



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Brukinsa (zanubrutynib)
we wskazaniu:
leczenie dorosłych pacjentów
z makroglobulinemią Waldenströma,
którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną
metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego
rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się
do stosowania chemioimmunoterapii**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 2/2022

Data ukończenia: 18.02.2022

Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
1.1	Przedmiot analizy	4
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	4
1.3	Ocena populacji docelowej	5
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	5
1.5	Ocena siły interwencji	5
1.6	Ocena ekonomiczna	6
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	7
2	PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1	Informacje podstawowe	8
2.2	Szczegółowe warunki stosowania	9
2.2.1	Przeciwwskazania	9
2.2.2	Diagnostyka	9
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	10
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego	10
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	10
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne	12
3.1.3	Kryteria populacji docelowej	12
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	14
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	18
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	20
3.4.1	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	20
3.4.2	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	21
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	21
3.6	Horizon scanning	23
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	28
4.1	Szacowanie wielkości populacji	28
4.1.1	Opis metodyki	28
4.1.2	Wyniki oszacowań	28
4.2	Podsumowanie szacowania populacji	28
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	29
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
5.2	Opis badań	30
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	32
5.4	Ocena jakości badań	33
5.4.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	33
5.4.2	Opis komparatora	33
5.4.3	Opis punktów końcowych	33
5.4.4	Ocena innych elementów jakości badania	34
5.4.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	34
5.4.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	34
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	34

6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	35
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	35
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	50
6.3	Podsumowanie siły interwencji	52
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	53
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	53
7.1.1	Założenia.....	53
7.1.2	Dane wejściowe	53
7.2	Oszacowanie kosztów terapii	53
7.2.1	Założenia	53
7.2.2	Wyniki	54
7.2.3	Podsumowanie	54
7.3	Model farmakoekonomiczny	54
7.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	54
7.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	55
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej	56
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	57
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	57
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	57
8.3	Niepewność dodatkowych danych	57
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	57
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	57
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	57
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	58
9.1.	Populacja docelowa	58
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	58
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	58
10.	PIŚMIENNICTWO	60
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	61

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Brukinsa (zanubrutynib) zarejestrowany 22.11.2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Lek ma postać kapsułek twardych po 80 mg w opakowaniu 120 kaps. Produkt leczniczy Brukinsa podaje się doustnie. Zalecana dawka dobową zanubrutynibu wynosi 320 mg przyjmowana raz na dobę. W badaniu rejestracyjnym lek przyjmowano do momentu progresji choroby albo wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, Waldenström Macroglobulinemia) to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM.

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje szpik kostny (czasami węzły chłonne i śledzionę) oraz który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym.

Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia (zdarza się również u osób młodszych). Nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7/1 mln wśród mężczyzn oraz ~4/1 mln wśród kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata.

Według różnych źródeł mediana czasu przeżycia chorych wynosi od 6,4 do 8 lat. Rokowanie uzależnione jest również od grupy ryzyka – według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla WM z 2009 r. W zależności od liczby czynników ryzyka oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia na 87%, 68% i 36%, odpowiednio u chorych z grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM został opracowany dla chorych wymagających leczenia systemowego, nie powinno się go używać w określaniu wskazań do leczenia dla poszczególnych chorych.

Odnaleziono pięć wytycznych klinicznych, dwie polskie: PTOK 2020 oraz PGSz 2021, europejskie (ESMO 2018), amerykańskie (NCCN 2021) oraz międzynarodowe (IWWM 2020). Polskie oraz europejskie wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem ocenianego leku przez EMA. Zgodnie z powyższymi wytycznymi w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii w pierwszej linii można rozważyć zastosowanie ibrutynibu w monoterapii, a w przypadku nawrotu choroby, w pierwszej kolejności zaleca się udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie oraz stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT. W przypadku nawrotu w czasie krótszym niż rok oraz oporności na wcześniejsze leczenie zawierające rutyksymab, autorzy wytycznych zalecają monoterapię ibrutynibem. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat zaleca się ibrutynib lub schematy chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej, a u pacjentów z nawrotem WM po 3 latach zastosowanie alternatywnego schematu lub ibrutynibu.

W wytycznych IWWM 2020 (również opublikowanych przed zarejestrowaniem leku Brukinsa) stwierdzono, że chemioimmunoterapia (RCD lub bendamustyna z rutyksymabem), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rutyksymabem są preferowanymi opcjami leczenia podstawowego u pacjentów z objawową makroglobulinemią Waldenströma. Te schematy mogą być również stosowane w leczeniu pacjentów z nawrotem lub opornością

na leczenie. Jednak, jak zaznaczono, nie ustalono, który schemat leczenia zapewnia najlepszy profil bezpieczeństwa i skuteczności. Powodem braku konsensusu jest brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących te schematy. Autorzy wytycznych zalecają również udział w badaniach klinicznych pacjentom z objawową WM.

Wytyczne amerykańskie (opublikowane po zarejestrowaniu ocenianego leku) wymieniają zanubrutynib w monoterapii jako preferowany schemat zarówno w leczeniu I linii jak i w nawrotach, wymieniając przy tym pozostałe preferowane schematy: BR (bendamustyna / rytuksymab); R-Bor-D (rytuksymab/bortezomib/deksametazon); IR (ibrutynib/rytuksymab); RCD (rytuksymab/cyklofosamid/deksametazon). Zanubrutynib oraz schemat IR są rekomendowane z siłą kategorią 1, tzn. istnieją wysokiej jakości dowody oraz ogłoszono jednogłośnie konsensus zalecający interwencję.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EPAR Assessment Report Brukina, odnalezionych wytycznych klinicznych potencjalnym komparatorem dla ocenianego leku powinien być ibrutynib, jednak jest to produkt leczniczy niefinansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 203 (min 183; max 223) pacjentów. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować zanubrutynib. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Istnieje także niepewność w zakresie rzeczywistego odsetka pacjentów, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia albo nie kwalifikują się do stosowania chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu z WM w Polsce.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Brukina został zarejestrowany na podstawie randomizowanego, przeprowadzonego metodą otwartej próby badania klinicznego fazy III o akronimie ASPEN. Badanie to zostało przeprowadzone w 80 ośrodkach w USA, Australii oraz Europie i uczestniczyło w nim łącznie 229 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma. Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie Kohorty, w zależności od obecności MYD88MUT (Kohorta 1) lub MYD88WILD-TYPE (Kohorta 2). Pacjenci z Kohorty 1 zostali zrandomizowani do Ramienia A (zanubrutynib - 160 mg dwa razy dziennie) lub Ramienia B (ibrutynib - 420 mg na dobę). W Kohorcie 2 wszyscy pacjenci stanowili Ramię C badania i przyjmowali zanubrutynib (160 mg dwa razy dziennie). Leczenie w obu Kohortach trwało do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, śmierci, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z obserwacji, zakończenia badania lub wypowiedzenia umowy przez sponsora.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC) (Kohorta 1).

Na podstawie odnalezionych wytycznych można uznać wybór ibrutynibu jako komparatora w Kohorcie 1 za zasadny, ze względu na to, że zarówno u pacjentów z nietolerancją na chemio-immunoterapię jak i u pacjentów z nawrotem/opornością, odnalezione wytyczne są zgodne i zalecają stosowanie powyższego leku.

Badanie prowadzone metodą otwartej próby: EMA wskazuje, że ponieważ oba BTKi, zanubrutynib i ibrutynib są przeznaczone do leczenia doustnego, ale różnią się dawką, składem i sposobem podawania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 jako: pewne zastrzeżenia. Wynikają one z braku zaślepienia i wątpliwości, czy wiedza ta mogła wpływać na oszacowanie efektu w mierzonych punktach końcowych.

1.5 Ocena siły interwencji

Wpływ na przeżycie

Kohorta 1: mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (oszacowany odsetek 18-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 97% w grupie zanubrutynibu i 93% w grupie ibrutynibu).

Jakość życia

Kohorta 1: W większości ocen jakości życia zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy niż ibrutynib, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR).

Pozostałe punkty końcowe

Kohorta 1: odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) – pierwszorzędowy punkt końcowy, wyniósł 28,4% w grupie zanubrutynibu (29 os.) i 19,2% w grupie ibrutynibu (19 os.). Nie osiągnięto mediany czasu trwania tego punktu końcowego ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu (oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 92,9% i 64,2%). W okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu (oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 85,0% i 83,8%). W ChPL Brukinsa odnaleziono dodatkową informację: "Na podstawie zaktualizowanej daty granicznej odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wynosił odpowiednio 77,6% i 84,9% po 30 miesiącach (ibrutynib i zanubrutynib) z szacowanym ogólnym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,734 (95% CI: 0,380, 1,415)". Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wyniósł 94,1% w grupie zanubrutynibu (96 os.) oraz 92,9% w grupie ibrutynibu (92 os.).

W raporcie oceniających EPAR dla leku Brukinsa wskazano, że odpowiedzi na leczenie obserwowano dla zanubrutynibu we wszystkich podgrupach, w tym pacjentów MYD88WT (Kohorta 2) u których odsetek dobrej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej wyniósł 26,9%, odsetek odpowiedzi znacznej wyniósł 50%, zatem genotyp MYD88WILD-TYPE wykazał podobną odpowiedź jak u pacjentów z mutacją MYD88MUT.

W raporcie oceniającym EPAR dla leku Brukinsa wskazano, że skuteczność inhibitora kinazy tyrozynowej Burtona drugiej generacji, jaką jest zanubrutynib, została jasno wykazana wśród pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma.

Bezpieczeństwo

Kohorta 1: najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u >20% pacjentów) wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem były neutropenia, infekcja górnych dróg oddechowych i biegunka. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych ibrutynibem były biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenie i skurcze mięśni. Migotanie przedsionków, biegunkę, stłuczenie, skurcze mięśni, obrzęki obwodowe i zapalenie płuc zgłaszano z częstością o 10% wyższą wśród pacjentów przyjmujących ibrutynib w porównaniu z pacjentami leczonymi zanubrutynibem, natomiast neutropenia była zgłaszana z częstością o 10% wyższą wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem.

Kohorta 2: zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi u co najmniej 20% pacjentów były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenia, gorączka i anemia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia zostały odnotowane u 18 pacjentów (64%), a poważne zdarzenie niepożądane u 11 pacjentów (39%).

W raporcie oceniającym EPAR dla leku Brukinsa wskazano, że bezpieczeństwo zanubrutynibu było ogólnie porównywalne z ibrutynibem, z kilkoma ważnymi wyjątkami, u pacjentów leczonych zanubrutynibem obserwowano mniejsze ryzyko kilku zdarzeń, o których wiadomo, że są związane z leczeniem ibrutynibem (migotanie przedsionków, krwawienie, biegunka i nadciśnienie).

Najczęściej występującymi (≥20%) działaniami niepożądanymi wg ChPL Brukinsa były: neutropenia (56,2%), małopłytkowość (45,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (44,3%), krwotok/krwiak (32,2%), wysypka (29,8%), zasinienie (29,1%), niedokrwistość (28,9%), bóle mięśniowo-szkieletowe (24,3%), biegunka (23,6%), zapalenie płuc (22,1%) i kaszel (21,7%).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Koszt leczenia produktem leczniczym Brukinsa na pacjenta oszacowano na 1,01 mln PLN dla czasu terapii wynoszącej 18,7 mies. oraz 0,65 mln PLN dla terapii rocznej.

W wyniku wyszukiwania w bazie Pubmed nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej technologii. W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono rekomendacji wydanych przez inne agencje HTA ws. oceny leku Brukinsa.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 jako: pewne zastrzeżenia. Wynikają one z braku zaślepienia i wątpliwości, czy wiedza ta mogła wpływać na oszacowanie efektu w mierzonych punktach końcowych. Ramiona leczenia były ogólnie zrównoważone pod względem kluczowych cech wyjściowych; jednak więcej pacjentów przydzielonych losowo do zanubrutynibu niż do ibrutynibu było w wieku ≤ 75 lat (odpowiednio 33% vs 22%), i oraz miało anemię (hemoglobina ≤ 110 g/L odpowiednio u 66% vs 54% pacjentów).

Na podstawie raportu oceniającego EPAR dla leku Brukinsa zidentyfikowano następujące niepewności:

- badanie prowadzone metodą otwartej próby (EMA wskazuje, że ponieważ oba BTKi, zanubrutynib i ibrutynib są przeznaczone do leczenia doustnego, ale różnią się dawką, składem i sposobem podawania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania).
- zgodnie z wytycznymi IWWM 2020 oraz NCCN 2021 ibrutynib jest zalecany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniu ASPEN pacjenci leczeni ibrutynibem nie mieli możliwości stosowania leku w skojarzeniu z rytuksymabem.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania, w którym liczebność pacjentów była ograniczona. Nie raportowano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego, są one niedojrzałe, wskazano, że mediany nie zostały osiągnięte (podano oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń).

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Brukinsa, kapsułki twarde, 80 mg, 120 kapsulek
Substancja czynna	zanubrutynib
Oceniane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, a bo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii., C88.0
Kryteria diagnostyczne	Brak.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana całkowita dawka dobową zanubrutynibu wynosi 320 mg. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) a bo podzielić na dwie dawki po 160 g dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg). Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki w zaplanowanym terminie. następną dawkę należy przyjąć zgodnie z normalnym schematem.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.
Grupa ATC	L01EL03
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.</p>
Data dopuszczenia do obrotu	22.11.2021 r.
Podmiot odpowiedzialny	BeiGene Ireland Limited. 10 Earlsford Terrace Dublin 2 D02 T380 Irlandia

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Brukina (ostatnia aktualizacja: 06.01.2022 r.):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.02.2022 r.]

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan (E487), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), szelak (E904), żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520).

2.2.2 Diagnostyka

W ChPL Brukina przedstawiono informacje na temat diagnostyki przy kwalifikacji oraz monitorowania pacjenta w trakcie leczenia.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić status zakażenia HBV u pacjenta. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność HBV lub dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zaleca się konsultację ze specjalistą chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia.

2.2.1.2 Monitorowanie

- pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych krwawienia
- pacjentów należy monitorować i leczyć zgodnie ze standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B
- pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia
- raz w miesiącu w trakcie leczenia należy monitorować morfologię krwi
- monitorowanie pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych migotania przedsionków i trzepotania przedsionków
- kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji
- pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$) albo dializowanych należy monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane
- pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem działań niepożądanych produktu leczniczego.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

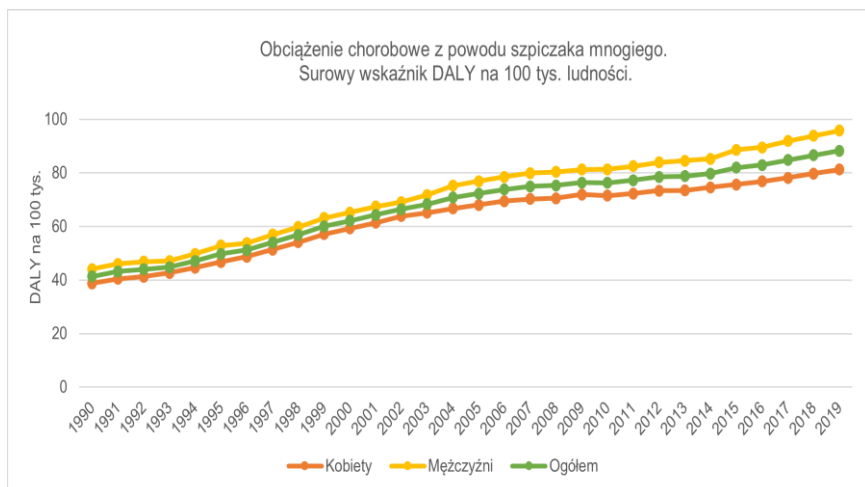
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Brukina stosowany we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii. które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Szpiczak mnogi (C88-C90.32). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 4,3 nowych przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana z kategorią Szpiczak mnogi (C88-C90.32) wynosiła odpowiednio 7,6 na 100 tys. ludności u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

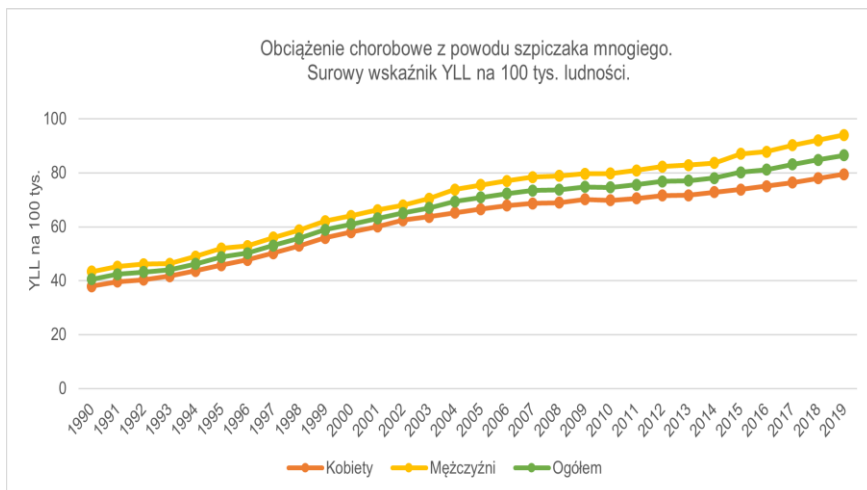
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niepełnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 88,3 (66,2 - 105,1)
 - Kobiety: 81,3 (57,4 - 103,6)
 - Mężczyźni: 95,8 (67,8 - 123,1)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 86,5 (64,8 - 103,3)
 - Kobiety: 79,5 (56,0 - 101,5)
 - Mężczyźni: 94,1 (66,7 - 121,0)



Rycina 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Rycina 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Szpiczak mnogi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 24-27.01.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Szpiczak mnogi (C88-C90.32)

Parametr	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	15757,10	17501,80	33258,90
DALY	16121,80	17826,60	33948,30

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 24-27.01.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C88.0

Definicja:

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, Waldenström Macroglobulinemia) to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM.

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje szpik kostny (czasami węzły chłonne i śledzionę) oraz który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym.

Większość przypadków chłoniaka limfoplazmocytowego przebiega z produkcją białka IgM (kryterium rozpoznania WM). Jedynie u mniej niż 5% chorych stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub chłoniaka limfoplazmocytowego niewydzielającego.

Autorzy wytycznych międzynarodowych (IWWM 2020) wskazują, że jako nietolerancję chemioimmunoterapii (rytuksymabu) rozumiemy nasilenie reakcji na wlew, który może spowodować, że terapia rytuksymabem stanie się niebezpieczna dla pacjentów. W przypadku pacjentów z nietolerancją rytuksymabu należy wypróbować powolne wlewy i, jeśli się utrzymuje, można rozważyć ofatumumab, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-CD20 lub inne leki.

Epidemiologia

Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia (zdarza się również u osób młodszych). Nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7/1 mln wśród mężczyzn oraz ~4/1 mln wśród kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata. Na podstawie publikacji Kanan 2014, w której przeprowadzono retrospektywny przegląd wykresów w klinicznej bazie danych ośrodka dla pacjentów z WM w latach 1996–2013, u których terapia rytuksymabem została przedwcześnie skrócona. Na podstawie tych danych wyznaczono, że u około 7% pacjentów (85/1183) stwierdzono nietolerancję na rytuksymab.

Rokowanie

Według różnych źródeł mediana czasu przeżycia chorych wynosi od 6,4 do 8 lat. Rokowanie uzależnione jest również od grupy ryzyka – według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla WM z 2009 r. (IPSSWM, International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia) wyodrębniono 5 niekorzystnych czynników ryzyka:

- wiek powyżej 65 lat;
- stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl;
- liczba płytek mniejsza lub równa 100 g/l;
- stężenie b2-mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l;
- stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 70 g/l.

W zależności od liczby czynników ryzyka oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia na 87%, 68% i 36%, odpowiednio u chorych z grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM został opracowany dla chorych wymagających leczenia systemowego, nie powinno się go używać w określaniu wskazań do leczenia dla poszczególnych chorych.

3.1.3 Kryteria populacji docelowej

Informacje na podstawie ChPL

Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan (E487), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), szelak (E904), żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520);

Kryteria kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym**Kryteria włączenia:**

- dorośli pacjenci z definitywnym rozpoznaniem WM, TN (ang. treatment naive) lub RR (ang. relapsed / refractory);
- leczenie zgodne z międzynarodowymi zaleceniami;
- pacjenci z TN powinni być niekwalifikujący się do leczenia standardowym schematem chemioimmunoterapii opartym na chorobach współistniejących i czynnikach ryzyka, zgodnie z dokumentacją specjalisty leczącego, a nie według preferencji pacjenta;
- pacjenci z nawrotem mogli otrzymać autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych;
- stan sprawności wg ECOG 0-2 z mierzalną chorobą;
- zachowane funkcje szpiku kostnego i narządów według określonych kryteriów.

Kryteria wykluczenia (wybrane):

- wcześniejsza ekspozycja na inhibitor kinazy tyrozynowej Burtona;
- standardowe wymagania dotyczące przeprowadzonych operacji, przebytej choroby nowotworowej, infekcji wirusowych;
- choroba serca, QTcF (ang. QT corrected for heart rate by Fridericia's cube root formula, QT skorygowane o tętno według wzoru na pierwiastek sześcienny Fridericia), arytmia, stwierdzona NYHA stopnia III lub IV w wywiadzie;
- istotna choroba współistniejąca lub niekontrolowane infekcje w wywiadzie;
- stwierdzony zespół Bing-Neela (zajęcie OUN).

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>);
- The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.01.2022 r.. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia</p> <p>IWWW 2020</p> <p>Międzynarodowe</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352302620302246?via%3Dihub</p>	<p>W wytycznych stwierdzono, że chemoimmunoterapia (RCD lub bendamustyna z rytuksymabem), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rytuksymabem są preferowanymi opcjami leczenia podstawowego u pacjentów z objawową makroglobulinemią Waldenströma. Te schematy mogą być również stosowane w leczeniu pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie. Jednak, jak zaznaczono, nie ustalono, który schemat leczenia zapewnia najlepszy profil bezpieczeństwa i skuteczności. Powodem braku konsensusu jest brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących te schematy. Autorzy wytycznych zalecają również udział w badaniach klinicznych pacjentom z objawową WM.</p> <p><u>Algorytm leczenia u pacjentów z objawową makroglobulinemią Waldenströma</u></p> <p>Preferowane opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab; • bortezomib, deksametazon i rytuksymab; • cyklofosfamid, deksametazon i rytuksymab; • brutynib (z rytuksymabem lub bez). <p>Inne opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib; • karfilzomib, deksametazon i rytuksymab; • fludarabina i rytuksymab; • kszazomib, deksametazon i rytuksymab; • R-CHOP; • R-CVP; • rytuksymab; • ofatumumab. <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy unikać bortezomibu i winkrystyny u pacjentów z neuropatią; • należy unikać karfilzomibu u pacjentów z chorobami serca lub pacjentów w wieku > 65 lat; • należy unikać analogów nukleozydów u pacjentów, którzy są kandydatami do przeszczepu komórek macierzystych; • należy rozważyć odroczenie rytuksymabu, jeśli stężenie IgM w surowicy jest > 4 000 mg/dl; • należy rozważyć ofatumumab u pacjentów z nietolerancją rytuksymabu. <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>PTOK 2020</p> <p>Polska</p> <p>http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.8.Makroglobulinemia_Waldenströma_ch%C5%82oniak_limfoplazmocytowy_200520.pdf</p>	<p>Leczenie pierwszego wyboru:</p> <p>Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) oraz czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM.</p> <p><u>Chorzy fit, kwalifikujący się do auto-HSCT:</u></p> <p>Chorzy z małą masą guza (bez ciężkich cytopenii, HVS i organomegalii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCD - rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon (6 cykli) - może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii; • RB - rytuksymab, bendamustyna (4-6 cykli); • R-Bor-D- rytuksymab, bortezomib, deksametazon (5 cykli); • R-Bor - rytuksymab, bortezomib (6 cykli) • ibrutynib (420 mg/d.);

	<p>Chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RB (4-6 cykli); • R-Bor-D (5 cykli); • brutynib (420 mg/d.); <p><u>Chorzy unfit:</u></p> <p>Chorzy z małą masą guza (bez ciężkich cytopenii, HVS i organomegalii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fludarabina - doustnie (6 cykli); • RCD (6 cykli); • rytuksymab (8 cykli) - chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii; • brutynib (420 mg/d.) - chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii; • chlorambucyl (12 cykli); <p>Chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutynib (420 mg/d.) - chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii; • RB (4 cykle) - chorzy unfit mogą wymagać zmniejszenia dawki bendamustyny, zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) i/lub profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej; <p>Choroba oporna lub nawrotowa</p> <p>W przypadku chorych z nawrotem lub opornością rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia ibrutynibem - u pacjentów z opornością na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok; • brutynib lub schematy chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej – u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat; • powtórzenie wcześniejszego schematu immunochemioterapii (pacjenci <i>fit</i> i <i>unfit</i>) lub zastosowanie schematu alternatywnego (pacjenci <i>unfit</i>) lub ibrutynib - u pacjentów z nawrotem WM po 3 latach. <p>Schematy immunochemioterapii, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia, są takie, jak w pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-Bor, R-Bor-D.</p> <p>U chorych z nawrotem WM skuteczność wykazuje również rytuksymab w połączeniu z fludarabiną ± cyklofosfamidem (FR, FCR), ale należy pamiętać o potencjalnej toksyczności takiego leczenia, głównie zwiększonego ryzyka cytopenii i infekcji.</p> <p>Leki immunomodulujące, takie jak talidomid i lenalidomid, w połączeniu z rytuksymabem oceniano w jednoośrodkowych badaniach II fazy u chorych na WM w leczeniu pierwszej linii lub kolejnej. Odnotowano wysoką częstość neurotoksyczności w stopniu II lub wyższym według klasyfikacji WHO (44%) u chorych leczonych RT oraz niedokrwiłość w stopniu II lub III według WHO u 56% chorych leczonych rytuksymabem + lenalidomid.</p>
<p style="text-align: center;">European Society of Medical Oncology</p> <p style="text-align: center;">ESMO 2018</p> <p style="text-align: center;">Europa</p> <p>https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31695-3/pdf</p>	<p>Leczenie pierwszego wyboru:</p> <p>Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) oraz czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM.</p> <p><u>Chorzy fit, kwalifikujący się do auto-HSCT:</u></p> <p>Chorzy z małą masą guza (bez ciężkich cytopenii, HVS i organomegalii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCD - rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon (6 cykli) - może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii; [III, B] • RB - rytuksymab, bendamustyna (4-6 cykli); [II, B] • R-Bor-D- rytuksymab, bortezomib, deksametazon (5 cykli); [III, B] • R-Bor - rytuksymab, bortezomib (6 cykli); [III, B] • ibrutynib (420 mg/d.); [II, B] <p>Chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RB (4-6 cykli); [II, B] • R-Bor-D (5 cykli); [III, B] • brutynib (420 mg/d.); [II, B] <p><u>Chorzy unfit:</u></p> <p>Chorzy z małą masą guza (bez ciężkich cytopenii, HVS i organomegalii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fludarabina - doustnie (6 cykli); [I, B] • RCD (6 cykli); [III, B] • rytuksymab (8 cykli) - chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii; [III, B] • ibrutynib (420 mg/d.) - chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii; [IV,C] • chlorambucyl (12 cykli);

Chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia):

- brutynib (420 mg/d.) - chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii; [IV, C]
- RB (4 cykle) - chorzy unfit mogą wymagać zmniejszenia dawki bendamustyny, zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) i/lub profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej; [II, B]

Choroba oporna lub nawrotowa

W przypadku chorych z nawrotem lub opornością rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT:

- monoterapia ibrutinibem - u pacjentów z opornością na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok;
- brutynib lub schematy chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej – u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat;
- powtórzenie wcześniejszego schematu immunochemioterapii (pacjenci *fit* i *unfit*) lub zastosowanie schematu alternatywnego (pacjenci *unfit*) lub ibrutinib - u pacjentów z nawrotem WM po 3 latach.

Podsumowanie rekomendacji:

- chorzy bezobjawowi nie powinni być leczeni, ale monitorowani co 3–6 miesięcy [III, C];
- na ogół sam poziom monoklonalnych IgM nie jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia [III, D];
- plazmafereza powinna być stosowana w celu natychmiastowego złagodzenia zespołu nadlepkocisty wraz z odpowiednią terapią systemową [IV, A];
- wskazania do terapii obejmują obecność objawów B (gorączka, nocne poty i utrata wagi), cytopenie, nadmierną lepkość, umiarkowaną lub ciężką neuropatię, amyloidozę, objawowe krioglobulinemia lub choroba zimnej aglutyniny;
- połączenie rytuksymabu ze środkami alkilującymi (doustnie lub dożylnie cyklofosfamid lub bendamustyna) lub z inhibitorami proteasomu to podstawowe opcje leczenia;
- terapia jednoskładnikowa środkami alkilującymi lub analogami nukleozydów lub rytuksymabem jest rozważana tylko u pacjentów niezdolnych do skuteczniejszej chemioimmunoterapii skojarzonej;
- leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest zalecane u pacjentów z WM [IV, C];
- w przypadku pacjentów, u których nastąpił nawrót w ciągu 12 miesięcy od chemioimmunoterapii, w tym pacjentów opornych na rytuksymab, leczeniem z wyboru jest brutynib w monoterapii [III, A];
- w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii w pierwszej linii można rozważyć zastosowanie ibrutinibu w monoterapii [V, B];
- w przypadku pacjentów z późnymi nawrotami po chemioimmunoterapii można rozważyć alternatywną kombinację chemioimmunoterapii lub wcześniejszy skuteczny schemat leczenia lub brutynib [III, A];
- terapię wysokimi dawkami z ASCT można rozważyć u wybranych młodych pacjentów z nawrotem chemowrażliwości [IV, B];
- zdecydowanie zachęcamy wszystkich pacjentów do udziału w badaniach klinicznych, zarówno na pierwszej, jak i na kolejnych liniach leczenia.

Konflikt interesów – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów.

Źródło finansowania – brak informacji.

Poziomy dowódów:

I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędny) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności

II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędny (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością

III - Prospektywne badania kohortowe

IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

Sila rekomendacji:

A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane

B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane

C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.

<p>Polska Grupa Szpiczakowa</p> <p>PGSz 2021</p> <p>Polska</p> <p>http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf</p>	<p>Leczenie pierwszej linii:</p> <p>Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) oraz czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy kwalifikujący się do autoHSCT: RCD; BR; R-Bor-D; R-Bor; • chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią: RCD; RB; R-Bor; • chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami: R-BorD; RB (alternatywnie FR – fludarabina, rytuksymab lub FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab); • chorzy z neuropatią związaną z IgM: R, RCD (alternatywnie Fr lub RB); • chorzy starsi w złym stanie ogólnym: RCD, fludarabina doustnie (alternatywnie rytuksymab lub chlombucyl); • chorzy starsi niekwalifikujący się do leczenia dożylnego: fludarabina doustnie (alternatywnie chlorambucyl); <p>Leczenie kolejnej linii:</p> <p>W przypadku chorych z nawrotem lub opornością rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących, planowanej procedury autoHSCT.</p> <p>Schematy, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia są takie, jak dla pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-Bor, R-BorD, a także FCR oraz monoterapię brutynibem. Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu.</p> <p>Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia lub pacjenci z chemiooporną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z autoHSCT.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN 2021</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf#WMLPL_v2.2022_Final%20Pink%20Copy_120721.indd%3AWMLPL_v2.2022_Final%20Pink%20Copy_120721.indd%3A7410</p>	<p><u>Terapia pierwotna w makroglobulinemii Waldenströma (zestawione alfabetycznie):</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna / rytuksymab; • bortezomib / deksametazon/ rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM); • brutynib +/- rytuksymab (kategoria 1); • rytuksymab / cyklofosfamid / deksametazon; • zanubrutynib (kategoria 1). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna; • bortezomib +/- rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM); • bortezomib / deksametazon; • karfilzomib / rytuksymab / deksametazon; • kładrybina +/- rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i/lub rozwojem zespołu mielodysplastycznego / ostrym białaczką szpikową u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • fludarybina +/- rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i/lub rozwojem zespołu mielodysplastycznego / ostrym białaczką szpikową u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • fludarabina/ cyklofosfamid/deksametazon (może być związany z transformacją choroby i/lub rozwojem zespołu mielodysplastycznego / ostrym białaczką szpikową u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • ksazomib / rytuksymab / deksametazon; • rytuksymab; • rytuksymab/cyklofosfamid/prednizon; <p>Terapie rekomendowane w przypadku wcześniej leczonej makroglobulinemii Waldenströma (zestawione alfabetycznie):</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna / rytuksymab; • bortezomib / deksametazon/ rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM); • brutynib +/- rytuksymab (kategoria 1); • rytuksymab / cyklofosfamid / deksametazon; • zanubrutynib (kategoria 1).

	<p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib; • bendamustyna; • bortezomib +/- rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM); • bortezomib / deksametazon; • kładrybina +/- rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i/lub rozwojem zespołu mielodysplastycznego / ostrym białaczką szpikową u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • cyklofosfamid / doksorubicyna / winkrystyna/ prednizon / rytuksymab; • fludarybina +/- rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i/lub rozwojem zespołu mielodysplastycznego / ostrym białaczką szpikową u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • fludarabina/ cyklofosfamid/deksametazon (może być związany z transformacją choroby i/lub rozwojem zespołu mielodysplastycznego / ostrym białaczką szpikową u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • rytuksymab; • rytuksymab/cyklofosfamid/prednizon; • wenetoklaks; <p>Użyteczne w określonych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus; • ofatumumab (dla pacjentów nietolerujących rytuksymabu) - może być stosowany jako pojedynczy środek lub w terapii skojarzonej wszędzie tam, gdzie podawany jest rytuksymab. Chociaż ofatumumab nie jest już dostępny na rynku, można go uzyskać do użytku klinicznego; <p><u>Siła zaleceń:</u> Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej. 1 — wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję 2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości <u>Konflikt interesów:</u> przedstawione deklaracje potencjalnych konfliktów interesu. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
--	--

Podsumowanie

Odnaleziono pięć wytycznych klinicznych, dwie polskie: PTOK 2020 oraz PGSz 2021, europejskie (ESMO 2018), amerykańskie (NCCN 2021) oraz międzynarodowe (IWWW 2020). Polskie oraz europejskie wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem ocenianego leku przez EMA. Zgodnie z powyższymi wytycznymi w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii w pierwszej linii można rozważyć zastosowanie ibrutynibu w monoterapii, a w przypadku nawrotu choroby, w pierwszej kolejności zaleca się udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie oraz stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT. W przypadku nawrotu w czasie krótszym niż rok oraz oporności na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab, autorzy wytycznych zalecają monoterapię ibrutynibem. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat zaleca się ibrutynib lub schematy chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej, a u pacjentów z nawrotem WM po 3 latach zastosowanie alternatywnego schematu lub ibrutynib.

W wytycznych międzynarodowych IWWW 2020 (również opublikowanych przed zarejestrowaniem leku Brukina) stwierdzono, że chemioimmunoterapia (RCD lub bendamustyna z rytuksymabem), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rytuksymabem są preferowanymi opcjami leczenia podstawowego u pacjentów z objawową makroglobulinemią Waldenströma. Te schematy mogą być również stosowane w leczeniu pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie. Jednak, jak zaznaczono, nie ustalono, który schemat leczenia zapewnia najlepszy profil bezpieczeństwa i skuteczności. Powodem braku konsensusu jest brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących te schematy. Autorzy wytycznych zalecają również udział w badaniach klinicznych pacjentom z objawową WM.

Wytyczne amerykańskie (opublikowane po zarejestrowaniu ocenianego leku) wymieniają zanubrutynib w monoterapii jako preferowany schemat zarówno w leczeniu I linii jak i w nawrotach, wymieniając przy tym pozostałe preferowane schematy: BR (bendamustyna / rytuksymab); R-Bor-D (rytuksymab/bortezomib/deksametazon); IR (ibrutynib/rytuksymab); RCD (rytuksymab/cyklofosfamid/deksametazon). Zanubrutynib oraz schemat IR są rekomendowane z siłą kategorią 1, tzn. istnieją wysokiej jakości dowody oraz ogłoszono jednogłośny konsensus zalecający interwencję.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Brukinsa nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Do momentu zakończenia prac nad oceną leku Brukinsa, w Agencji oceniano trzy leki we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma. Zlecenie dotyczące rytuksymabu (nr BIP 080/2015) w zakresie zasadności dalszej refundacji ocenianych leków, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji. W opinii Rady Przejrzystości zasadna jest dalsza refundacja leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu C88.0 - makroglobulinemia Waldenströma.

Kolejnym lekiem ocenianym przez Agencję był bortezomib (nr BIP 127/2015), którego zlecenie dotyczyło przygotowania opinii Rady Przejrzystości w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania odmiennych niż określone w ChPL, w tym przypadku Rada również uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bortezomib m.in. we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.

Jako ostatni oceniano ibrutynib we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W ramach tej oceny, Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wyżej wymienionego leku, uzasadniając swoją decyzję brakiem poparcia konsultanta krajowego oraz innych krajowych ekspertów oraz niejasności czy oczekiwany efekt terapeutyczny nie jest możliwy do uzyskania przy zastosowaniu innych leków. Prezes Agencji natomiast zaopiniował pozytywnie wnioskowaną terapię w ramach RDTL.

Szczegółowe wyniki przeglądu wcześniejszych ocen AOTMiT stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: Jak wskazano w EPAR Assessment Report, strategię terapeutyczną w WM opierają się na stanie indywidualnego pacjenta i cechach choroby. WM jest bardzo wrażliwa na chemioterapię, z ogólnym wskaźnikiem odpowiedzi na poziomie 90% w pierwszej linii. Autologiczny i allogeniczny przeszczep komórek macierzystych ma znaczenie u (niektórych) młodszych pacjentów, często z wczesnymi nawrotami. Leczenie jest wskazane tylko w celu zmniejszenia objawów i uszkodzenia narządów, z powodu objawów reologicznych i autoimmunologicznych, niewydolności szpiku kostnego i masywnej choroby. Algorytmy pierwszego rzutu u większości pacjentów obejmują 4-6 cykli chemio-immunoterapii skojarzonej z rytuksymabem, czynnikami alkilującymi, glikokortykoidem i inhibitorem proteasomu. Wszyscy pacjenci, wcześniej nieleczeni (TN) lub pacjenci z nawrotem/opornością na leczenie (RR) są kandydatami do włączenia do badań klinicznych w celu dalszej poprawy skuteczności i/lub zmniejszenia działań niepożądanych. Te standardowe schematy leczenia można powtórzyć w kolejnych liniach, w zależności od czasu do nawrotu i indywidualnej ponownej oceny. Jak wskazała EMA, zatwierdzenie inhibitora BTK Imbruvica (ibrutynib) w WM w 2015 r. w UE stanowi nową, skuteczną i doustną opcję leczenia zarówno dla pacjentów z TN, jak i RR, kontynuowaną codziennie do progresji lub nietolerancji i bez potencjalnego ryzyka wtórnego nowotworu,
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: Na podstawie odnalezionych wytycznych dotyczących postępowania w leczeniu pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemio-immunoterapii komparatorem jaki można przyjąć jest ibrutynib (w monoterapii jak i w skojarzeniu z rytuksymabem). Zarówno starsze wytyczne kliniczne, opublikowane przed rejestracją leku Brukina (ESMO 2018, PTOK 2020, IWWM 2020) wskazują, że w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do chemio-immunoterapii w pierwszej linii można zastosować ibrutynib w monoterapii. W nawrocie lub oporności na wcześniejszą terapię, powyższe wytyczne w pierwszej kolejności zalecają udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami, wytyczne zalecają ibrutynib w monoterapii, schematy chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej lub alternatywne schematy. Jedyne wytyczne opublikowane po rejestracji Brukina (NCCN 2021) stawiają zanubrutynib, do zastosowania zarówno w I linii jak i przy nawrotach/oporności, na równi ze schematem IR (ibrutynib/rytuksymab) przypisując kategorię rekomendacji 1, tzn., że istnieją wysokiej jakości dowody oraz ogłoszono jednogłośny konsensus zalecający interwencję.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: Produkt leczniczy Brukina został zarejestrowany na podstawie randomizowanego badania III fazy, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo względem aktywnego komparatora, ibrutynibu. Jest to podejście zgodne z rekomendacjami klinicznymi w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C88.0 są:

- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C88.0: siarczan bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarybina, ifosfamid, merkaptouryna, metotreksat, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyn, bortezomib.

3.4.2 Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EPAR Assessment Report Brukinsa, odnalezionych wytycznych klinicznych potencjalnym komparatorem dla ocenianego leku powinien być ibrutynib, jednak jest to produkt leczniczy niefinansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma. Na podstawie przeglądu opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych. Imbruvica (ibrutynib) był oceniany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma (zlecenie 204/2018). W opinii Rady Przejrzystości finansowanie powyższej technologii uznano za niezasadne, natomiast Prezes AOTMiT zaopiniował pozytywnie zasadność finansowania Imbruvica w ramach zlecenia.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, Waldenström Macroglobulinemia) to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM.

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje szpik kostny (czasami węzły chłonne i śledzionę) oraz który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym.

Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia (zdarza się również u osób młodszych). Nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7/1 mln wśród mężczyzn oraz ~4/1 mln wśród kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata. Na podstawie publikacji Kanan 2014, w której przeprowadzono retrospektywny przegląd wykresów w klinicznej bazie danych ośrodka dla pacjentów z WM w latach 1996–2013, u których terapia rytuksymabem została przedwcześnie skrócona. Na podstawie tych danych wyznaczono, że u około 7% pacjentów (85/1183) stwierdzono nietolerancję na rytuksymab.

Według różnych źródeł mediana czasu przeżycia chorych wynosi od 6,4 do 8 lat. Rokowanie uzależnione jest również od grupy ryzyka – według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla WM z 2009 r. W zależności od liczby czynników ryzyka oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia na 87%, 68% i 36%, odpowiednio u chorych z grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM został opracowany dla chorych wymagających leczenia systemowego, nie powinno się go używać w określaniu wskazań do leczenia dla poszczególnych chorych.

Odnaleziono pięć wytycznych klinicznych, dwie polskie: PTOK 2020 oraz PGSz 2021, europejskie (ESMO 2018), amerykańskie (NCCN 2021) oraz międzynarodowe (IWWM 2020). Polskie oraz europejskie wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem ocenianego leku przez EMA. Zgodnie z powyższymi wytycznymi w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii w pierwszej linii można rozważyć zastosowanie ibrutynibu w monoterapii, a w przypadku nawrotu choroby, w pierwszej kolejności zaleca się udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie oraz stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT. W przypadku nawrotu w czasie krótszym niż rok oraz oporności na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab, autorzy wytycznych zalecają monoterapię ibrutynibem. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat zaleca się ibrutynib lub schematy chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej, a u pacjentów z nawrotem WM po 3 latach zastosowanie alternatywnego schematu lub ibrutynib.

W wytycznych międzynarodowych IWWM 2020 (również opublikowanych przed zarejestrowaniem leku Brukinsa) stwierdzono, że chemioimmunoterapia (RCD lub bendamustyna z rytuksymabem), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rytuksymabem są preferowanymi opcjami leczenia podstawowego u pacjentów z objawową makroglobulinemią Waldenströma. Te schematy mogą być również stosowane w leczeniu pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie. Jednak, jak zaznaczono, nie ustalono, który schemat leczenia zapewnia najlepszy profil bezpieczeństwa i skuteczności. Powodem braku konsensusu jest brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących te schematy. Autorzy wytycznych zalecają również udział w badaniach klinicznych pacjentom z objawową WM.

Wytyczne amerykańskie (opublikowane po zarejestrowaniu ocenianego leku) wymieniają zanubrutynib w monoterapii jako preferowany schemat zarówno w leczeniu I linii jak i w nawrotach, wymieniając przy tym pozostałe preferowane schematy: BR (bendamustyna / rytuksymab); R-Bor-D (rytuksymab/bortezomib/deksametazon); IR (ibrutynib/rytuksymab); RCD (rytuksymab/cyklofosfamid/deksametazon). Zanubrutynib oraz schemat IR są rekomendowane z siłą kategorią 1, tzn. istnieją wysokiej jakości dowody oraz ogłoszono jednogłośny konsensus zalecający interwencję.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EPAR Assessment Report Brukinsa, odnalezionych wytycznych klinicznych potencjalnym komparatorem dla ocenianego leku powinien być ibrutynib, jednak jest to produkt leczniczy niefinansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.

3.6 Horizon scanning

Dnia 09.02.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej biomedtracker.com zakończonych oraz aktualnie prowadzonych badań we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma. Wyniki wyszukiwania zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wyniki Horizon scanning dla wskazania: makroglobulinemia Waldenströma

Drug	Lead Company	Partner	Former Companies	Target	Clinical Trial Analysis	Phase	Approval Date	LOA	Current QLS POA	Upcoming Catalyst
Imbruvica	AbbVie Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Johnson & Johnson (JNJ) Royalty Pharma plc (RPRX) 	Pharmacyclics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) 	View Analysis (08/19/21)	Approved	01/2015	100% (Same As Avg.)	100%	
Brukinsa	BeiGene, Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> Medison Pharma Ltd. 		<ul style="list-style-type: none"> Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) 	View Analysis (01/20/22)	Approved	08/2021	100% (Same As Avg.)	100%	08/01/2022 - 08/31/2022
Tirabrutinib	Gilead Sciences, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Ono Pharmaceutical Company, Ltd. (4528:JP) 		<ul style="list-style-type: none"> Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) 	View Analysis (08/21/20)	Approved in other than U.S./E.U.				
Aliqopa	Bayer AG			<ul style="list-style-type: none"> PI3K/AKT pathway 	View Analysis (04/10/21)	III		50% (6% Above Avg.)	68%	
CLR 131	Cellecris Biosciences, Inc.			<ul style="list-style-type: none"> Lipid Rafts PI3K/AKT pathway Radiopharmaceutical 	View Analysis (08/16/21)	II		11% (Same As Avg.)	15%	
Ukonig	TG Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Rhizen Pharmaceuticals S.A. 		<ul style="list-style-type: none"> CK1E (Casein Kinase 1 epsilon) p110 delta/PIK3CD 	View Analysis (11/03/20)	II		11% (Same As Avg.)	12%	

Drug	Lead Company	Partner	Former Companies	Target	Clinical Trial Analysis	Phase	Approval Date	LOA	Current QLS POA	Upcoming Catalyst
				<ul style="list-style-type: none"> PI3K/AKT pathway 						
Calquence	AstraZeneca PLC	<ul style="list-style-type: none"> Acerta Pharma BV Merck & Co., Inc. (MRK) 		<ul style="list-style-type: none"> Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) 	View Analysis (12/19/19)	I/II		15% (4% Above Avg.)	43%	
APG-2575	Ascentage Pharma Group Corporation	<ul style="list-style-type: none"> University of Texas MD Anderson Cancer Center 		<ul style="list-style-type: none"> B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)/Bcl-2 Family 	View Analysis (07/14/21)	I/II		11% (Same As Avg.)	6%	
Pirtobrutin b	Eli Lilly and Company		Loxo Oncology at Lilly	<ul style="list-style-type: none"> Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) 	View Analysis (12/05/20)	I/II		11% (Same As Avg.)	8%	
Mavoxifafor	X4 Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Abbisko Therapeutics Co., Ltd. 	Arsanis Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Chemokine (C-X-C motif) Receptor 4 (CXCR4) Immune System 	View Analysis (12/12/21)	I		5% (Same As Avg.)	1%	
ICP-022	InnoCare Pharma Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> Biogen, Inc. (BIIB) 		<ul style="list-style-type: none"> Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) 	View Analysis (12/11/21)	Development Outside U.S.				
Zydelig	Gilead Sciences, Inc.			<ul style="list-style-type: none"> p110 delta/PIK3CD PI3K/AKT pathway 	View Analysis (10/22/20)	Suspended				
IMO-8400	Idera Pharmaceuticals, Inc.			<ul style="list-style-type: none"> Toll-like receptor 7 (TLR7) Toll-like receptor 8 (TLR8) Toll-like receptor 9 (TLR9) 	View Analysis (09/26/16)	Suspended				

Drug	Lead Company	Partner	Former Companies	Target	Clinical Trial Analysis	Phase	Approval Date	LOA	Current QLS POA	Upcoming Catalyst
Oprozomib	Amgen, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Ono Pharmaceutical Company, Ltd. (4528:JP) 	Onyx Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Proteasome 	View Analysis (04/28/21)	Suspended			8%	
Cusatuzumab	argenx N.V.	<ul style="list-style-type: none"> University of Bern 		<ul style="list-style-type: none"> Cluster of Differentiation 70 (CD70) 	View Analysis (09/30/16)	Suspended				
Rituxan	Roche Holding AG	<ul style="list-style-type: none"> Biogen, Inc. (BIIB) Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (4519) Cipla Limited (CIPLA) Nippon Zenyaku Kogyo Co Ltd 		<ul style="list-style-type: none"> Cluster of Differentiation 20 (CD20) Immune System 	View Analysis (12/10/12)	Suspended				
Velcade	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> Johnson & Johnson (JNJ) 		<ul style="list-style-type: none"> Proteasome 	View Analysis (02/04/21)	Suspended			12%	
Epratuzumab	Gilead Sciences, Inc.		Immunomedics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Cluster of Differentiation 22 (CD22) 	View Analysis (12/10/12)	Suspended				
Atacicept	Vera Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Bristol Myers Squibb Company (BMY) Merck KGaA (MKKGY) 		<ul style="list-style-type: none"> APRIL B-cell activating factor (BAFF)/B-lymphocyte stimulator (BLyS) 	View Analysis (02/18/09)	Suspended				

Drug	Lead Company	Partner	Former Companies	Target	Clinical Trial Analysis	Phase	Approval Date	LOA	Current QLS POA	Upcoming Catalyst
Perifosine	Aeterna Zentaris Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Akebia Therapeutics, Inc. (AKBA) Yakult Honsha Co. Ltd. (2267:JP) 		<ul style="list-style-type: none"> PI3K/AKT pathway 	View Analysis (05/07/12)	Suspended				
Afinitor	Novartis AG	<ul style="list-style-type: none"> BeiGene, Ltd. (BGNE) 		<ul style="list-style-type: none"> Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)/mTORC 	View Analysis (05/08/19)	Suspended				
Arzerra	Novartis AG	<ul style="list-style-type: none"> DRI Capital Inc. Genmab A/S (GMAB) 		<ul style="list-style-type: none"> Cluster of Differentiation 20 (CD20) 	View Analysis (12/31/17)	Suspended				
Enzastaurin	Denovo Biopharma LLC	<ul style="list-style-type: none"> Aytu BioPharma, Inc. (AYTU) 	Rumpus Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> Protein Kinase C (PKC) 	View Analysis (09/16/14)	Suspended				
Sapanisertib	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.		Intellikine, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)/mTORC PI3K/AKT pathway 	View Analysis (08/01/14)	Suspended				
Blincyto	Amgen, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Astellas Pharma, Inc. (4503:JP) AstraZeneca PLC (AZN) Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (RDY) 	Micromet, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Cluster of Differentiation 19 (CD19) Cluster of Differentiation 3 (CD3) Immune System 	View Analysis (07/06/15)	Suspended				
Otlertuzumab	Aptevo Therapeutics Inc.			<ul style="list-style-type: none"> Cluster of Differentiation 37 (CD37) 	View Analysis (06/11/13)	Suspended				

Drug	Lead Company	Partner	Former Companies	Target	Clinical Trial Analysis	Phase	Approval Date	LOA	Current QLS POA	Upcoming Catalyst
Ninlaro	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.			<ul style="list-style-type: none"> Proteasome 	View Analysis (05/14/19)	Suspended				
Ublituximab	IG Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Ildong Pharmaceutical Co., Ltd. (000230) LFB Group 	rEVO Biologics Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Cluster of Differentiation 20 (CD20) 	View Analysis (05/31/21)	Suspended				

LoA - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu oszacowana wg analityków platformy Informa.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1 Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w EPAR chorobowość na WM w Europie wynosi 1 na 102 220 mieszkańców. W wytycznych PTOK 2020 oraz PGSz 2021 wskazano, że w populacji europejskiej zapadalność na WM u mężczyzn szacuje się na 7,3 przypadków/1 mln, a u kobiet — na 4,2 przypadków/1 mln.

Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących odsetków pacjentów z WM, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii w Polsce.

Liczba ludności w Polsce w końcu czerwca 2021 r. wynosiła 38 162 tys. osób. [1]. Przy wskazanej powyżej chorobowości na WM w Europie na poziomie 1 na 102 220 mieszkańców, można przyjąć, że liczba pacjentów z WM w Polsce wynosi 373.

Na podstawie brytyjskiego rejestru pacjentów z WM (obejmującego łącznie 579 pacjentów) określono, że 28,7% pacjentów będzie leczonych w ramach drugiej linii leczenia [2].

Założono, że pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia w pierwszej linii ogółem będą dopełniać do 100% pacjentów leczonych w ramach drugiej linii (100%-28,7%). Odsetek chorych z WM, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii w leczeniu pierwszego rzutu określono na podstawie odsetka pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wg IPSSWM (36%) wskazanego w wytycznych PGSz.

Jako margines błędu przyjęto +/-10%. W publikacji Tam 2020 wskazano, że mediana długości terapii zanubrutynibem wyniosła 18,7 miesięcy, zatem będzie dochodziło do kumulowania się pacjentów w drugim roku analizy. Przyjęto zatem, że średnio terapia będzie stosowana przez 19 miesięcy oraz średnio w skali miesiąca 1/12 pacjentów z populacji docelowej będzie rozpoczyna leczenie preparatem Brukinsa.

[1] Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2021 r. Stan w dniu 30 czerwca. Warszawa, 2021 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021_6.30.html [dostęp: 10.02.2022 r.]

[2] The Rory Morrison Registry. First UK WM Registry Report 2018 <https://e-dendrite.com/Publishing/Reports/Macroglobulinaemia/WM2018.pdf> [dostęp: 10.02.2022 r.]

4.1.2 Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 7,3 przypadków/1 mln u mężczyzn, a u kobiet — na 4,2 przypadków/1 mln.

Liczba osób leczonych rocznie: 203 (183 – 223)

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 203 (183 – 223)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 110 (99-121)

Szacowana populacja w drugim roku: 292 (263-321)

Populacja w okresie stabilnym: 321 (289–353)

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 203 (min 183; max 223) pacjentów. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować zanubrutynib. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Istnieje także niepewność w zakresie rzeczywistego odsetka pacjentów, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia albo nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii w leczeniu pierwszego rzutu z WM w Polsce.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zanubrutynib we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 26.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wyłączenia badań

Oceniany element	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, a bo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	zanubrutynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją ASPEN podzielone na dwie Kohorty. Kohorta 1 (pacjenci z MYD88MUT) obejmowała Ramię A – zanubrutynib i Ramię B – ibrutynib, natomiast Kohorta 2 (pacjenci z MYD88WILD-TYPE) obejmowała Ramię C – zanubrutynib. W Kohorcie numer 2 nie było grupy kontrolnej. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III przeprowadzone metodą otwartej próby</p> <p>Akronim: ASPEN, NCT03053440, Tam 2020 (Kohorta 1), Dimopolous 2020 (Kohorta 2)</p> <p>Źródło finansowania: BeiGene</p>	<p>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): 80 ośrodków w USA, Australii i Europie.</p> <p>liczba ramion: 3</p> <p>randomizacja: w oparciu o sekwencjonowanie genu MYD88, pacjentów włączono do Kohorty 1 (MYD88MUT) lub Kohorty 2 (MYD88WILD-TYPE). Pacjenci z brakującymi lub niejednoznaczными wynkami sekwencjonowania genu MYD88 byli domyślnie przypisywani do Kohorty 2. Stosując system Interactive Response Technology, pacjenci z Kohorty 1 zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej zanubrutynib (Ramię A) lub ibrutynib (Ramię B).</p> <p>Czynniki stratyfikacji obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • status mutacji CXCR4 (CXCR4WHIM versus CXCR4WILD-TYPE versus brak) oraz • liczba wcześniejszych terapii WM (0 vs 1-3 vs > 3). <p>Pacjenci z Kohorty 2 zostali przydzieleni do otrzymywania zanubrutynib (Ramię C) przez system Interactive Response Technology.</p> <p>Stratyfikowaną randomizację do Kohorty 1 i przydział do Kohorty 2 przeprowadzono centralnie przez system Interactive Response Technology w dniu 1. cyklu 1. lub bezpośrednio przed nim. Czas od randomizacji pacjenta do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem wynosił ≤ 5 dni.</p> <p>zaślepienie: badanie nie zostało zaślepienie ze względu na różnice w dawkowaniu i wielkości tabletki/kapsułki.</p> <p>typ hipotezy: <i>superiority</i> dla pierwszorzędnego</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z definitywnym rozpoznaniem WM, TN (ang. treatment naïve) lub RR (ang. relapsed / refractory); • leczenie zgodne z międzynarodowymi zaleceniami; • pacjenci z TN powinni być „nienadający się” do leczenia standardowym schematem chemioimmunoterapii opartym na chorobach współistniejących i czynnikach ryzyka, zgodnie z dokumentacją specjalisty leczącego, a nie według preferencji pacjenta; • pacjenci z nawrotem mogli otrzymać autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych • stan sprawności wg ECOG 0-2 z mierzalną chorobą • zachowane funkcje szpiku kostnego i narządów według określonych kryteriów. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza ekspozycja na inhibitor bitoru kinazy tyrozynowej Burtona; • standardowe wymagania dotyczące przeprowadzonych operacji, przebytej choroby nowotworowej, infekcji wirusowych; • choroba serca, QTcF (ang. QT corrected for heart rate by Fridericia's cube root formula, QT skorygowane o tętno według wzoru na pierwiastek sześcienny Fridericia), arytmia, stwierdzona 	<p>Interwencja: zanubrutynib</p> <p>W obu Kohortach (Ramię A i Ramię C): 160 mg dwa razy na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, śmierci, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z obserwacji, zakończenia badania lub wypowiedzenia umowy przez sponsora.</p> <p>Komparator: brutynib</p> <p>420 mg raz na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, śmierci, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z obserwacji, zakończenia badania lub wypowiedzenie umowy przez sponsora.</p>	<p>Pierwszorzędowy: Odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR), w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC) (Kohorta 1).</p> <p>Pozostałe (wybrane): Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRR (ang. major response rate) - odsetek odpowiedzi znacznej, tzn. łączny odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR), bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (ang. very good partial response, VGPR) i odpowiedzi częściowych (ang. partial response, PR), w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC). <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRR (ang. major response rate) - j.w. w ocenie badacza; • odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) w ocenie badacza; • odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial

	<p>punktu końcowego w Kohorcie 1</p> <p>okres obserwacji:</p> <p><u>Czas trwania głównej fazy badania:</u> pacjenci otrzymywali codzienne leczenie w trakcie badania do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub śmierci, wycofania zgody, utraty obserwacji lub zakończenia badania przez sponsora.</p> <p><u>Czas trwania fazy run-in badania:</u> screening do 35 dni.</p> <p><u>Czas trwania fazy rozszerzonej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacja bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy przegrali przyjmowanie badanego lek i zgodzili się na wizytę kontrolną, mieli wizytę kontrolną w zakresie bezpieczeństwa około 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku; • obserwacja skuteczności: pacjenci, którym przerwano przyjmowanie badanego leku z jakiegokolwiek innego powodu niż postępująca choroba, byli obserwowani co 12 tygodni (± 14 dni) do progresji choroby, wycofania zgody, śmierci, utraty z obserwacji, zakończenia badania lub wypowiedzenie umowy przez sponsora, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej; • obserwacja przeżycia: uczestnicy będą obserwowani pod kątem przeżycia i dalszych informacji o terapii przeciwnowotworowej po progresji przez kontakt telefoniczny co 12 tygodni (± 14 dni) aż do zakończenia badania. <p>Data odcięcia danych: 31.08.2019 r. (mediana okresu obserwacji: 19,4 miesiące dla Kohorty 1 oraz 17,9 miesiące dla Kohorty 2).</p> <p>inne informacje: w załącznikach zamieszczono schemat badania. Kohorta 1: mediana czasu trwania leczenia była porównywalna w ramionach leczenia</p>	<p>NYHA stopnia III lub IV w wywiadzie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotna choroba współistniejąca lub niekontrolowane infekcje w wywiadzie; • stwierdzony zespół Bing-Neela (zajęcie OUN). <p>Liczba pacjentów ogółem: 229</p> <p>w grupie interwencji: Ramię A (Kohorta 1): 102 Ramię C (Kohorta 2): 28</p> <p>w grupie komparatora: Ramię B (Kohorta 1): 99</p>		<p>response, VGPR), w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC) (Kohorta 2);</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR (ang. duration of response) - czas trwania odpowiedzi w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC) zdefiniowany jako czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowitej, bardzo dobrej częściowej lub częściowej) do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu, w zależności, które wystąpi jako pierwsze; • DOR (ang. duration of response) - j.w. w ocenie badacza; • ORR (ang. overall response rate) - całkowity odsetek odpowiedzi, tzn. łączny odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR), bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (ang. very good partial response, VGPR), odpowiedzi częściowych (ang. partial response, PR) i minimalnych odpowiedzi (ang. minor response, MR); • PFS (ang. progression free survival) - przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC) zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu, w zależności, które wystąpi jako pierwsze; • PFS (ang. progression free survival) - j.w. w ocenie badacza; • TTR (ang. time to response) - czas do odpowiedzi na leczenie w ocenie
--	---	--	--	--

	<p>zanubrutynibem (18,7 miesiąca) i ibrutynibem (18,6 miesiąca); odpowiednio 89% i 84% pacjentów miało minimalną ekspozycję wynoszącą 12 miesięcy.</p>			<p>Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC) zdefiniowany jako czas od randomizacji do odpowiedzi na leczenie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (ang. overall survival)- przeżycie całkowite zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • MRR według statusu mutacji CXCR4 (CXCR4WHIM vs CXCR4WILD-TYPE) u pacjentów z MYD88MUT WM (Kohorta 1); • jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QOL-C30 i EQ-5D (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 oraz ang. European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire) (Kohorta 1); • ocena bezpieczeństwa.
--	--	--	--	--

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono informację o 66 badaniach interwencyjnych z udziałem cząsteczki zanubrutynib. Głównie były to badania I lub II fazy dotyczące wskazań z zakresu hematologii.

5.4 Ocena jakości badań

Wiarygodność badania ASPEN włączonego do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of bias Tool 2.0 dla badań RCT. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

5.4.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

Pełne zastrzeżenia dla ryzyka błędu przy selekcji raportowanego wyniku wynikają z braku zaślepienia i wątpliwości, czy wiedza ta mogła wpływać na oszacowanie efektu w mierzonych punktach końcowych.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 jako: pewne zastrzeżenia. Wynikają one z braku zaślepienia i wątpliwości, czy wiedza ta mogła wpływać na oszacowanie efektu w mierzonych punktach końcowych.

5.4.2 Opis komparatora

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Brukinsa w makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BTK oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym. Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie Kohorty, w zależności od obecności MYD88MUT (Kohorta 1) lub MYD88WILD-TYPE (Kohorta 2). Pacjenci z Kohorty 1 zostali zrandomizowani do Ramienia A (zanubrutynib) lub Ramienia B (ibrutynib). W Kohorcie 2 wszyscy pacjenci stanowili Ramię C badania i przyjmowali zanubrutynib.

Na podstawie odnalezionych wytycznych można uznać wybór ibrutynibu jako komparatora w Kohorcie 1 za zasadny, ze względu na to, że zarówno u pacjentów z nietolerancją na chemio-immunoterapię jak i u pacjentów z nawrotem/opornością, odnalezione wytyczne są zgodne i zalecają stosowanie powyższego leku.

5.4.3 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe:

- śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS);
- jakość życia: jakość życia (ang. quality of life);
- wyleczenie: brak;
- surogaty:
 - odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR);
 - MRR (ang. major response rate) - odsetek odpowiedzi znacznej;
 - DOR (ang. duration of response) - czas trwania odpowiedzi;
 - ORR (ang. overall response rate) - całkowity odsetek odpowiedzi;
 - PFS (ang. progression free survival) - przeżycie wolne od progresji choroby;
 - TTR (ang. time to response) - czas do odpowiedzi na leczenie.

5.4.4 Ocena innych elementów jakości badania

Pomiędzy styczniem 2017 a lipcem 2018, 164 pacjentów R/R i 37 TN z WM z 58 ośrodków zostało włączonych do Kohorty 1. Dwóch pacjentów R/R zostało losowo przydzielonych, ale nigdy nie otrzymało dawki (u 1 pacjenta przydzielonego do ibrutynibu zdiagnozowano chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego przed podaniem pierwszej dawki, a 1 pacjent przydzielony do zanubrutynibu miał ostre uszkodzenie nerek). Ramiona leczenia były ogólnie zrównoważone pod względem kluczowych cech wyjściowych; jednak więcej pacjentów przydzielonych losowo do zanubrutynibu niż do ibrutynibu było w wieku ≤ 75 lat (odpowiednio 33% vs 22%), i oraz miało anemię (hemoglobina ≤ 110 g/L odpowiednio u 66% vs 54% pacjentów).

5.4.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu oceniającego EPAR dla leku Brukinsa zidentyfikowano następujące niepewności:

- badanie prowadzone metodą otwartej próby (EMA wskazuje, że ponieważ oba BTKi, zanubrutynib i ibrutynib są przeznaczone do leczenia doustnego, ale różnią się dawką, składem i sposobem podawania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania).
- zgodnie z wytycznymi IWWM 2020 oraz NCCN 2021 ibrutynib jest zalecany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniu ASPEN pacjenci leczeni ibrutynibem nie mieli możliwości stosowania leku w skojarzeniu z rytuksymabem.

5.4.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania, w których liczebność pacjentów była ograniczona. Nie raportowano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego, są one niedojrzałe, wskazano, że mediany nie zostały osiągnięte (podano oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń).

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Produkt leczniczy Brukinsa został zarejestrowany na podstawie randomizowanego, przeprowadzonego metodą otwartej próby badania klinicznego fazy III o akronimie ASPEN. Badanie to zostało przeprowadzone w 80 ośrodkach w USA, Australii oraz Europie i uczestniczyło w nim łącznie 229 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma. Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie Kohorty, w zależności od obecności MYD88MUT (Kohorta 1) lub MYD88WILD-TYPE (Kohorta 2). Pacjenci z Kohorty 1 zostali zrandomizowani do Ramienia A (zanubrutynib - 160 mg dwa razy dziennie) lub Ramienia B (ibrutynib - 420 mg na dobę). W Kohorcie 2 wszyscy pacjenci stanowili Ramię C badania i przyjmowali zanubrutynib (160 mg dwa razy dziennie). Leczenie w obu Kohortach trwało do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, śmierci, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z obserwacji, zakończenia badania lub badania wypowiedzenie umowy przez sponsora.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC) (Kohorta 1).

Badanie prowadzone metodą otwartej próby: EMA wskazuje, że ponieważ oba BTKi, zanubrutynib i ibrutynib są przeznaczone do leczenia doustnego, ale różnią się dawką, składem i sposobem podawania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of bias Tool 2.0 jako: pewne zastrzeżenia. Wynikają one z braku zaślepienia interwencji i wątpliwości, czy wiedza ta mogła wpływać na oszacowanie efektu w mierzonych punktach końcowych.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

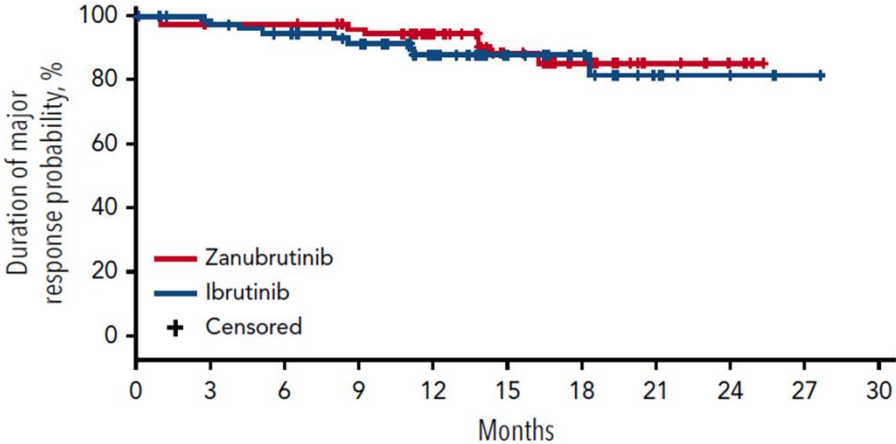
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie 1	ASPEN, NCT03053440, Tam 2020 (Kohorta 1), Dimopolous 2020 (Kohorta 2), 2020
KOHORTA 1	
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Ramiona leczenia były ogólnie zrównoważone pod względem kluczowych cech wyjściowych. Nie mniej jednak więcej pacjentów przydzielonych losowo do zanubrutynibu niż do ibrutynibu miało >75 lat (odpowiednio 33% i 22%) i więcej pacjentów miało anemię (hemoglobina ≥ 110 g/L odpowiednio u 66% i 54% pacjentów). Ogólnie, 8% i 11% pacjentów leczonych ibrutynibem i zanubrutynibem miało mutację CXCR4WHIM. Około 85% pacjentów znajdowało się w kategorii prognostycznej średniego lub wysokiego ryzyka, a 77% miało dowody na obecność choroby pozaszpikowej w tomografii komputerowej. Większość pacjentów opornych/z nawrotem (>90%) otrzymała wcześniej od 1 do 3 linii terapii, z medianą 1 terapii w każdym ramieniu. Ponad 90% i 85% pacjentów miało więcej niż jedną wcześniejszą ekspozycję, odpowiednio na terapię anti-CD20 i lek alkilujący. Osiem (8%) i 11 (10%) pacjentów leczonych ibrutynibem i zanubrutynibem miało w wywiadzie migotanie lub trzepotanie przedsionków, a odpowiednio 43% i 38% zgłosiło nadciśnienie tętnicze w wywiadzie. Tabela z charakterystyką populacji znajduje się w załączniku.
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z niewielkimi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 1 - Odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR), w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Parametr względny
Typ parametru	RD
Wartość parametru	10,2
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,5
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	22,0
Wartość p	0,0921
Parametr interwencja	28,4
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	19,9

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	38,2
Parametr komparator	19,2
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	12,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	28,3
Komentarz	Odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) wyniósł 28,4% w grupie zanubrutynibu (29 os.) i 19,2 % w grupie ibrutynibu (19 os.).
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 1 – prawdopodobieństwo czasu trwania całkowitej odpowiedzi (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. very good partial response) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek wolny od zdarzenia, % (ang. event free rate)
Parametr interwencja	92,9
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	59,1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	99,0
Parametr komparator	64,2
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	28,8
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	85,4

<p>Wykres Kaplana-Meiera</p>	 <p>No. of Patients at Risk</p> <table border="1" data-bbox="399 672 1340 761"> <tr> <td>Zanubrutinib</td> <td>29</td> <td>27</td> <td>24</td> <td>22</td> <td>18</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>19</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td></td> </tr> </table>	Zanubrutinib	29	27	24	22	18	12	5	2	0	Ibrutinib	19	11	10	6	5	1	1	0	
Zanubrutinib	29	27	24	22	18	12	5	2	0												
Ibrutinib	19	11	10	6	5	1	1	0													
<p>Komentarz</p>	<p>Nie osiągnięto mediany czasu trwania całkowitej odpowiedzi (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. very good partial response) ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutinibu. Oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 92,9% i 64,2%.</p>																				
<p>Punkt końcowy 3</p>																					
<p>Charakterystyka populacji</p>	<p>Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).</p>																				
<p>Poziom dowodów naukowych</p>	<p>C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))</p>																				
<p>Kategoria punktów końcowych</p>	<p>Punkty końcowe zastępcze/surogaty</p>																				
<p>Typ punktu końcowego</p>	<p>Drugorzędowy</p>																				
<p>Nazwa punktu końcowego</p>	<p>Kohorta 1 - MRR (ang. major response rate) - odsetek odpowiedzi znacznej, tzn. łączny odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR), bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (ang. very good partial response, VGPR) i odpowiedzi częściowych (ang. partial response, PR), w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)</p>																				
<p>Parametr</p>	<p>Parametr względny</p>																				
<p>Typ parametru</p>	<p>RD</p>																				
<p>Wartość parametru</p>	<p>-0,50</p>																				
<p>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</p>	<p>-12,2</p>																				
<p>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</p>	<p>11,1</p>																				
<p>Parametr interwencji</p>	<p>77,5</p>																				
<p>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</p>	<p>68,1</p>																				

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	85,1
Parametr komparator	77,8
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	68,3
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	85,5
Komentarz	Odsetek odpowiedzi znacznej (ang. major response rate, MMR) wyniósł 77,5% w grupie zanubrutynibu (79 os.) i 77,8% w grupie ibrutynibu (77 os.).
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 1 – prawdopodobieństwo czasu trwania odpowiedzi znacznej (dotyczy punktu: odsetek odpowiedzi znacznej – ang. major response rate, MMR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek wolny od zdarzenia, % (ang. event free rate)
Parametr interwencja	85,2
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	71,7
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	92,6
Parametr komparator	87,9
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	77,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	93,8

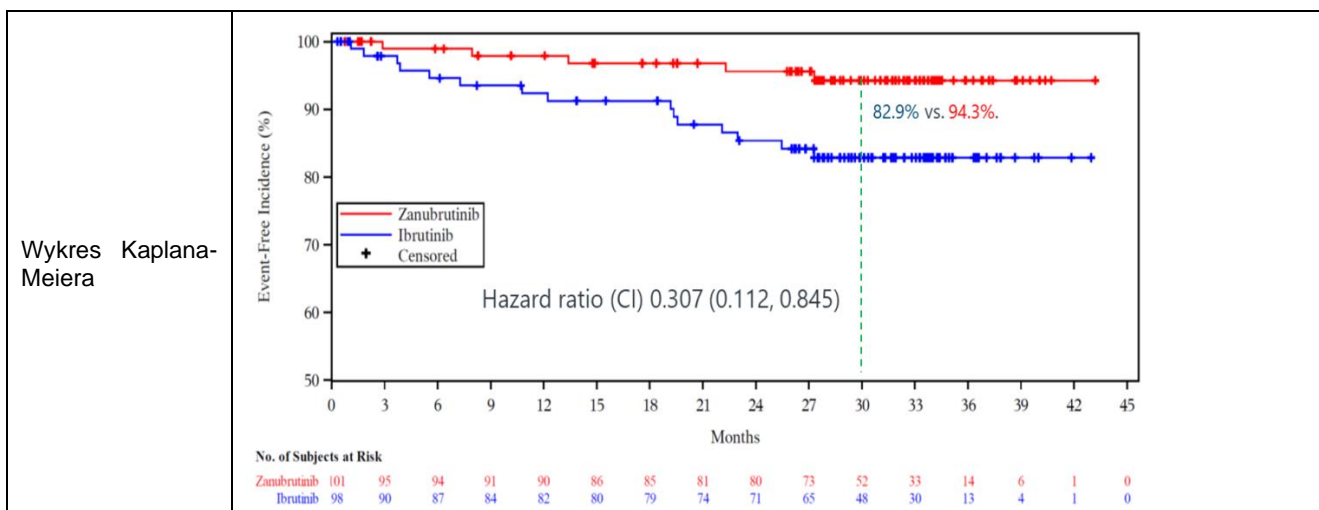
<p>Wykres Kaplana-Meiera</p>	 <p>No. of Patients at Risk</p> <table border="1" data-bbox="405 658 1318 757"> <tr> <td>Zanubrutinib</td> <td>79</td> <td>72</td> <td>71</td> <td>66</td> <td>52</td> <td>32</td> <td>21</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>77</td> <td>72</td> <td>67</td> <td>59</td> <td>44</td> <td>29</td> <td>15</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table>	Zanubrutinib	79	72	71	66	52	32	21	10	6	0	Ibrutinib	77	72	67	59	44	29	15	7	3	1	0
Zanubrutinib	79	72	71	66	52	32	21	10	6	0														
Ibrutinib	77	72	67	59	44	29	15	7	3	1	0													
<p>Komentarz</p>	<p>W okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi znacznej ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutinibu. Oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 85,2% i 87,9%.</p>																							
<p>Punkt końcowy 5</p>																								
<p>Charakterystyka populacji</p>	<p>Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).</p>																							
<p>Poziom dowodów naukowych</p>	<p>C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))</p>																							
<p>Kategoria punktów końcowych</p>	<p>Punkty końcowe zastępcze/surogaty</p>																							
<p>Typ punktu końcowego</p>	<p>Drugorzędowy</p>																							
<p>Nazwa punktu końcowego</p>	<p>Kohorta 1 – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)</p>																							
<p>Parametr</p>	<p>Inny</p>																							
<p>Typ parametru</p>	<p>odsetek wolny od zdarzenia, % (ang. event free rate)</p>																							
<p>Parametr interwencja</p>	<p>85,0</p>																							
<p>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</p>	<p>75,2</p>																							
<p>Przedział ufności (95%CI) - górna granica</p>	<p>91,2</p>																							
<p>Parametr komparator</p>	<p>83,8</p>																							
<p>Przedział ufności (95%CI) - dolna granica</p>	<p>74,5</p>																							

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	89,9																																							
Wykres Kaplana-Meiera	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zanubrutinib</td> <td>102</td> <td>96</td> <td>93</td> <td>89</td> <td>84</td> <td>63</td> <td>43</td> <td>23</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>99</td> <td>92</td> <td>86</td> <td>82</td> <td>77</td> <td>62</td> <td>42</td> <td>19</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	Zanubrutinib	102	96	93	89	84	63	43	23	12	5	1	0	Ibrutinib	99	92	86	82	77	62	42	19	8	4	1	0
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33																												
Zanubrutinib	102	96	93	89	84	63	43	23	12	5	1	0																												
Ibrutinib	99	92	86	82	77	62	42	19	8	4	1	0																												
Komentarz	<p>W okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu. Oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 85,0% i 83,8%.</p> <p>W ChPL Brukina odnaleziono dodatkową informację: "Na podstawie zaktualizowanej daty granicznej odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wyniósł odpowiednio 77,6% i 84,9% po 30 miesiącach (ibrutynib i zanubrutynib) z szacowanym ogólnym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,734 (95% CI: 0,380, 1,415)".</p>																																							
Punkt końcowy 6																																								
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).																																							
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))																																							
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty																																							
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																							
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 1 – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR), tzn. łączny odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR), bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (ang. very good partial response, VGPR), odpowiedzi częściowych (ang. partial response, PR) i minimalnych odpowiedzi (ang. minor response, MR)																																							
Parametr	Inny																																							
Typ parametru	odsetek (%)																																							
Parametr interwencja	94,1																																							
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	87,6																																							
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	97,8																																							

Parametr komparator	92,9
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	86,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	97,1
Komentarz	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wyniósł 94,1% w grupie zanubrutynibu (96 os.) oraz 92,9% w grupie ibrutynibu (92 os.).
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Komentarz	<p>Kohorta 1 – najlepsza odpowiedź na leczenie (ang. best overall response) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC), liczba pacjentów (odsetek, %), zanubrutynib vs ibrutynib:</p> <p>odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR): 0 (0) vs 0 (0), bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response, VGPR): 29 (28,4) vs 19 (19,2), odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR): 50 (49,0) vs 58 (58,6), odpowiedź minimalna (ang. minor response, MR): 17 (16,7) vs 15 (15,2), choroba stabilna (ang. stable disease, SD): 3 (2,9) vs 3 (3,0), choroba postępująca (ang. progressive disease, PD): 2 (2,0) vs 2 (2,0), brak oceny*: 1 (1,0) vs 2 (2,0).</p> <p>* obejmuje: odpowiedź nie do oceny, przerwanie leczenia przed pierwszą oceną odpowiedzi na leczenie</p>
Punkt końcowy 8	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	przeżycie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Kohorta – 1 przeżycie całkowite (ang. overall survival)
Parametr	Inny

Komentarz	Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Podano informację, że oszacowany odsetek 18-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 97% w grupie zanubrutynibu i 93% w grupie ibrutynibu.
Punkt końcowy 9	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 1 – czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie (ang. very good partial response, VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana (miesiące)
Parametr interwencja	4,80
Parametr komparator	7,39
Komentarz	Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. very good partial response, VGPR) wyniosła: w grupie zanubrutynibu - 4,80 miesiące (zakres: 1,9; 22,2), a w grupie ibrutynibu - 7,39 miesięcy (zakres: 2,0; 24,9).
Punkt końcowy 10	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 1 - jakość życia
Parametr	Inny

Wykres	<p>A) EQ-5D</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>All patients</p> <p>Legend: Zanutrutinib (red), Ibrutinib (teal)</p> <table border="1"> <tr><td>Zanutrutinib</td><td>53</td><td>53</td><td>50</td><td>49</td><td>32</td></tr> <tr><td>Ibrutinib</td><td>50</td><td>52</td><td>51</td><td>53</td><td>38</td></tr> </table> </div> <div style="text-align: center;"> <p>VGPR patients</p> <p>Legend: Zanutrutinib (red), Ibrutinib (teal)</p> <table border="1"> <tr><td>Zanutrutinib</td><td>14</td><td>15</td><td>15</td><td>15</td></tr> <tr><td>Ibrutinib</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>13</td></tr> </table> </div> </div> <p>B) QLQ-C30</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>All patients</p> <p>Legend: Zanutrutinib (red), Ibrutinib (teal)</p> <table border="1"> <tr><td>Zanutrutinib</td><td>88</td><td>87</td><td>83</td><td>81</td><td>66</td><td>21</td></tr> <tr><td>Ibrutinib</td><td>70</td><td>70</td><td>69</td><td>69</td><td>52</td><td>15</td></tr> </table> </div> <div style="text-align: center;"> <p>VGPR patients</p> <p>Legend: Zanutrutinib (red), Ibrutinib (teal)</p> <table border="1"> <tr><td>Zanutrutinib</td><td>25</td><td>27</td><td>29</td><td>27</td></tr> <tr><td>Ibrutinib</td><td>15</td><td>16</td><td>14</td><td>15</td></tr> </table> </div> </div>	Zanutrutinib	53	53	50	49	32	Ibrutinib	50	52	51	53	38	Zanutrutinib	14	15	15	15	Ibrutinib	12	12	12	13	Zanutrutinib	88	87	83	81	66	21	Ibrutinib	70	70	69	69	52	15	Zanutrutinib	25	27	29	27	Ibrutinib	15	16	14	15
Zanutrutinib	53	53	50	49	32																																										
Ibrutinib	50	52	51	53	38																																										
Zanutrutinib	14	15	15	15																																											
Ibrutinib	12	12	12	13																																											
Zanutrutinib	88	87	83	81	66	21																																									
Ibrutinib	70	70	69	69	52	15																																									
Zanutrutinib	25	27	29	27																																											
Ibrutinib	15	16	14	15																																											
Komentarz	<p>W większości ocen jakości życia zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy niż ibrutynib, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR). Było to najbardziej widoczne w kwestionariuszach European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 w podskalach apetytu, duszności, zmęczenia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról. Podskala objawów biegunki wykazywała gorszą tendencję u pacjentów przyjmujących ibrutynib niż u pacjentów stosujących zanubrutynib, co jest zgodne z częstością występowania biegunki zgłaszaną w każdym ramieniu leczenia.</p> <p>Wyniki dla poszczególnych podskal przedstawiono w załączeniu.</p>																																														
Punkt końcowy 11																																															
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym (Kohorta 1).																																														
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))																																														
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem																																														
Typ punktu końcowego	Inny																																														
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 1 – czas do niepowodzenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. time to treatment failure due to adverse event)																																														
Parametr	Inny																																														



Komentarz

Odnotowano, że zanubrutynib ma dłuższy czas do niepowodzenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. time to treatment failure due to adverse event) zdefiniowanego jako przerwanie terapii z jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, niż ibrutynib z ponad 10% różnicą po 30 miesiącach. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło niepowodzenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł w grupie zanubrutynibu i ibrutynibu odpowiednio: po 12 miesiącach – 97,9% vs 92,4%, po 24 miesiącach – 95,6% vs 85,4%, a po 30 miesiącach – 94,3% vs 82,9%. HR wyniósł 0,307 (95%5CI: 0,112; 0,845).

KOHORTA 2

Punkt końcowy 12

Charakterystyka populacji	Mediana wieku w Kohorcie 2 z badania ASPEN wyniosła 72,0 lata. W wieku 65 lat lub mniej było 32,1% pacjentów. Połowę pacjentów stanowili mężczyźni, a połowę kobiety. Rasy białej było 96,4% uczestników badania. Stan sprawności wg ECOG miało: 0 - 32,1% pacjentów, 1 - 53,6% pacjentów, 2 - 14,3% pacjentów. Większość, 71,4% pacjentów, miała uprzednio 1-3 linie leczenia, podczas gdy 10,7% pacjentów przyjmowało wcześniej więcej niż 3 linie leczenia, a dla 17,9% pacjentów lek podawany w badaniu będzie pierwszą linią leczenia.
Poziom dowodów naukowych	C:RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 2 - Odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR), w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	26,9
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	11,6
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	47,8
Komentarz	Odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) wśród pacjentów

	z MYD88WILDE-TYPE przyjmujących zanubrutynib (Kohorta 2, Ramię C badania ASPEN) wyniósł 26,9% (7 os.).
Punkt końcowy 13	
Charakterystyka populacji	Opisano przy punkcie końcowym odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (Kohorta 2).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 2 - MRR (ang. major response rate) - odsetek odpowiedzi znacznej, tzn. łączny odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR), bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (ang. very good partial response, VGPR) i odpowiedzi częściowych (ang. partial response, PR), w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek (%)
Parametr interwencja	50,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	29,9
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	70,1
Komentarz	Odsetek odpowiedzi znacznej (ang. major response rate, MRR) wśród pacjentów z MYD88WILDE-TYPE przyjmujących zanubrutynib (Kohorta 2, Ramię C badania ASPEN) wyniósł 50,0% (13 os.).
Punkt końcowy 14	
Charakterystyka populacji	Opisano przy punkcie końcowym odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (Kohorta 2).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 2 – prawdopodobieństwo czasu trwania całkowitej odpowiedzi (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. very good partial response) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek wolny od zdarzenia, % (ang. event free rate)
Parametr interwencja	75,0

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	12,8
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	96,1
Komentarz	W okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. very good partial response) wśród pacjentów z MYD88WILDE-TYPE przyjmujących zanubrutynib (Kohorta 2, Ramię C badania ASPEN). Oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł 75,0%.
Punkt końcowy 15	
Charakterystyka populacji	Opisano przy punkcie końcowym odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (Kohorta 2).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 2 – prawdopodobieństwo czasu trwania odpowiedzi znacznej (dotyczy punktu: odsetek odpowiedzi znacznej – ang. major response rate, MMR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek wolny od zdarzenia, % (ang. event free rate)
Parametr interwencja	62,3
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	27,7
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	84,0
Komentarz	W okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi znacznej wśród pacjentów z MYD88WILDE-TYPE przyjmujących zanubrutynib (Kohorta 2, Ramię C badania ASPEN). Oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł 62,3%.
Punkt końcowy 16	
Charakterystyka populacji	Opisano przy punkcie końcowym odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (Kohorta 2).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 2 – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny

Typ parametru	odsetek wolny od zdarzenia, % (ang. event free rate)														
Parametr interwencja	68,1														
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	46,2														
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	82,6														
Wykres Kaplana-Meiera	<p>A</p> <p>Progression-free survival probability</p> <p>Months</p> <p>No. of Patients at Risk</p> <table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>23</td> <td>22</td> <td>20</td> <td>17</td> <td>12</td> <td>7</td> </tr> </table> <p>Legend: Progression-Free Survival (blue line), Censored (+), 95% Confidence Interval (shaded area)</p>	0	3	6	9	12	15	18	26	23	22	20	17	12	7
0	3	6	9	12	15	18									
26	23	22	20	17	12	7									
Komentarz	W okresie obserwacji nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival) wśród pacjentów z MYD88WILDE-TYPE przyjmujących zanubrutynib (Kohorta 2, Ramię C badania ASPEN). Oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł 68,1%.														
Punkt końcowy 17															
Charakterystyka populacji	Opisano przy punkcie końcowym odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (Kohorta 2).														
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))														
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty														
Typ punktu końcowego	Inny														
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 2 – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR), tzn. łączny odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR), bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (ang. very good partial response, VGPR), odpowiedzi częściowych (ang. partial response, PR) i minimalnych odpowiedzi (ang. minor response, MR)														
Parametr	Inny														
Typ parametru	odsetek (%)														
Parametr interwencja	80,8														

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	60,6
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	93,4
Komentarz	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wśród pacjentów z MYD88WILDE-TYPE przyjmujących zanubrutynib (Kohorta 2, Ramię C badania ASPEN) wyniósł 80,8% (21 os.).
Punkt końcowy 18	
Charakterystyka populacji	Opisano przy punkcie końcowym odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (Kohorta 2).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Komentarz	<p>Kohorta 2 (pacjenci z MYD88WILD-TYPE, Ramię C badania ASPEN) – najlepsza odpowiedź na leczenie (ang. best overall response) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC),</p> <p>liczba pacjentów (odsetek, %):</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR): 0 (0), bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response, VGPR): 7 (26,9), odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR): 6 (23,1), odpowiedź minimalna (ang. minor response, MR): 8 (30,8), choroba stabilna (ang. stable disease, SD): 4 (15,4), choroba postępująca (ang. progressive disease, PD): 1 (3,8), brak oceny*: 0 (0). <p>* obejmuje: odpowiedź nie do oceny, przerwanie leczenia przed pierwszą oceną odpowiedzi na leczenie</p>
Punkt końcowy 19	
Charakterystyka populacji	Opisano przy punkcie końcowym odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (Kohorta 2).
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 2 – czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie (ang. very good partial response, VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana (miesiące)
Parametr interwencja	5,65

Komentarz	Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. very good partial response, VGPR) wśród pacjentów z MYD88WILDE-TYPE przyjmujących zanubrutynib (Kohorta 2, Ramię C badania ASPEN) wyniosła 5,65 miesięcy (zakres: 2,8; 16,1).														
Punkt końcowy 20															
Charakterystyka populacji	Opisano przy punkcie końcowym odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (Kohorta 2).														
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z niewielkimi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))														
Kategoria punktów końcowych	przeżycie														
Typ punktu końcowego	Inny														
Nazwa punktu końcowego	Kohorta 2 - przeżycie całkowite (ang. overall survival)														
Wykres Kaplana-Meiera	<p>B</p> <p>Overall survival probability</p> <p>Months</p> <p>— Overall Survival + Censored 95% Confidence Interval</p> <p>No. of Patients at Risk</p> <table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>24</td> <td>19</td> <td>10</td> </tr> </table>	0	3	6	9	12	15	18	26	25	25	25	24	19	10
0	3	6	9	12	15	18									
26	25	25	25	24	19	10									
Komentarz	Mediana przeżycia nie została osiągnięta. Oszacowany odsetek 18-miesięcznego przeżycia całkowitego wśród pacjentów z MYD88WILDE-TYPE przyjmujących zanubrutynib (Kohorta 2, Ramię C badania ASPEN) wyniósł 88%.														

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Bezpieczeństwo z badania ASPEN (Kohorta 1)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u >20% pacjentów) wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem były neutropenia, infekcja górnych dróg oddechowych i biegunka. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych ibrutynibem były biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenie i skurcze mięśni. Migotanie przedsionków, biegunkę, stłuczenie, skurcze mięśni, obrzęki obwodowe i zapalenie płuc zgłaszano z częstością o 10% wyższą wśród pacjentów przyjmujących ibrutynib w porównaniu z pacjentami leczonymi zanubrutynibem, natomiast neutropenia była zgłaszana z częstością o 10% wyższą wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. i wyższego zgłoszono odpowiednio u 63% i 58% pacjentów leczonych ibrutynibem i zanubrutynibem. Nadciśnienie i zapalenie płuc stopnia 3. i wyższego były zgłaszane z częstością o 5% wyższą wśród pacjentów przyjmujących ibrutynib w porównaniu z pacjentami leczonymi zanubrutynibem, natomiast neutropenia 3. stopnia i wyższego była zgłaszana z częstością o 5% wyższą wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem. Ogólnie, odpowiednio 41% i 40% pacjentów leczonych ibrutynibem i zanubrutynibem doświadczyło co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego.

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (ibrutynib vs zanubrutynib) były zapalenie płuc (9 pacjentów vs 1 pacjent), neutropenia i gorączka neutropeniczna (0 pacjentów vs 3 pacjentów), grypa (1 pacjent vs 3 pacjentów) oraz gorączka i posocznica (3 pacjentów vs 2 pacjentów).

Zakażenia były częstymi zdarzeniami niepożądanymi w obu badanych grupach. Zakażenia 3. stopnia występowały z podobną częstością w grupie zanubrutynibu i ibrutynibu, chociaż częstość występowania zapalenia płuc była wyższa wśród pacjentów leczonych ibrutynibem. Duże krwotoki odnotowano u 6 pacjentów w grupie zanubrutynibu i u 9 pacjentów w grupie ibrutynibu. Pacjenci stosujący ibrutynib doświadczyli około 10-krotnie większej częstości migotania/trzepotania przedsionków i około 2-krotnie zwiększonej częstości nadciśnienia tętniczego w porównaniu do pacjentów stosujących zanubrutynib. Migotanie przedsionków wystąpiło w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia u 7 pacjentów leczonych ibrutynibem i 1 pacjenta leczonego zanubrutynibem. U pacjentów z zanubrutynibem wystąpiła ponad dwukrotnie większa częstość występowania neutropenii jakiegokolwiek stopnia (25% vs 12%) i stopnia 3. (20% vs 8%) w porównaniu z pacjentami stosującymi ibrutynib. Więcej pacjentów z neutropenią w ramieniu zanubrutynibu niż w ramieniu ibrutynibu otrzymywało czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (47% vs 31%).

Redukcji dawki leku związanej ze zdarzeniami niepożądanymi wymagało mniej pacjentów leczonych zanubrutynibem niż ibrutynibem (odpowiednio 14% vs 23%). Do przerwania leczenia w związku ze zdarzeniami niepożądanymi doszło u 4% pacjentów leczonych zanubrutynibem i u 9% pacjentów leczonych ibrutynibem.

Trzy zgony (wszystkie wśród pacjentów z grupy osób opornych na leczenie/z nawrotem choroby) zostały przypisane zdarzeniom niepożądanym. Dwa zgony u pacjentów leczonych ibrutynibem były wynikiem powikłań posocznicy, natomiast 1 pacjent leczony zanubrutynibem zmarł z powodu powikłań zatrzymania krążenia po plazmaferezie.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w załączniku.

Bezpieczeństwo z badania ASPEN (Kohorta 2)

Ogólnie, 24 z 28 pacjentów (85,7%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w trakcie leczenia.

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi u co najmniej 20% pacjentów były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenia, gorączka i anemia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia zostały odnotowane u 18 pacjentów (64%), a poważne zdarzenie niepożądane u 11 pacjentów (39%).

Zdarzeniami niepożądanymi 3. stopnia odnotowanymi u co najmniej 5% pacjentów były: neutropenia (11%), anemia (11%), nadciśnienie tętnicze (11%), trombocytopenia (7%), biegunka (7%), infekcja dróg oddechowych (7%), zapalenie płuc (7%) i hiponatremia (7%).

Poważnymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi u więcej niż 1 pacjenta były: zapalenie płuc (3 pacjentów), zapalenie tkanki podskórnej (2 pacjentów) i infekcja dróg oddechowych (2 pacjentów).

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowano u 23 pacjentów (82%). Zakażenia były najczęstszymi z nich (co najmniej 1 infekcja była odnotowana u 75% pacjentów). Jedenastu pacjentów (39%) doświadczyło co najmniej 1 krwotoku, u 7 z nich był to krwotok 1. stopnia ciężkości, a u dwóch 2. stopnia ciężkości. Duże krwotoki (co najmniej 3. stopień ciężkości lub krwotok do centralnego układu nerwowego jakiegokolwiek stopnia ciężkości) zostały odnotowane u 2 pacjentów (7,1%). Migotanie przedsionków zgłoszono u 1 pacjenta, 83-letniej kobiety, u której wystąpiło zdarzenie stopnia 1. współistniejące z infekcją i które ustąpiło w ciągu 1 dnia bez interwencji lub modyfikacji leczenia w ramach badania (ta pacjentka nie miała w wywiadzie migotania lub trzepotania przedsionków ani innych czynników ryzyka poza zaawansowanym wiekiem). Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia zareportowano u 3 pacjentów (11%) – dwoje spośród nich miało nadciśnienie tętnicze w wywiadzie. Czterech pacjentów rozwinęło drugie pierwotne nowotwory złośliwe, z których wszystkie były rakami skóry.

U jednego pacjenta, 87-letniej kobiety z wywiadem nadciśnienia tętniczego, krioglobulinemii i zapalenia naczyń, po 31 dniach od podania ostatniej dawki zanubrutynibu wystąpiła niewydolność serca i pacjentka zmarła około miesiąc później z powodu jej powikłań. Jej śmierć oceniono jako niezwiązaną z zanubrutynibem. Dwóch innych pacjentów zmarło podczas badania, jeden z powodu powikłań choroby postępującej, a drugi podczas snu z nieznaną przyczyną, 11 miesięcy po ostatniej dawce leku.

Dwóch pacjentów przerwało leczenie w związku ze zdarzeniami niepożądanymi (1 z powodu krwaka/krwotoku podtwardówkowego i 1 z powodu biegunki 3. stopnia), obydwa zdarzenia oceniono jako związane z leczeniem.

Dwóch pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, 1 w celu opanowania biegunki 1. stopnia, a u drugiego pacjenta zbiegło się w czasie z rozwojem zapalenia płuc stopnia 3. w 105. dniu badania i drugiego zmniejszenia dawki w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. w 316. dniu badania.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w załączniku.

W raporcie oceniającym EPAR dla leku Brukinsa wskazano, że bezpieczeństwo zanubrutynibu było ogólnie porównywalne z ibrutynibem, z kilkoma ważnymi wyjątkami, u pacjentów leczonych zanubrutynibem obserwowano mniejsze ryzyko kilku zdarzeń, o których wiadomo, że są związane z leczeniem ibrutynibem (migotanie przedsionków, krwawienie, biegunka i nadciśnienie).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z ChPL Brukinsa

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi były neutropenia (56,2%), małopłytkowość (45,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (44,3%), krwotok/krwiak (32,2%), wysypka (29,8%), zasinienie (29,1%), niedokrwistość (28,9%), bóle mięśniowo-szkieletowe (24,3%), biegunka (23,6%), zapalenie płuc (22,1%) i kaszel (21,7%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego ($>5\%$) były neutropenia (28,0%), zapalenie płuc (11,6%), małopłytkowość (11,4%) i niedokrwistość (6,9%).

Spośród 779 osób leczonych zanubrutynibem 3,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc (1,8%).

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 4,9% pacjentów.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wpływ na przeżycie

Kohorta 1: mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (oszacowany odsetek 18-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 97% w grupie zanubrutynibu i 93% w grupie ibrutynibu).

Jakość życia

Kohorta 1: W większości ocen jakości życia zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy niż ibrutynib, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR).

Pozostałe punkty końcowe

Kohorta 1: odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) – pierwszorzędowy punkt końcowy, wyniósł 28,4% w grupie zanubrutynibu (29 os.) i 19,2% w grupie ibrutynibu (19 os.). Nie osiągnięto mediany czasu trwania tego punktu końcowego ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu (oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 92,9% i 64,2%). W okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu (oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 85,0% i 83,8%). W ChPL Brukina odnaleziono dodatkową informację: "Na podstawie zaktualizowanej daty granicznej odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wynosił odpowiednio 77,6% i 84,9% po 30 miesiącach (ibrutynib i zanubrutynib) z szacowanym ogólnym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,734 (95% CI: 0,380, 1,415)". Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wyniósł 94,1% w grupie zanubrutynibu (96 os.) oraz 92,9% w grupie ibrutynibu (92 os.).

W raporcie oceniających EPAR dla leku Brukina wskazano, że odpowiedzi na leczenie obserwowano dla zanubrutynibu we wszystkich podgrupach, w tym pacjentów MYD88WT (Kohorta 2) u których odsetek bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej wyniósł 26,9%, odsetek odpowiedzi znacznej wyniósł 50%, zatem genotyp MYD88WILD-TYPE wykazał podobną odpowiedź jak u pacjentów z mutacją MYD88MUT.

W raporcie oceniającym EPAR dla leku Brukina wskazano, że skuteczność inhibitora kinazy tyrozynowej Burtona drugiej generacji, jaką jest zanubrutynib, została jasno wykazana wśród pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma.

Bezpieczeństwo

Kohorta 1: najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u >20% pacjentów) wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem były neutropenia, infekcja górnych dróg oddechowych i biegunka. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych ibrutynibem były biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenie i skurcze mięśni. Migotanie przedsionków, biegunkę, stłuczenie, skurcze mięśni, obrzęki obwodowe i zapalenie płuc zgłaszano z częstością o 10% wyższą wśród pacjentów przyjmujących ibrutynib w porównaniu z pacjentami leczonymi zanubrutynibem, natomiast neutropenia była zgłaszana z częstością o 10% wyższą wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem.

Kohorta 2: zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi u co najmniej 20% pacjentów były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenia, gorączka i anemia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia zostały odnotowane u 18 pacjentów (64%), a poważne zdarzenie niepożądane u 11 pacjentów (39%).

W raporcie oceniającym EPAR dla leku Brukina wskazano, że bezpieczeństwo zanubrutynibu było ogólnie porównywalne z ibrutynibem, z kilkoma ważnymi wyjątkami, u pacjentów leczonych zanubrutynibem obserwowano mniejsze ryzyko kilku zdarzeń, o których wiadomo, że są związane z leczeniem ibrutynibem (migotanie przedsionków, krwawienie, biegunka i nadciśnienie).

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi wg ChPL Brukina były: neutropenia (56,2%), małopłytkowość (45,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (44,3%), krwotok/krwiak (32,2%), wysypka (29,8%), zasinienie (29,1%), niedokrwistość (28,9%), bóle mięśniowo-szkieletowe (24,3%), biegunka (23,6%), zapalenie płuc (22,1%) i kaszel (21,7%).

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

7.1.2 Dane wejściowe

Oszacowano kosztu terapii na jednego pacjenta preparatem Brukinsa. Koszt oszacowana na jeden rok terapii oraz na podstawie publikacji Tam 2020, gdzie wskazano, że mediana długości terapii zanubrutynibem wyniosła 18,7 miesięcy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1 Założenia

Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. "Zalecana całkowita dawka dobową zanubrutynibu wynosi 320 mg. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) albo podzielić na dwie dawki po 160 g dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg)". Na podstawie EPAR przyjęto rzeczywistą intensywność dawki leku.

Leczenie produktem Brukinsa należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do momentu czterokrotnego wystąpienia działań niepożądanych. Koszt oszacowana na jeden rok terapii oraz na podstawie publikacji Tam 2020, gdzie wskazano, że mediana długości terapii zanubrutynibem wyniosła 18,7 miesięcy.

W kosztach terapii uwzględniono tylko koszt Brukinsa, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

W bazie EURIPID nie było informacji o leku Brukinsa w związku z tym trzeba było jej szukać w innych źródłach. Do wyliczeń przyjęto cenę znaną na stronie <https://www.empr.com/drug/brukinsa/>

Założono, że jest to cena apteczna brutto, którą przeliczono na cenę hurtową brutto stosując polską marżę urzędową detaliczną stosowaną dla najdroższych leków. Następnie cenę przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.

Do przeliczenia ceny leku z waluty w jakiej była wyrażona czyli dolarach amerykańskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 3,9953 PLN za 1 USD (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

7.2.2 Wyniki

Tabela 9. Oszacowanie kosztu terapii na jednego pacjenta

Dawkowanie	Cykl	Liczba podań w cyklu	Wielkość jednej dawki	Dawka dzienna w mg	Liczba cykli w okresie	Dawka substancji czynnej w okresie	Intensywność dawki	Dawka substancji czynnej w okresie po uwzględnieniu intensywności dawki	Cena za 1 mg	Koszt dla okresu
Jednostka	[dni]		[mg]	[mg]		[mg]		[mg]	[PLN]	[PLN]
Dawka standardowa wersja 1 podanie dziennie (okres roku)	1	1	320	320	365	116 800	98,18%	114 674	5,7	648 721
Dawka standardowa wersja 2 podania dziennie (okres roku)	1	2	160	320	365	116 800	98,18%	114 674	5,7	648 721
Dawka standardowa wersja 1 podanie dziennie (mediana długości terapii)	1	1	320	320	569	182 080	98,18%	178 766	5,7	1 011 294
Dawka standardowa wersja 2 podania dziennie (mediana długości terapii)	1	2	160	320	569	182 080	98,18%	178 766	5,7	1 011 294

7.2.3 Podsumowanie

Koszt leczenia produktem leczniczym Brukinsa na pacjenta oszacowano na 1,01 mln PLN dla czasu terapii wynoszącej 18,7 mies. oraz 0,65 mln PLN dla terapii rocznej.

7.3 Model farmakoekonomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii. przeprowadzono przegląd

medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 28.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku.

W wyniku wyszukiwania w bazie Pubmed nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej technologii.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Brukina (zanubrutynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 10 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2022 Anglia https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10705	makroglobulinemia Waldenströma	w trakcie	Przewidywana data publikacji oceny: 06.07.2022
Scottish Medicines Consortium SMC 2022 Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukinsa-full-smc2452/	makroglobulinemia Waldenströma	w trakcie	Brak informacji o dacie publikacji oceny
Gemeinsamer Bundesausschuss GB-A 2021 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/772/	makroglobulinemia Waldenströma	w trakcie	Przewidywana publikacja: 06.2022 r.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2022 Kanada https://cadth.ca/zanubrutinib-0	makroglobulinemia Waldenströma	w trakcie	Publikacja w 2022 r.

Podsumowanie

Na stronach czterech agencji HTA odnaleziono informacje o toczącym się procesie oceny leku zanubrutynib we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma: angielskiej, szkockiej, kanadyjskiej oraz niemieckiej, z przewidywanymi datami publikacji w 2022 r.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Koszt leczenia produktem leczniczym Brukinsa na pacjenta oszacowano na 1,01 mln PLN dla czasu terapii wynoszącej 18,7 mies. oraz 0,65 mln PLN dla terapii rocznej.

W wyniku wyszukiwania w bazie Pubmed nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej technologii. W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono rekomendacji wydanych przez inne agencje HTA ws. oceny leku Brukinsa.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

Na podstawie raportu oceniającego EPAR dla leku Brukinsa zidentyfikowano następujące niepewności:

- badanie prowadzone metodą otwartej próby (EMA wskazuje, że ponieważ oba BTKi, zanubrutynib i ibrutynib są przeznaczone do leczenia doustnego, ale różnią się dawką, składem i sposobem podawania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania);
- zgodnie z wytycznymi IWWM 2020 oraz NCCN 2021 ibrutynib jest zalecany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniu ASPEN pacjenci leczeni ibrutynibem nie mieli możliwości stosowania leku w skojarzeniu z rytuksymabem.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Badanie zostało przeprowadzone w ośrodkach w USA, Australii i Europie. W raporcie oceniających EPAR odnaleziono informację, że w Kohorcie 2 badania ASPEN, 96,4% pacjentów było rasy kaukaskiej.

8.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Brukinsa w makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BTK oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of bias Tool 2.0 jako: pewne zastrzeżenia. Wynikają one z braku zaślepienia interwencji i wątpliwości, czy wiedza ta mogła wpływać na oszacowanie efektu w mierzonych punktach końcowych. Ramiona leczenia były ogólnie zrównoważone pod względem kluczowych cech wyjściowych; jednak więcej pacjentów przydzielonych losowo do zanubrutynibu niż do ibrutynibu było w wieku ≤ 75 lat (odpowiednio 33% vs 22%), i oraz miało anemię (hemoglobina ≤ 110 g/L odpowiednio u 66% vs 54% pacjentów).

Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie Kohorty, w zależności od obecności MYD88MUT (Kohorta 1) lub MYD88WILD-TYPE (Kohorta 2). Pacjenci z Kohorty 1 zostali zrandomizowani do Ramienia A (zanubrutynib) lub Ramienia B (ibrutynib). W Kohorcie 2 wszyscy pacjenci stanowili Ramię C badania i przyjmowali zanubrutynib.

Na podstawie odnalezionych wytycznych można uznać wybór ibrutynibu jako komparatora w Kohorcie 1 za zasadny, ze względu na to, że zarówno u pacjentów z nietolerancją na chemio-immunoterapię jak i u pacjentów z nawrotem/opornością, odnalezione wytyczne są zgodne i zalecają stosowanie powyższego leku.

Na podstawie raportu oceniającego EPAR dla leku Brukinsa zidentyfikowano następujące niepewności:

- badanie prowadzone metodą otwartej próby (EMA wskazuje, że ponieważ oba BTKi, zanubrutynib i ibrutynib są przeznaczone do leczenia doustnego, ale różnią się dawką, składem i sposobem podawania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania);
- zgodnie z wytycznymi IWWM 2020 oraz NCCN 2021 ibrutynib jest zalecany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniu ASPEN pacjenci leczeni ibrutynibem nie mieli możliwości stosowania leku w skojarzeniu z rytuksymabem.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania, w których liczebność pacjentów była ograniczona. Nie raportowano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego, są one niedojrzałe, wskazano, że mediany nie zostały osiągnięte (podano oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń).

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

- Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (ang. very good partial response, VGPR) wg zmodyfikowanych kryteriów IWWM-6 (ang. International Workshops on Waldenström's Macroglobulinaemia).
- Odsetek odpowiedzi znacznej (ang. major response rate, MRR), tzn. łączny odsetek CR, VGPR i odpowiedzi częściowych (ang. partial response, PR) wg zmodyfikowanych kryteriów IWWM-6;
- Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowania progresji wg zmodyfikowanych kryteriów IWWM-6 lub zgonu, w zależności co wystąpi jako pierwsze;
- Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Zmodyfikowane kryteria IWWM-6 [Tam 2020 Supplementary appendix]:

CR: Prawidłowe wartości IgM w surowicy; Zanik białka monoklonalnego potwierdzony testem immunofiksacji; Brak histologicznych dowodów zajęcia szpiku kostnego; Całkowite ustąpienie limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowały na początku leczenia).^{a,b}

VGPR: Białko IgM jest wykrywalne; $\geq 90\%$ obniżenie poziomu IgM w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej^a lub prawidłowych wartości IgM w surowicy; Poprawa w zakresie limfadenopatii/splenomegalii, jeśli występowały na początku leczenia ^{a,b}, Brak nowych oznak lub objawów aktywnej choroby.

PR: 50% zmniejszenie stężenia IgM w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej; Zmniejszenie limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowały na początku leczenia).^{a,b}

Progresja choroby (ang. progressive disease, PD): Co najmniej jedno z poniższych: Potwierdzony $\geq 25\%$ wzrost poziomu IgM w surowicy i całkowity wzrost w trakcie leczenia o ≥ 500 mg/dl od wartości najniższego odnotowanego poziomu (ang. nadir)^c; Nowe węzły chłonne $> 1,5$ cm lub $\geq 50\%$ wzrost od najniższego odnotowanego poziomu (ang. nadir) sumy iloczynu średnicy (SPD) > 1 węzła lub $\geq 50\%$ wzrost najdłuższej średnicy wcześniej zidentyfikowanego węzła; Nowa splenomegalia lub $\geq 50\%$ wzrost od najniższego odnotowanego poziomu w powiększeniu; Nowa choroba pozawęzłowa; Nowe lub nawracające zajęcie szpiku kostnego; Nowa choroba objawowa.

^a W przypadku oceny odpowiedzi, która występuje w cyklach, które nie wymagają badań obrazowych, wyniki wcześniejszych skanów przeprowadzonych do 12 tygodni w ciągu pierwszych 48 tygodni stosowania leku i do 24 tygodni dla późniejszego okresu mogą zostać przeniesione (ang. carried forward), u pacjentów z chorobą pozaszpikową na początku leczenia.

^b Jeśli tylko wyniki badania fizykalnego (ang. physical examination, PE) dotyczące choroby pozaszpikowej są możliwe do oceny i wskazują na jednoznaczną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (powiększenie śledziony i/lub wyczuwalne węzły chłonne uległy regresji), zmniejszenie choroby pozaszpikowej można ocenić wyłącznie za pomocą PE.

^c Ocena zaostżenia IgM zostanie przypisana zamiast PD po wstrzymaniu podawania leku przez co najmniej 7 kolejnych dni i wystąpieniu gwałtownego wzrostu poziomu IgM w surowicy (lub wzrostu rozpoznanej choroby pozaszpikowej w przypadku oceny odpowiedzi obejmującej ocenę choroby pozaszpikowej), która w przeciwnym razie może prowadzić do „pozornej” PD. Okres, w którym ma to zastosowanie, rozpoczyna się w dniu pierwszej pominiętej dawki i kończy się, gdy u pacjenta występują poziomy IgM lub choroba pozaszpikowa, które nie kwalifikują się już jako wyraźna PD (np. nastąpił spadek poziomu IgM poniżej 25% i < 500 mg /dL z nadir) lub pacjent ma potwierdzoną odpowiedź PD, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- CR lub VGPR – od 26,9% [95%CI: 11,6; 47,8] (mediana okresu obserwacji w Kohorcie 2 wyniosła 17,9 miesięcy)* do 28,4% [95%CI: 19,9; 38,2] (mediana okresu obserwacji w Kohorcie 1 wyniosła 19,4 miesięcy)**;

-
- MRR – od 50% [95%CI: 29,9, 70,1] (mediana okresu obserwacji w Kohorcie 2 wyniosła 17,9 miesięcy)* do 77,5% [95%CI: 68,1; 85,1] (mediana okresu obserwacji w Kohorcie 1 wyniosła 19,4 miesięcy)**;
 - PFS – 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń od 68,1% [95%CI: 46,2; 82,6]* do 85,0% [95%CI: 75,2; 91,2]**;
 - OS –odsetek 18-miesięcznego przeżycia całkowitego od 88%* do 97%**.

* wyniki osiągnięte w Kohorcie 2 badania ASPEN

** wyniki osiągnięte w Kohorcie 1 badania ASPEN

10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Dimopoulos 2020	Dimopoulos M., Sanz R.G., Lee H.-P. et al., Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenstrom macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial, <i>Blood Advances</i> , 8 December 2020, Volume 4, Number 23, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7724905/pdf/advancesADV2020003010.pdf [dostęp: 09.02.2022 r.]
Tam 2020	Tam C.S., Opat S., et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. <i>Blood</i> 2020; 136 (18): 2038–2050. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2020006844 . Publication: 29.10.2020. https://ashpublications.org/blood/article/136/18/2038/461625/A-randomized-phase-3-trial-of-zanubrutinib-vs [dostęp: 28.01.2022 r.]
Tam 2020 Supplementary appendix	Supplement to: Tam C.S., Opat S., et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. <i>Blood</i> 2020; 136 (18): 2038–2050. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2020006844 . https://ash.silverchair-cdn.com/ash/content_public/journal/blood/136/18/10.1182_blood.2020006844/1/bloodbld2020006844-suppl1.pdf [dostęp: 17.02.2022 r.]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://cadth.ca/zanubrutinib-0 [dostęp: 27.01.2022 r.]
ESMO 2018	European Society for Medical Oncology. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31695-3/pdf [dostęp: 26.01.2022r.]
GB-A 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/772/ [dostęp: 27.01.2022 r.]
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Waldenstrom Macroglobulinemia / Lymphoplasmatic Lymphoma. Version 2.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf [dostęp: 26.01.2022 r.]
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10705 [dostęp: 27.01.2022 r.]
PGSz 2021	Krzysztof Giannopoulos, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2021 http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf [dostęp: 26.01.2022 r.]
PTOK 2020	Lech-Marañda Ewa. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2.8. Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytozy. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.8.Makroglobulinemia_Waldenstroma_ch%C5%82oniak_limfoplazmocytozy_200520.pdf [dostęp: 26.01.2022 r.]
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukinsa-full-smc2452/ [dostęp: 27.01.2022 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Brukina	Charakterystyka Produktu Leczniczego Brukina. Ostatnia aktualizacja: 06.01.2022 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.01.2022 r.]
EPAR Brukina	EPAR Public Assessment Report Brukina. Pierwsza publikacja: 15.12.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.01.2022 r.]
Kanan 2014	Kanan S., Meid K., Treon S.P., Castillo J.J. Clinical Characteristics of Rituximab Intolerance in Patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia. 902. Health Services and Outcomes Research – Malignant Diseases: Poster II. Volume 124, Issue 21. Publication: December 6 2014. https://ashpublications.org/blood/article/124/21/2610/95259/Clinical-Characteristics-of-Rituximab-Intolerance [dostęp: 27.01.2022 r.]
Zlecenie 204/2018	Imbruvica, ibrutinib, kapsułki twarde à 140 mg we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie dotyczy: zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5773-204-2018-zlc [dostęp: 28.01.2022 r.]

11. ZAŁĄCZNIKI

- 1) Strategia wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych w bazach: Pubmed, EMBASE i The Cochrane Library. [Otwórz](#)
- 2) Dane dot. bezpieczeństwa raportowane w badaniu ASPEN Kohorta 2 [Dimopolous 2020] [Otwórz](#)
- 3) Schemat badania ASPEN [Otwórz](#)
- 4) Wcześniejsze oceny Agencji [Otwórz](#)
- 5) Stan kliniczny – EPAR [Otwórz](#)
- 6) Dane dot. bezpieczeństwa raportowane w badaniu ASPEN Kohorta 1 [Tam 2020] [Otwórz](#)
- 7) Charakterystyka populacji z badania ASPEN [Tam 2020] [Otwórz](#)
- 8) Strategia wyszukiwania analiz HTA w bazie Pubmed dla leku Brukinsa. [Otwórz](#)
- 9) Wyniki dla jakości życia - podskale (Kohorta 1) [Otwórz](#)