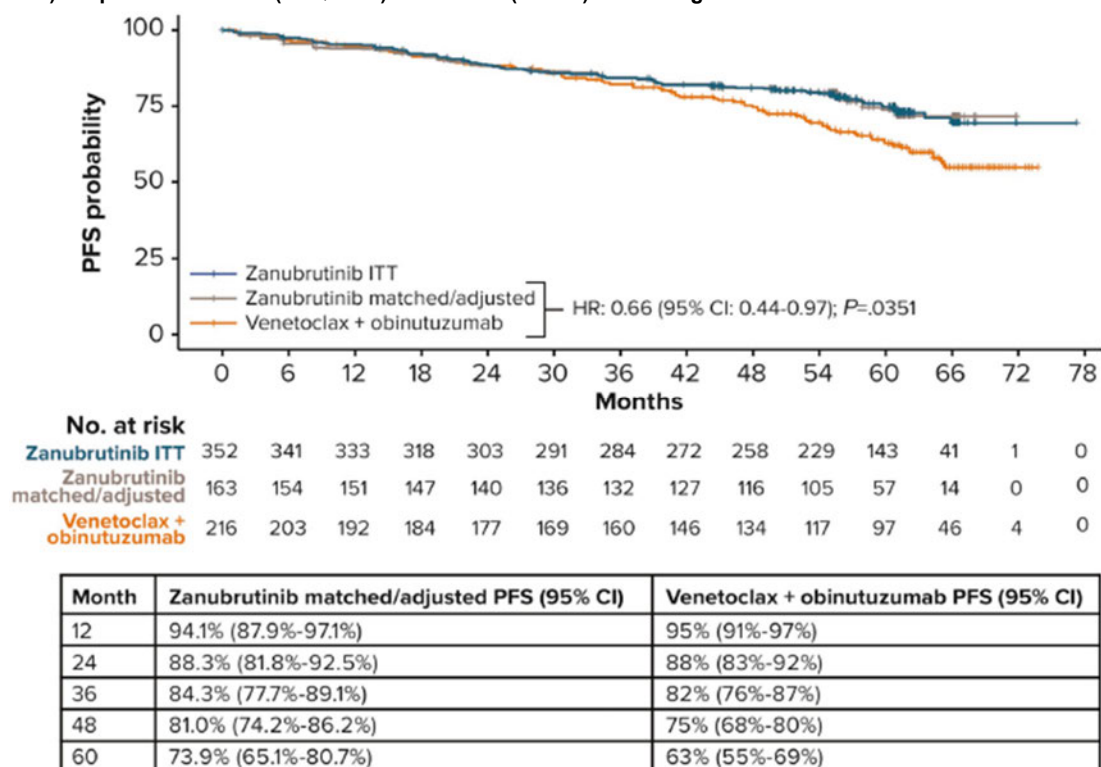
Characteristics	SEQUOIA		CLL14
	Zanubrutinib unadjusted ITT N = 352	Zanubrutinib matched/ adjusted ESS = 163	Venetoclax + obinutuzumab N = 216
Demographics			
Age ≥ 75 (years), %	26.7	33.3	33.3
Age (years), median	70.0	72.0	72.0
Male, %	66.2	67.6	67.6
Female, %	33.8	32.4	32.4
Genetics, %			
Normal	15.9	23.8	23.8
Del(17p)	31.8	8.1	8.1
Del(11q)	11.6	17.1	17.1
T12q	12.5	17.1	17.1
TP53 mutation	18.2	12.0	12.0
IGHV mutated	43.0	38.6	38.6
Clinical characteristics			
ECOG PS 1 versus 0, %	48.0	45.8	45.8
ECOG PS ≥ 2 versus 0, %	8.2	13.0	13.0
Binet stage B versus A, %	54.5	35.2	35.2
Binet stage C versus A, %	31.0	43.5	43.5
B symptoms, %	57.1	48.0	48.0
Time from initial diagnosis (months), median	29.0	31.0	31.0
Laboratory parameters			
β2 microglobulin > 3.5 mg/L, %	62.7	59.4	59.4
β2 microglobulin (mg/L), median	4.0	3.9	3.9
CrCl < 70 versus ≥ 70 mL/min, %	48.3	59.5	59.5
CrCl (mL/min), median	70.0	65.6	65.2

*B symptoms were constitutional symptoms associated with CLL/SLL, including fever, night sweats, and weight loss

CLL chronic lymphocytic leukemia, CrCl creatinine clearance, ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ESS effective sample size, IGHV immunoglobulin heavy chain variable region, ITT intention to treat, SLL small lymphocytic lymphoma

Rysunek 8.

PFS w ocenie badacza w populacji ITT badania SEQUOIA oraz po dostosowaniu populacji MAIC (bez dostosowania COVID-19) dla porównania ZAN (SEQUOIA) z VEN+OBI (CLL14) – analiza główna

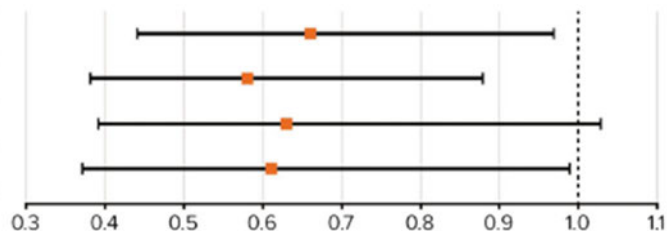


Rysunek 9.

Podsumowanie wyników MAIC w zakresie skuteczności dla porównania ZAN (SEQUOIA) vs VEN+OBI (CLL14) [5]

A

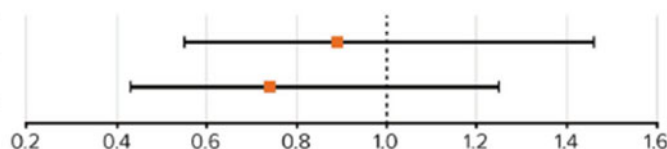
Parameter	HR (95% CI)	P
PFS, no adjustment	0.66 (0.44-0.97)	.0351
PFS, COVID adjustment	0.58 (0.38-0.88)	.0095
IGHV unmutated, no adjustment	0.63 (0.39-1.03)	.0652
IGHV unmutated, COVID adjustment	0.61 (0.37-0.99)	.0475



Favors zanubrutinib

B

Parameter	HR (95% CI)	P
OS, no adjustment	0.89 (0.55-1.46)	.6468
OS, COVID adjustment	0.74 (0.43-1.25)	.2587



Favors zanubrutinib

Favors Ven + O

Tabela 4.
Wyniki bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim MAIC – ZAN vs VEN+OBI (analiza główna) [5]

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA)	VEN+OBI (CLL14)	Porównanie ZAN vs VEN+OBI		
	ESS = 163	N = 212	OR [95% CI]	p	
ZAN (SEQUOIA) mFU = 23,9 mies. vs VEN+OBI (CLL14) mFU = 39,7 / 28,1 mies.					
AE specjalnego zainteresowania, 3-4 st., n (%)	Neutropenia	11 (6,5)	112 (52,8)	0,06 [0,03; 0,12]	<0,001
	Trombocytopenia	2 (1,1)	29 (13,7)	0,07 [0,02; 0,32]	0,001
	Gorączka neutropeniczna	1 (0,3)	11 (5,2)	0,06 [0,00; 0,96]	0,046
	Infekcje i zakażenia	18 (10,7)	37 (17,5)	0,57 [0,31; 1,05]	0,070
	Infekcje i zakażenia z wykluczeniem COVID-19	17 (10,1)	37 (17,5)	0,53 [0,29; 0,99]	0,047
	Zapalenie płuc	3 (2,0)	11 (5,2)	0,38 [0,11; 1,32]	0,128
	Sepsa	3 (1,5)	3 (1,4)	1,09 [0,20; 5,90]	0,921
AE prowadzące do zaprzestania leczenia, n (%)		15 (9,3)	33 (15,6)	0,55 [0,29; 1,06]	0,074
AE prowadzące do zaprzestania leczenia z wykluczeniem COVID-19, n (%)		14 (8,6)	33 (15,6)	0,51 [0,26; 0,99]	0,045
Infekcje i zakażenia, n (%)	Ogółem	4 (2,8)	4 (1,9)	1,47 [0,38; 5,76]	0,578
	Z wykluczeniem COVID-19	2 (1,3)	4 (1,9)	0,70 [0,13; 3,69]	0,670
	Zapalenie płuc	0 (0)	1 (0,5)	0,49 [0,01; 20,77]	0,711
	Sepsa	0 (0)	6 (2,8)	NA	NA
	Zapalenie płuc, SAE	4 (2,3)	10 (4,7)	0,47 [0,14; 1,57]	0,221
	Sepsa, SAE	3 (1,5)	6 (2,8)	0,54 [0,12; 2,38]	0,412
	ZAN (SEQUOIA) mFU = 62,2 mies. vs VEN+OBI (CLL14) mFU = 39,7 / 28,1 mies.				
AE specjalnego zainteresowania, 3-4 st., n (%)	Neutropenia	12 (7,2)	112 (52,8)	0,07 [0,04; 0,13]	<0,001
	Trombocytopenia	2 (1,5)	29 (13,7)	0,10 [0,03; 0,36]	0,001
	Gorączka neutropeniczna	1 (0,6)	11 (5,2)	0,12 [0,02; 0,89]	0,038
	Infekcje i zakażenia	36 (22,0)	37 (17,5)	1,33 [0,80; 2,23]	0,273
	Infekcje i zakażenia z wykluczeniem COVID-19	29 (17,6)	37 (17,5)	1,01 [0,59; 1,73]	0,962
	Zapalenie płuc	8 (5,2)	11 (5,2)	0,99 [0,40; 2,50]	0,989
	Sepsa	3 (2,0)	3 (1,4)	1,43 [0,29; 6,94]	0,658
AE prowadzące do zaprzestania leczenia, n (%)		30 (18,4)	33 (15,6)	1,22 [0,71; 2,10]	0,471
AE prowadzące do zaprzestania leczenia z wykluczeniem COVID-19, n (%)		27 (16,3)	33 (15,6)	1,06 [0,61; 1,84]	0,847
Infekcje i zakażenia, n (%)	Ogółem	8 (4,7)	4 (1,9)	2,59 [0,76; 8,83]	0,127
	Z wykluczeniem COVID-19	3 (1,9)	4 (1,9)	1,03 [0,23; 4,57]	0,967
	Zapalenie płuc	1 (0,7)	1 (0,5)	1,56 [0,11; 22,40]	0,743
	Sepsa	0	6 (2,8)	NA	NA
	Zapalenie płuc, SAE	10 (6,3)	10 (4,7)	1,36 [0,55; 3,32]	0,505
	Sepsa, SAE	3 (2,0)	6 (2,8)	0,70 [0,18; 2,75]	0,614

AE – zdarzenia niepożądane; ESS – efektywna wielkość próby, mFU – mediana okresu obserwacji; NA – niedostępne (*not available*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane

2.3.2. Munir 2025b (data publikacji: 11.11.2025) [6]

Publikacja Munir 2025b opisuje porównanie pośrednie z dostosowaniem pomiędzy ZAN a VEN+IBR. W analizie wykorzystano indywidualne dane pacjentów z badania SEQUOIA dla ZAN oraz zagregowane dane z badań GLOW i CAPTIVATE dla schematu VEN+IBR. Porównanie przeprowadzono metodą niezakotwiczonego MAIC (*unanchored*), co umożliwiło ocenę zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa obu terapii (charakterystykę pacjentów przed i po dostosowaniu przedstawiono poniżej, Rysunek 10, Rysunek 11). Analiza obejmowała kluczowe punkty końcowe, takie jak PFS oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dowolnego stopnia i stopnia 3–4. Ze względu na niedojrzałość danych autorzy opracowania odstąpili od analizy OS. Autorzy nie uwzględnili wpływu COVID-19 na wyniki porównania. Sponsor opracowania wtórnego: BeOne Medicines Ltd.

Autorzy porównania pośredniego nie uwzględniają informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego poprzedzającego powyższą analizę, z tego względu odstąpiono od oceny AMSTAR II.

Podsumowanie wyników Munir 2025b

W porównaniu pośrednim MAIC na podstawie badań SEQUOIA (ZAN) vs GLOW i CAPTIVATE (VEN+IBR) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie PFS dla wszystkich porównań (Rysunek 12, Rysunek 13). Ponadto, dodatkowe analizy wrażliwości dla porównania ZAN vs VEN+IBR potwierdziły wyniki analizy podstawowej, wskazując brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach porównania pośredniego MAIC wskazuje, że ZAN charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w zakresie niektórych szczegółowych AE w porównaniu do VEN+IBR (Rysunek 14). Odnotowano istotnie niższą częstość AE dowolnego stopnia dla ZAN w zakresie: biegunki, neutropenii, nudności, anemii, migotania przedsionków, zmniejszonego apetytu oraz krwawień z nosa. Dodatkowo, istotna przewaga ZAN nad VEN+IBR dla AE ≥ 3 st. utrzymywała się w przypadku biegunki, neutropenii oraz migotania przedsionków. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami.

Wnioski autorów: Wyniki MAIC wspierają stosowanie zarówno ZAN, jak i terapii VEN+IBR jako skutecznych opcji terapeutycznych dla wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL. Wymagana jest jednak dłuższa obserwacja, aby zaobserwować ewentualne różnice w PFS-INV. Z kolei zaobserwowane różnice w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ZAN a terapią VEN + IBR sugerują, że ZAN w mniejszym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów poprzez działania niepożądane, co może mieć znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

Rysunek 10.
Charakterystyka pacjentów z badania SEQUOIA oraz GLOW przed i po dopasowaniu

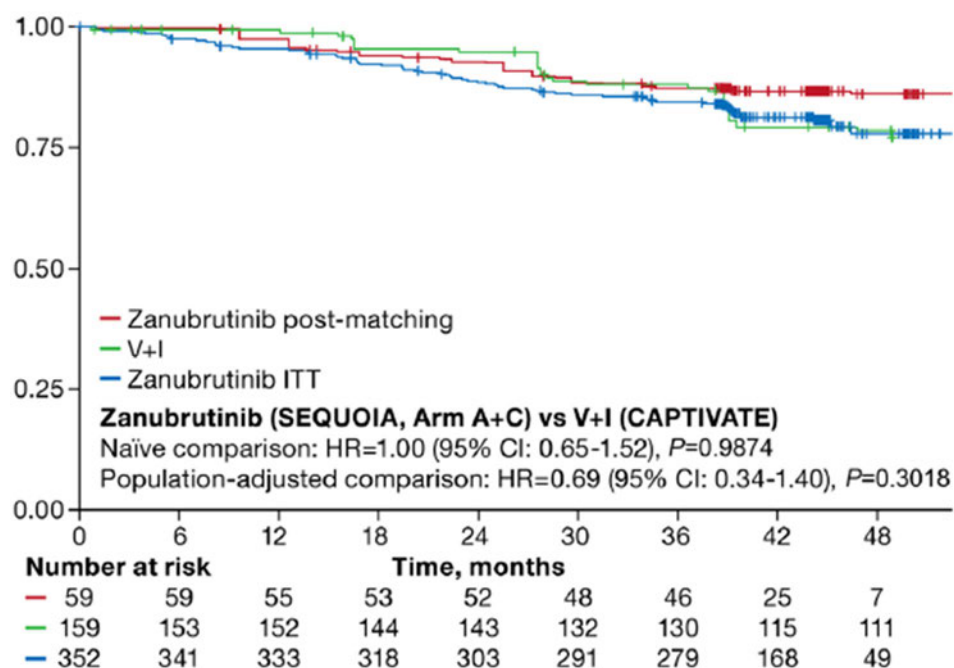
Population characteristics	V+I in GLOW	Zanubrutinib in SEQUOIA, Cohort 1		
		Before matching	After matching, base case ^a	After matching, sensitivity I ^a
	N=106	N=241	ESS=152	ESS=85
Age (years), median	71	70	71	71
Age <65 years, %	-	-	-	-
Age (years), maximum	-	-	-	-
Male, %	56	64	56	56
ECOG PS 0, %	33	46	33	33
Geographic region, North America or Europe, %	87	86	87	87
SLL (vs CLL), %	9	8	9	9
Binet stage C, %	41	29	41	41
Rai stage III-IV, ^b %	-	-	-	-
IGHV mutation, %	32	47	32	32
Del17p, %	0	1	0	0
Del11q, ^c %	19	18	19	19
Trisomy 12, ^c %	-	-	-	-
Normal, ^c %	-	-	-	-
Del13q, ^c %	-	-	-	-
TP53 mutation, %	7	7	7	7
Bulky disease, LDi ≥5 cm, %	39	29	39	39
Beta2-microglobulin >3.5 mg/L, %	70	57	70	70
Time from diagnosis (months), median	36	31	36	36
Creatinine clearance (mL/min), median	66	71	66	66
CIRS >6, %	70	27	31	70
Complex karyotype ≥3 abnormalities, %	-	-	-	-

Rysunek 11.
Charakterystyka pacjentów z badania SEQUOIA oraz CAPTIVATE przed i po dostosowaniu

Population characteristics	V+I in CAPTIVATE	Zanubrutinib in SEQUOIA Cohorts 1 and 2			
		Before matching	After matching, base case ^a	After matching, sensitivity I ^a	After matching, sensitivity II ^a
	N=159	N=352	ESS=59	ESS=90	ESS=55
Age (years), median	60	70	62	62	62
Age <65 years, %	72	17	72	72	72
Age (years), maximum	71	87	71	71	71
Male, %	67	66	67	59	60
ECOG PS 0, %	69	44	69	40	41
Geographic region, North America or Europe, %	-	-	-	-	-
SLL (vs CLL), %	8	9	8	8	8
Binet stage C, %	-	-	-	-	-
Rai stage III-IV, ^b %	28	31	28	28	28
IGHV mutation, %	43	44	43	43	43
Del17p, %	13	32	13	13	13
Del11q, ^c %	18	12	18	18	18
Trisomy 12, ^c %	15	13	15	7	10
Normal, ^c %	21	16	21	21	21
Del13q, ^c %	34	28	34	42	39
TP53 mutation, %	10	18	10	13	13
Bulky disease, LD _i ≥5 cm, %	30	32	29	29	32
Beta2-microglobulin >3.5 mg/L, %	-	-	-	-	-
Time from diagnosis (months), median	-	-	-	-	-
Creatinine clearance (mL/min), median	-	-	-	-	-
CIRS >6, %	-	-	-	-	-
Complex karyotype ≥3 abnormalities, %	23	22	15	16	23

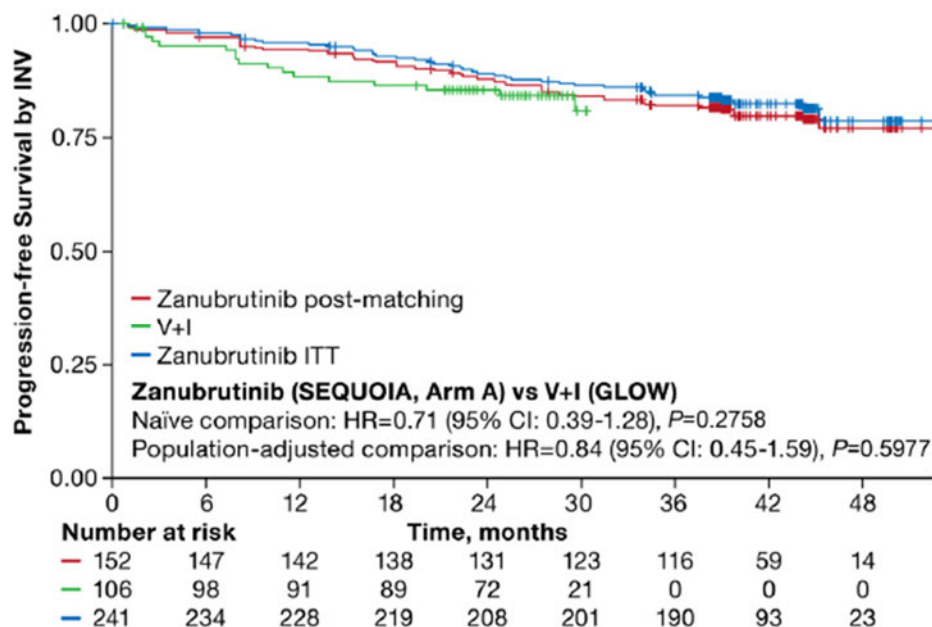
Rysunek 12.

PFS w ocenie badacza w populacji ITT badania SEQUOIA oraz po dostosowaniu populacji MAIC dla porównania ZAN (SEQUOIA, kohorta 1 i 2, bez/z del17p) z VEN+IBR (CAPTIVATE) [6]



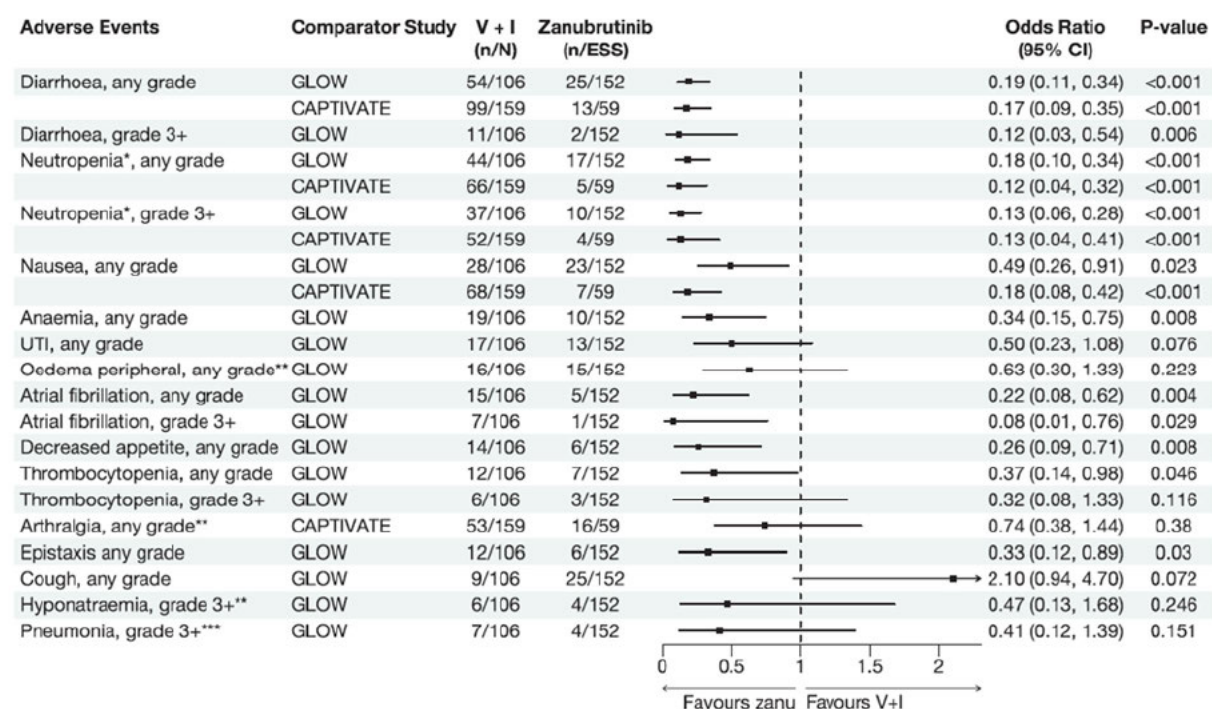
Rysunek 13.

PFS w ocenie badacza w populacji ITT badania SEQUOIA oraz po dostosowaniu populacji MAIC dla porównania ZAN (SEQUOIA, kohorta 1 bez del17p) z VEN+IBR (GLOW) [6]



Rysunek 14.

Wyniki bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim MAIC – ZAN vs VEN+IBR [6]



2.4. Przeszukanie kontrolne

W celu odnalezienia badań obejmujących wyłącznie pacjentów z SLL przeprowadzono przeszukanie kontrolne w bazie Embase i MEDLINE (przez Embase). W wyniku przeszukania zidentyfikowano łącznie 40 pozycji i wszystkie wykluczono na etapie czytania abstraktów i z tego względu nie podano dla nich powodu wykluczenia, gdyż te formułowane na etapie czytania publikacji pełnotekstowych. Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania oraz zidentyfikowane pozycje (Tabela 5, Tabela 6).

Wynik przeprowadzonego przeszukania kontrolnego oznacza, że nie istnieją badania przeprowadzone wyłącznie w populacji SLL, które spełniałyby kryteria włączenia do AKL. W związku z tym przeszukania uwzględnione w AKL są prawidłowe i nie wymagają modyfikacji w zakresie dodawania dodatkowych zapytań dotyczących SLL.

Tabela 5.

Wyniki wyszukiwania w bazie Embase i MEDLINE (przez Embase)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		

Tabela 6.
Pozycje zidentyfikowane w przeszukaniu kontrolnym

Lp.	Akronim	Tytuł	Nr identyfikacyjny Embase (PUI)
1.	Lunning 2012	Management of indolent lymphoma: Where are we now and where are we going	L52248750
2.	Schatz 2013	Progress against follicular lymphoma	L52583735
3.	Sahin 2014	How i manage indolent non-hogdkin lymphoma?	L71832556
4.	Bachy 2014	Are we nearing an era of chemotherapy-free management of indolent lymphoma?	L600345837
5.	Epperla 2015	Post-autologous transplant maintenance therapies in lymphoid malignancies: Are we there yet?	L605654884
6.	Leslie 2017	Targeting indolent non-Hodgkin lymphoma	L615065785
7.	Sauter 2017	A phase I study of ibrutinib combined with rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma	L617729331
8.	Vose 2017	Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management	L617298202
9.	Sahin 2017	Indolent lymphoma: Practical clinical approach	L619673665
10.	Zhang 2017	CG '806, a first-in-class non-covalent PAN-FLT3/BTK inhibitor, exerts superior potency against b-cell malignant cells	L620333484
11.	Pulla 2018	The importance of kidney biopsy to diagnose a rare neoplastic etiology of acute kidney injury	L622330073
12.	Daneshmanesh 2018	A receptor tyrosine kinase ROR1 inhibitor (KAN0439834) induced significant apoptosis of pancreatic cells which was enhanced by erlotinib and ibrutinib	L622416691
13.	Patel 2018	Combined pharmacological inhibition of bruton's tyrosine kinase (BTK) and phosphoinositide 3-kinase (PI3K) p110 α rescues monocytosis, thrombocytopenia, and splenomegaly in a genetic mouse model for JMML	L626588628
14.	Maakaron 2019	Phase I Dose-Escalation Study of Venetoclax Plus BEAM Followed By Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) for Chemoresistant or High-Risk Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	L2013286717
15.	Van Oeteren 2020	Just a stroke?	L631555122
16.	Zhao 2020	Extensive multifocal and pleomorphic pulmonary lesions in Waldenstrom macroglobulinemia: A case report	L2008479235
17.	NA 2020	A Phase 2 Trial of the Combination of Polatuzumab Vedotin, Venetoclax and Rituximab and Hyaluronidase Human for Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma	NA (źródło: clinicaltrials.gov)

Lp.	Akronim	Tytuł	Nr identyfikacyjny Embase (PUI)
18.	Hojjat-Farsangi 2021	Targeting the Receptor Tyrosine Kinase ROR1 by Small Molecules	L636395729
19.	Shan 2021	Immune Checkpoint Inhibitors in Special Populations	L2017980608
20.	Lindeman 2021	VICKI: A Phase Ib/II, randomized, placebo-controlled, study of venetoclax plus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced (LA) or metastatic breast cancer (MBC)	L634705753
21.	Maakaron 2021	Phase I dose-escalation study of venetoclax plus beam followed by autologous stem cell transplant (ASCT) for chemoresistant or high-risk relapsed/refractory non-hodgkin lymphoma (NHL)	L637599131
22.	Leslie 2021	Novel Therapies for Follicular Lymphoma and Other Indolent Non-Hodgkin Lymphomas	L2014026883
23.	Chu 2021	Recent Research Progress of Chiral Small Molecular Antitumor-Targeted Drugs Approved by the FDA From 2011 to 2019	L636764816
24.	Yan 2022	Small lymphocytic lymphoma secondary to young patient with a history of classical Hodgkin Lymphoma	L2013049903
25.	Truong 2022	A uniquely distributed purpuric drug eruption from acalabrutinib	L2014803634
26.	Shen 2022	Transcatheter aortic valve replacement: A palliative approach to infective endocarditis	L638040872
27.	Armitage 2022	Mantle-Cell Lymphoma	L638353033
28.	Cooper 2022	Small Lymphocytic Lymphoma Masquerading as a Valvular Mucous Retention Cyst	L2021252092
29.	Lin 2022	Investigation of High Dose Cytarabine Plus Zanubrutinib in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma	L2028406530
30.	Robak 2023	Small lymphocytic lymphoma in the heart twenty years after lymphoma diagnosis	L2021861460
31.	Ganta 2023	Lymphoplasmacytic Lymphoma: An Atypical Presentation with IgG Monoclonal Gammopathy	L2028744449
32.	Gomez 2024	Granulomatous Interstitial Nephritis Due to Small Lymphocytic Leukemia: A Management Conundrum	L645712753
33.	Quesada 2024	Optical genomic mapping is a helpful tool for detecting CCND1 rearrangements in CD5-negative small B-cell lymphoma: Two cases of leukemic non-nodal mantle cell lymphoma	L2030247617
34.	Krecak 2024	Small lymphocytic lymphoma infiltrating gastrointestinal tract and mimicking inflammatory bowel disease, successfully treated with acalabrutinib	L2027172449
35.	Lu 2024	Treatment Outcomes of Zanubrutinib-Based Regimen in Newly Diagnosed Patients with MYC/BCL2 Double-Expressor Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Multicenter Real-World Study	L2039398628
36.	Santamaria-Martinez 2024	Development of patient-derived lymphomoids with preserved tumor architecture for lymphoma therapy screening	L2032549178
37.	Sealey 2025	Concurrent leiomyosarcoma causing small bowel obstruction in a patient with non-Hodgkin lymphoma	L2037030099
38.	Shin 2025	Beyond the Bite: A Rare Case of Powassan Virus Encephalitis with Unusual CSF Findings	L648366825
39.	Fujishima 2025	A case of ibrutinib-related subcorneal hematomas of the palms	L2034057160
40.	Kim 2025	Delayed Cutaneous Ecchymosis with Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors and Breast Radiation: A Case Report	L2040401542

Bibliografia

1. NCCN (2025). Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma (v1.2026). Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf (5.12.2025).
2. PBAC (2025). Zanubrutinib. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1455.html> (5.12.2025).
3. Shadman M. et al. (2025) Efficacy and Safety of Zanubrutinib in a Fit Subgroup of Patients With Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: Post Hoc Analyses From the SEQUOIA Study. Presented at the 2025 Society of Hematologic Oncology; September 3-6, 2025, Houston, TX (Poster CLL-769). Dostęp: https://www.beonemedinfo.com/CongressDocuments/Shadman_BGB-3111-304_Fit_vs_Unfit_SOHO_Poster_2025.pdf (10.12.2025).
4. Krackeler ML, Chee BH, Orchanian AK, Liu R, Law L, Zhu S, Zhu Z, Sakoda LC, Buchanan S, Massoudi M, Lopez A, Tavakoli J. (2025) Real-World Treatment Patterns and Outcomes of Zanubrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Leukemia (CLL/SLL). *Cancer Medicine* 14(20):e71300.
5. Munir T, Martinez-Calle N, Xu S, Yang K, Ge X, Ali AK, Mohseninejad L, Dobi B, Rakonczai P, Ma H, Williams R, Aldairy W, Lamanna N. (2025) Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Zanubrutinib versus Venetoclax plus Obinutuzumab in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Oncology and Therapy* 13(4):1055–1070.
6. Munir T, Mohseninejad L, Rakonczai P, Dobi B, Xu S, Yang K, Vezan R, Calle NM. (2025) Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy and safety for zanubrutinib versus the combination of fixed-duration venetoclax and ibrutinib in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology* 00:1–4.

