



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Brukinsa (zanubrutynib)**
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na makroglobulinemię
Waldenströma (ICD-10: C88.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.60.2022

Data ukończenia: 4.01.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BeiGene Poland sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BeiGene Poland sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BeiGene Poland sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	brak danych
BCR	bortezomib + cyklofosfamid + rytuksymab
BDR	bortezomib + deksametazon + rytuksymab
BSH	British Society for Haematology
BR	bendamustyna + rytuksymab
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona
BTKI	inhibitor kinazy tyrozynowej
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCR	deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)

IgM	immunoglobulina typu M
IMWG	International Myeloma Working Group
IS	istotność statystyczna
IR	ibrutinib + rytuksymab
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IWMF	International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977 z późn zm.)
MAIC	porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching adjusted indirect comparison)
MSAG	Medical Scientific Advisory Group
MR	odpowiedź minimalna
MRR	odsetek odpowiedzi znacznej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	nie osiągnięty (ang. not reached)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	choroba postępująca
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PR	odpowiedź częściowa
PKB	produkt krajowy brutto
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCHOP	rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDC	rytuksymab + deksametazon + cyklofosfamid
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RPC	rytuksymab + prednizon + cyklofosfamid

SMC	Scottish Medicines Consortium
SD	choroba stabilna
TTD	czas trwania leczenia (ang. time to treatment discontinuation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WM	Makroglobulinemia Waldenströma
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł	52
4.2.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	52

4.2.4.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
4.3.	Komentarz Agencji	53
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	57
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	63
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	69
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	72
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	72
5.4.	Komentarz Agencji.....	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	77
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	77
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	77
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	81
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	82
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	83
6.4.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	86
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	91
11.	Kluczowe informacje i wnioski	93
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	99
13.	Źródła.....	100
5.	Załączniki.....	102

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.10.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1699.2022.19.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Brukinsa, zanubrutynib, kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-





Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

BeiGene Ireland Limited.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

Wnioskodawca

BeiGene Poland sp. z o.o.

Plac Marszałka Józefa Piłsudskiego 1

00-078 Warszawa

Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Brukina, kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112
Kod ATC	L01EL03 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona
Substancja czynna	zanubrutyn b
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”
Dawkowanie	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). Kapsułki twarde można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Pacjentów należy poinstruować, aby połykali kapsułki w całości, popijając wodą oraz że nie należy otwierać, przełamywać ani rozgryzać kapsułek.
Droga podania	Produkt Brukinsa przeznaczony jest do stosowania doustnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i> , 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. <i>B-cell antigen receptor</i> , BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.

BTKI – inhibitor kinazy tyrozynowej

Źródło: ChPL Brukinsa

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021 r. EU/1/21/1576/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy BRUKINSA jest wskazany do stosowania w leczeniu u 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.
Status leku sierocego	Brukina nie jest już lekiem sierocym. W dniu 29 maja 2019 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierocego (EU/3/19/2167) dla zanubrutynibu, znanego również jako BGB-3111, w leczeniu chłoniaka limfoplazmocytozy. Z uwagi na kwestie proceduralne, w październiku 2021 roku produkt leczniczy Brukinsa został wycofany z unijnego rejestru leków sierocych.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Brukinsa

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia lekiem Brukinsa była przedmiotem oceny Agencji w 2022 r. w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI¹). Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości lek Brukinsa został zarekomendowany przez Radę Przejrzystości do uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w trzeciej kolejności (kategoria B).

Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu TLI w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: istotność schorzenia, zaspokojenie potrzeby zdrowotnej, siła wnioskowanej interwencji (uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo w rozpatrywanym wskazaniu), istotność najważniejszego punktu końcowego i jakość dostępnych dowodów naukowych. Rada Przejrzystości przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Brukinsa (zanubrutynib) kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

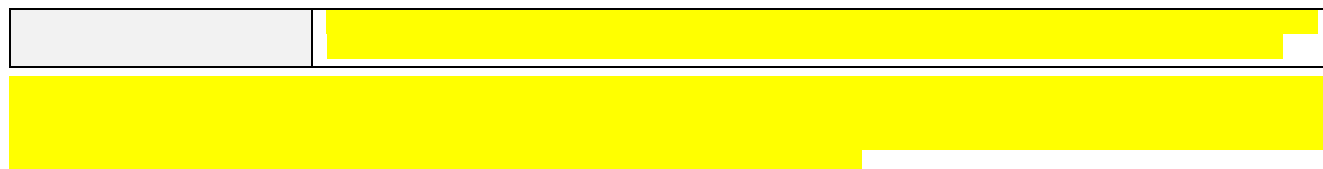
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022>

Określenie czasu leczenia w programie.	[REDACTED]
Kryteria wykluczające udział w programie	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[REDACTED]
Dawkowanie	[REDACTED]
Modyfikacja dawki	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	[REDACTED]
Monitorowanie programu	[REDACTED]



3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Brukinsa w zakresie terapii makroglobulinemii Waldenströma brzmi następująco:

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u 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.



Wnioskowane wskazanie kryteria wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w [Tabela 4. Wnioskowane wskazanie](#)

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa zakładają finansowanie w ramach nowej grupy limitowej. Aktualnie nie istnieje grupa limitowa dla preparatów, które miałyby te same wskazania, przeznaczenie, sposób działania i udowodnioną skuteczność. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.



3.2. Problem zdrowotny

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.

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.

Źródło: TLI Brukinsa 2022

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. 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.

Źródło: TLI Brukinsa 2022

Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma

Kryteria dotyczące rozpoczęcia leczenia u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma zostały opracowane w ramach International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM-7) i obejmują wskazania kliniczne i laboratoryjne.

Tabela 5 Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma

Wskazania	Objawy
Kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • objawy ogólne związane z chorobą, w tym gorączka powyżej 38°C trwająca bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i / lub poty nocne i / lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i / lub osłabienie • objawy zespołu nadlepkkości • objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar \geq 5cm) • objawowa hepatomegalia i / lub splenomegalia • objawowa organomegalia i / lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki • obwodowa neuropatia spowodowana WM
Laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> • objawowa krioglobulinemia • choroba zimnych aglutynin • immunologiczna niedokrwistość hemolityczna i / lub immunologiczna małopłytkowość • nefropatia związana z WM • amyloidoza związana z WM • Hb \leq 10 g / dl • PLT $<$ 100 G / l • IgM $>$ 60 g / l

Hb – hemoglobina, IgM – immunoglobulina typu M, PLT – płytki krwi, WM – makroglobulinemia Waldenströma

Źródło: PTOK 2020

Szczegółowe omówienie problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. dr. hab. n. med. Jana Walewskiego – Kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Tabela 6 Dane epidemiologiczne na podstawie opinii eksperckich/eksperskiej

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dorośli pacjenci chorzy na makroglobulinemię Waldenströma ICD-10: C88.0	400	
Dorośli pacjenci chorzy na makroglobulinemię Waldenströma [redacted]	30	
Dorośli pacjenci chorzy na makroglobulinemię Waldenströma [redacted]	40	

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA MAKROGLOBULINEMIĘ WALDENSTRÖMA (ICD-10: C88.0)	40	80%
Źródło	Oszacowania własne, KRN	

Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez eksperta, wynosi 40 pacjentów.

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma wyniosła odpowiednio: 764 pacjentów w 2018 r., 772 w 2019 r., 780 w 2020 r., i 833 w 2021 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2018-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 7 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C88.0

Rok	Populacja pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C88.0
2018	764
2019	772
2020	780
2021	833

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę dorosłych pacjentów, u których w latach 2018-2022 zrefundowano ibrutynib w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.

Tabela 8 Liczba pacjentów, u których w latach 2018-2022 zrefundowano ibrutynib w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów	1	3	6	4	4

Dane KRN

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów² w 2019 r. odnotowano 50 zgonów wśród pacjentów z rozpoznaniem według kodu ICD-10: C88 5-letnia chorobowość pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C88 na rok 2018 wyniosła 199/100 tys. mieszkańców wśród mężczyzn oraz 183/ 100 tys. wśród kobiet.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 20.12.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z w makroglobulinemią Waldenströma. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>)

² Opracowane na podstawie raportu KRN: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (data dostępu 02.01.2023 r.)

- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) (<https://www.esmo.org/>)
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>)
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>)
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>)
 - Medical Scientific Advisory Group (MSAG) (<https://myeloma.org.au/>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>)
 - International Myeloma Working Group (IMWG) (<https://www.myeloma.org/>)
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>)
 - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>)
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
 - New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search)
 - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>)
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>)

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji produktu leczniczego Brukinsa w EMA tj.: listopad 2021 r.

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma: wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej na rok 2022/2023 (PGSz 2022/2023), National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023), British Society for Haematology z 2022 r. (BSH), Medical Scientific Advisory Group z 2022 r. (MSAG 2022), International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF 2021) oraz wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Medycznej (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.) z 2022 r. (DGHO 2022).

Wnioskowana technologia zanubrutynib wymieniana jest przez 3 dokumenty omawianych wytycznych (MSAG, IWMF i DGHO). Wytyczne te rekomendują stosowanie zanubrutynibu w [REDACTED] jako leczenie preferowane. Zalecenia DGHO 2022 precyzują, że zanubrutynib lub ibrutynib są opcją leczenia w terapii podstawowej u pacjentów, [REDACTED] Brytyjskie wytyczne BSH oraz amerykańskie wytyczne NCCN wymieniają zanubrutynib jako opcję leczenia I. linii, [REDACTED]

W terapii choroby opornej/nawrotowej wytyczne IWMF 2021 również zalecają zanubrutynib, ale nie wskazują jego umiejscowienia w terapii. Ponadto wytyczne MSAG 2022 wskazują, że monoterapię zanubrutynibem można stosować u pacjentów niezależnie od genotypu MYD88, a jego zastosowanie wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Wytyczne niemieckie (DGHO 2022) podkreślają, że status mutacji genu MYD88 w małym stopniu wpływa na skuteczność zanubrutynibu. Polskie wytyczne PGSz 2022/2023 nie wymieniają terapii zanubrutynibem jako opcji leczenia makroglobulinemii Waldenströma.

Wśród innych rekomendowanych terapii u pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDACTED] wymieniana jest terapia inhibitorami BTK: monoterapia ibrutynibem lub akalabrutynibem (MSAG 2022) oraz rytuksymab w monoterapii (PGSz 2022/2023, BSH 2022).

Natomiast wśród innych zalecanych przez wytyczne terapii w nawrotowej/opornej makroglobulinemii Waldenströma po co najmniej 1. linii leczenia wymieniane są (PGSz 2022/2023, NCCN 2023, MSAG 2022, BSH 2022, DGHO 2022):

- schemat BR (bendamustyna + rytuksymab)
- schemat BDR (bortezomib + deksametazon + rytuksymab)
- schemat RDC (rytuksymab + deksametazon + cyklofosfamid)
- ibrutynib ± rytuksymab
- akalabrutynib.

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych, z nawrotową/oporną makroglobulinemią Waldenströma odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do zaleceń stosowania inhibitorów BTK po sobie.

Dodatkowo w niemieckich wytycznych DGHO 2022 podkreśla się fakt, że większość zaleceń dotyczących leczenia makroglobulinemii Waldenströma opiera się na danych z badań obserwacyjnych, a nie na wynikach dużych badań z randomizacją.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PGSz 2022/2023 (Polska)	<p>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych – zalecenia na rok 2022/2023</p> <p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w makroglobulinemii Waldenströma – leczenie pierwszej linii</p> <p><i>Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autoHSCT, czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM.</i></p> <p><i>Nie zaleca się już schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, wintystyna, prednizon jako leczenia pierwszego wyboru. (...) Należy jednak podkreślić, że bendamustyna w Polsce jest refundowana w leczeniu pierwszej linii tylko u tych chorych na WM, u których są przeciwwskazania do stosowania schematów zawierających antracykliny. Immunochemioterapia RB jest dobrze tolerowana nawet przez starszych chorych, a mielosupresja i infekcje są rzadziej obserwowane niż przy stosowaniu analogów puryn. U chorych starszych oraz pacjentów z niewydolnością nerek należy pamiętać o zmniejszeniu dawki bendamustyny.</i></p> <p><i>W pierwszej linii leczenia rekomenduje się również schemat R-Bor lub R-BorD (nazywany inaczej BRD czyli bortezomib, rytuksymab, deksametazon), szczególnie u chorych z wysokim stężeniem IgM, z objawowym HVS, krioglobulinemią, chorobą zimnych aglutynin, amyloidozą i niewydolnością nerek lub u chorych młodych, u których wskazane jest unikanie analogów puryn i leków alkilujących. Według rekomendacji IWWW-8 zaleca się stosowanie bortezomibu podskórnie, 1 raz w tygodniu. (...) Leczenie pierwszej linii według schematu RCD jest skuteczne oraz bezpieczne i może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii. Schemat RCD zaleca się w szczególności u pacjentów z cytopeniami towarzyszącymi MW, chociaż brak jest randomizowanych badań porównujących RCD z innymi schematami immunochemioterapii.</i></p> <p><i>Rytuksymab w monoterapii, w pierwszej linii leczenia, jest zalecany u pacjentów z tzw. chorobami związanymi z obecnością IgM, w szczególności z neuropatią, a także u pacjentów starszych, z licznymi chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii.</i></p> <p><i>Chemioterapia oparta na fludarabinie nie jest rekomendowana w leczeniu pierwszej linii u chorych kwalifikujących się do autoHSCT, stanowi natomiast opcję leczenia u chorych w dobrym stanie ogólnym z nawrotem czy opornością choroby. U chorych starszych będących kandydatami do monoterapii lekami doustnymi, IWWW-7 podkreśla przewagę fludarabiny nad leukeranem.</i></p> <p><i>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest obecnie rekomendowane ani po zakończeniu leczenia pierwszej linii, ani kolejnej.</i></p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma:</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 organomegalia: 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 chlombucyl). <p>Leczenie kolejnej linii</p> <p><i>W przypadku chorych z nawrotem lub opornością, IWWW-7 i IWWW-8 rekomendują 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. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy, natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie chemioterapii zawierającej inne grupy leków.</i></p> <p><i>Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te stosowane przy włączaniu leczenia pierwszej linii. 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 ibrutynibem, którego stosowanie w Polsce nie jest refundowane. Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu.</i></p> <p><u>Poziom i siła dowodów:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2023 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w makroglobulinemii Waldenströma – National Comprehensive Cancer Network wersja 1.2023</u></p> <p>Pacjenci uprzednio nieleczeni – I linia leczenia <u>Preferowane schematy w terapii podstawowej (w kolejności alfabetycznej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab • bortezom b + deksametazon + rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM) • ibrutynib ± rytuksymab (kategoria 1) • zanubrutynib (kategoria 1) <p><u>Inne rekomendowane schematy terapii podstawowej (w kolejności alfabetycznej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna; • karfilzomib + rytuksymab + deksametazon • iksazom b + rytuksymab + deksametazon • rytuksymab • rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon • rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon <p>Terapia pacjentów uprzednio leczonych <u>Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab • bortezom b + deksametazon + rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM) • ibrutynib ± rytuksymab (kategoria 1) • rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon • zanubrutynib (kategoria 1) <p><u>Inne rekomendowane schematy leczenia (w kolejności alfabetycznej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutyn b • bendamustyna • iksazom b + rytuksymab + deksametazon • R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) • rytuksymab • rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon • wenetoklaks <p><u>Terapie zalecane w określonych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kładrybina ± rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma) • ewerolimus • fludarabina ± rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma) • fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma) • 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><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u> 1 — wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję 2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>
MSAG 2022 (Australia)	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma I linia leczenia</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jako terapia pierwszego rzutu rekomendowana jest terapia BTKI zwłaszcza u osób, które nie kwalifikują się do chemioterapii ze względu na wiek lub choroby współistniejące. Monoterapia brutynem nie jest zalecana u pacjentów z mutacją genu MYD88^{WT}; wydaje się, że w przypadku takich pacjentów schematy leczenia ibrutynibem i rytuksymabem mają lepszą skuteczność. Monoterapię zanubrutynibem można stosować u pacjentów niezależnie od genotypu MYD88.</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie powinno być stosowane tylko w przypadku objawowej WM spełniającej kryteria terapii (poziom dowodów III, stopień C) lub u osób z bezobjawową WM, ale bardzo wysokim stężeniem IgM (>60 g/l) (poziom IV, stopień C), w miarę możliwości pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych, schematy I linii leczenia obejmują schemat BR, który wykazuje przewagę nad schematem R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) w zakresie zmniejszonej toksyczności (poziom IB, stopień A) i DRC (poziom III, stopień B), monoterapia ibrutynibem jest zalecana, jeśli jest dostępna, u pacjentów z mutacją MYD88 (poziom 1B, stopień A); w przypadku pacjentów z MYD88^{WT} zaleca się łączenie brutyn bu z rytuksymabem (poziom 1B, stopień A), monoterapia zanubrutynibem jest skuteczna niezależnie od statusu mutacji MYD88 i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych – jest zalecana, jeśli tylko jest dostępna (poziom 1B, stopień A), schematy oparte na fludarabinie, takie jak FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab) lub FR (fludarabina + rytuksymab), są skuteczne (poziom II, stopień B), ale mogą wiązać się ze zwiększoną toksycznością u starszych pacjentów i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; terapia może mieć wpływ na mobilizację komórek macierzystych oraz może zwiększać ryzyko wystąpienia MDS/AML. W związku z tym należy unikać stosowania fludarabiny w leczeniu pierwszej linii (poziom dowodów III, stopień C), wykazano, że leczenie chlorambucylem wiąże się z gorszymi wynikami w zakresie OS i PFS w porównaniu z fludarabiną (poziom dowodów I, stopień A), w związku z czym nie jest zalecany, rytuksymab w monoterapii wywołuje odpowiedź przy niskiej toksyczności u 50% pacjentów (poziom 2, stopień B); monoterapia może mieć znaczenie w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku i/lub osłabionych, którzy nie tolerują innych metod leczenia (poziom dowodów IV, stopień C), skuteczność antracykliny i winkrystyny w schemacie R-CHOP jest niewieka; schemat ten nie jest zalecany w leczeniu WM, ponieważ terapia skojarzona BR (bendamustyna + rytuksymab) wykazuje większą skuteczność i mniejszą toksyczność (poziom dowodów IB, stopień A), u pacjentów otrzymujących rytuksymab, zwłaszcza w monoterapii, może dojść do wystąpienia wzrostu lepkości surowicy tzw. <i>IgM flare</i> utrzymującego się przez ok. 8 tygodni; należy zachować ostrożność w ocenie odpowiedzi na terapię (poziom dowodów II, stopień B), inhibitory proteasomu, takie jak bortezomib, mogą być przydatne w szybkim obniżeniu stężenia paraprotein, zwłaszcza u pacjentów z objawami nadlepkości oraz u pacjentów z rodzinną WM (poziom III, stopień C). <p>Leczenie nawrotowej makroglobulinemii Waldenstroma</p> <p>Nie ma standardowego leczenia nawracającej WM, a opcje terapeutyczne zależą od dostępności nowych leków, jakości i czasu trwania pierwszej odpowiedzi, sprawności pacjenta i tolerancji terapii oraz toksyczności z poprzednich terapii, takich jak neuropatia lub mielosupresja.</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z powolnym nawrotem WM (np. nawrót biochemiczny bez objawów lub skutków narządowych) mogą być poddani obserwacji bez rozpoczynania aktywnego leczenia (poziom IV, stopień C), należy rozważyć włączenie pacjentów do badań klinicznych, zwłaszcza jeśli wcześniejsza odpowiedź na chemioterapię była krótka (<12 mies.) (poziom IV, stopień C), nie należy ponownie stosować u pacjentów tego samego schematu leczenia, jeśli poprzednia odpowiedź na terapię była krótsza niż 12 mies. (siła IV, stopień C), monoterapia ibrutynibem jest zalecana, jeśli jest dostępna, u pacjentów z mutacją MYD88 (poziom 1B, stopień A); w przypadku pacjentów z MYD88^{WT} zaleca się łączenie brutyn bu z rytuksymabem (poziom 1B, stopień A), monoterapia zanubrutynibem jest skuteczna niezależnie od statusu mutacji MYD88 i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych – jest zalecana, jeśli tylko jest dostępna (poziom 1B, stopień A), u młodszych pacjentów o dobrej sprawności fizycznej można rozważyć autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych w przypadku pierwszego lub drugiego nawrotu choroby; należy także unikać terapii toksycznych np.: z zastosowaniem fludarabiny (poziom III, stopień C), pacjenci z utrzymującą się mielosupresją (np. szpik hipokomórkowy i małopłytkowość) powinni unikać terapii fludarabiną (poziom II, stopień B), a pacjenci z niewyleczoną neuropatią powinni unikać leczenia bortezomibem (poziom II, stopień B). <p><u>Poziom dowodów:</u> 1A – dowody z metaanalizy randomizowanych badań kontrolnych. 1B – dowody z co najmniej jednego badania z randomizacją. 2A – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego nierandomizowanego badania, w tym badań fazy II i badań kliniczno-kontrolnych. 2B – dowody z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanych badań quasykperymentalnych, takich jak badania obserwacyjne. 3 – dowody z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych. 4 – dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub uznanych autorytetów.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u> A – rekomendacja oparta na co najmniej randomizowanym, kontrolowanym badaniu dobrej jakości, odnoszącym się do konkretnego zalecenia (Poziom dowodów 1A i 1B). B – rekomendacja oparta na dobrze przeprowadzonych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (Poziom dowodów 2A, 2B i 3). C – rekomendacja oparta na opiniach lub raportach ekspertów (Poziom dowodów 4).</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>BSH 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Rozpoznanie i leczenie makroglobulinemii Waldenströma — Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego</u></p> <p>Rekomendowane terapie w I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC), bendamustyna i rytuksymab (BR), schematy z bortezomibem (bortezom b, cyklofosfamid i rytuksymab (BCR) oraz bortezomib, deksametazon i rytuksymab (BDR) oraz BTKi (ibrutynib, zanubrutynib, akalabrutynib) są dopuszczalnymi lekami pierwszego rzutu (stopień B1), • chlorambucyl lub monoterapia rytuksymabem pozostają odpowiednimi metodami leczenia u niektórych słabszych pacjentów w podeszłym wieku (stopień B1), • biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia <i>IgM flare</i>, wymagane jest staranne monitorowanie wszystkich pacjentów otrzymujących rytuksymab, z monitorowaniem sekwencyjnych poziomów IgM, kliniczną oceną zespołu nadlepkości (HVS) i monitorowaniem lepkości osocza, jeśli jest to możliwe (stopień A1). Wprowadzenie rytuksymabu powinno być odroczone (lub należy wykonać profilaktyczną plazmaferezę) u pacjentów, u których ryzyko nadlepkości jest większe, co definiuje się jako stężenie białka IgM / M >40g/L (stopień C1), • obecnie brak jest dowodów na poparcie stosowania leczenia podtrzymującego rytuksymabem (stopień B1). <p>Rekomendowane terapie – leczenie choroby nawrotowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie za pomocą BTKi, schematy zawierające rytuksymab i schematy zawierające bortezomib są opcjami dla pacjentów w przypadku choroby nawrotowej. Fenotyp kliniczny pacjenta ma kluczowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia (stopień B1), • autologiczny SCT (ASCT) można uznać za drugą lub późniejszą linię leczenia u wybranych pacjentów reagujących na chemioterapię, ale wybór ten pozostaje kontrowersyjny w erze nowych leków (stopień C2), • autologicznego SCT (ASCT) nie należy oferować pacjentom z odpowiedzią mniejszą niż częściowa (PR) (stopień C1), • allogeniczne SCT powinno być rozważane tylko u wysoce wyselekcjonowanych pacjentów, u których doszło do progresji po immunochemioterapii i terapii inbitorami BTK (stopień C2). <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>B – umiarkowana; dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie, aktualne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami lub bardzo mocne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub serii przypadków;</i></p> <p><i>C – niska; badania dostarczają pewnych wskazówek co do prawdopodobnego efektu</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>1 - zdecydowane zalecenia wydawane w sytuacji, gdy istnieje pewność, że korzyści przeważają lub nie przeważają nad ryzykiem; mogą być jednolicie stosowane u większości pacjentów, należy traktować jako "zalecenie".</i></p> <p><i>2 – istnieje znaczna niepewność co do wielkości korzyści i ryzyka.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Wytyczne międzynarodowe	
<p>DGHO 2022 (Niemcy)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w makroglobulinemii Waldenströma</u></p> <p>Terapia pierwotna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po rozważeniu korzyści i ryzyka leczenia, pacjenci z chorobą Waldenströma są leczeni tyko w przypadku wystąpienia objawów związanych z chorobą (objawy B (objawy ogólnoustrojowe), niewydolność krwiotwórcza, obniżona jakość życia z powodu progresji chłoniaka, zespół nadmiernej lepkości, neuropatie IgM-zależne). • plazmafereza: jest leczeniem z wyboru w obecności zespołu nadlepkości. Szybko prowadzi do ustąpienia objawów klinicznych. W przypadku wysokich wartości IgM można również rozważyć zastosowanie plazmaferezy w celu obniżenia poziomu IgM w osoczu. Należy jednak zauważyć, że plazmafereza jest skuteczna tylko przez krótki czas i dlatego należy zastosować dłuższą terapię przeciwichłoniakową. • terapia systemowa: leczenie WM zależy od ogólnego stanu pacjenta i ewentualnych chorób współistniejących. Zasadniczo należy zauważyć, że większość zaleceń dotyczących leczenia makroglobulinemii Waldenströma nie opiera się na wynikach dużych badań z randomizacją. Większość opublikowanych danych pochodzi z badań obserwacyjnych. • chemioterapia + rytuksymab: u pacjentów w dobrym stanie sprawności z WM możliwe schematy leczenia skojarzonego to: RB, DCR (deksametazon, cyklofosfamid, rytuksymab) i R-CHOP (nie jest odpowiedni w przypadku neuropatii związanej z WM). Ze względu na profil działań niepożądanych terapią z wyboru są schematy: RB (4-6 cykli) i DCR (6 cykli) (deksametazon, cyklofosfamid, rytuksymab). • rytuksymab w monoterapii: u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi możliwe jest zastosowanie monoterapii rytuksymabem, ale w porównaniu z immunochemioterapią odsetek odpowiedzi (20–50%) jest niższy, a mediana czasu wolnego od progresji jest znacznie krótsza. Należy zauważyć, że odpowiedź na

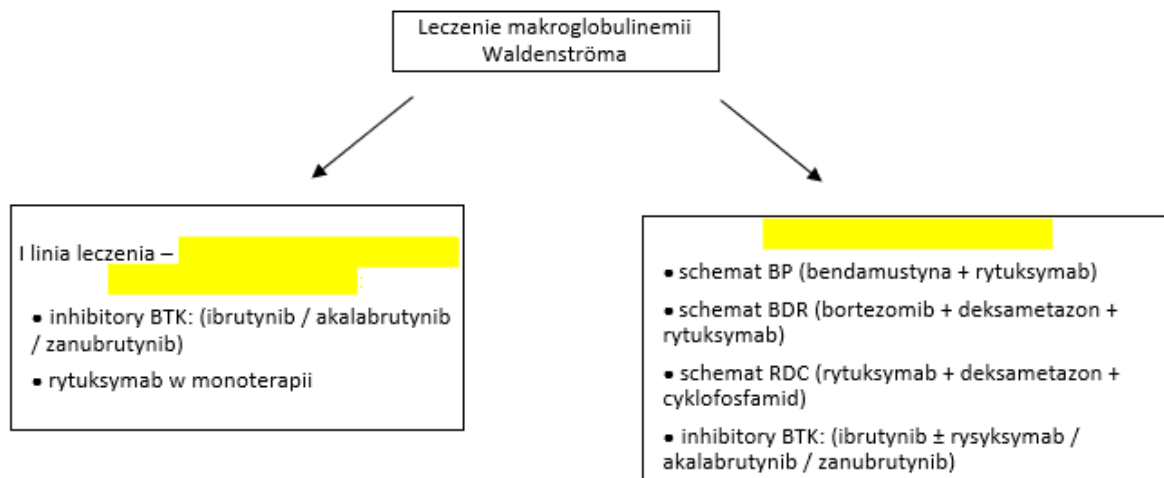
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>rytuksymab jest opóźniona, a mediana czasu odpowiedzi w niektórych przypadkach przekracza 4 miesiące oraz możliwy jest przejściowy wzrost stężenia IgM. W przypadku wysokich wartości IgM (powyżej 5 g/dl) należy obniżyć stężenie IgM w surowicy za pomocą plazmaferezy przed podaniem rytuksymabu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BTK: monoterapia ibrutynibem lub zanubrutynibem jest opcją leczenia w terapii podstawowej u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do rytuksymabu/chemioterapii. • bortezomib: jest szczególnie skuteczny u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy charakteryzują się wysokim poziomem paraproteiny. W przypadku aplikacji podskórnej i cotygodniowej może wystąpić jedynie niewielka neurotoksyczność III/IV stopnia. W połączeniu z rytuksymabem, całkowity odsetek odpowiedzi przekraczający 80% uzyskuje się w terapii pierwszego rzutu. <p>Terapia pacjentów z nawrotową lub oporną makroglobulinemią Waldenströma</p> <p>W zależności od odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, jeśli remisja trwa ≥ 24 mies. po początkowej terapii, zaleca się powtórne leczenie według tego samego schematu. Jeżeli remisja trwa < 24 mies., zalecana jest alternatywna terapia schematem BR: bendamustyna po pierwszym podaniu deksametazonu/cyklofosfamidu/rytuksymabu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoce skuteczną opcją terapeutyczną są doustne inhibitory BTK: ibrutynib, zanubrutynib i akalabrutynib, które w monoterapii osiągają odsetek odpowiedzi około 90%. Na skuteczność ibrutynibu i w mniejszym stopniu zanubrutynibu wpływa status mutacji genu MYD88: przy braku mutacji genu MYD88 u $< 10\%$ pacjentów stosujących ibrutynib nie osiąga częściowej lub całkowitej remisji, natomiast 50% pacjentów stosujących zanubrutynib osiągnęło częściową remisję (PR) lub bardzo dobrą częściową remisję (VGPR). • Terapia schematem BR jest wysoce skuteczna w przypadku nawrotów choroby. <p><i>Poziom i siła dowodów: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
IWMF 2021	<p>Wytyczne dotyczące leczenia makroglobulinemii Waldenströma – terapia lekowa</p> <p>W leczeniu makroglobulinemii Waldenströma stosuje się wiele różnych rodzajów leków. Na ogół należą do jednej z następujących kategorii: chemioterapia, terapia celowana lub kortykosteroidy. Leki te mogą być stosowane jako pojedyncze środki lub w połączeniu z innymi lekami i/lub terapiami.</p> <p>Rekomendowane terapie – chemioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • środki alkilujące: cyklofosfamid, bendamustyna • analogi nukleozydów: fludarabina, kladrybina <p>Terapia celowana</p> <ul style="list-style-type: none"> • ukierunkowane na szlaki sygnalizacyjne komórek B: ewerolimus, ibrutynib, akalabrutyn b, zanubrutynib • przeciwciała monoklonalne: rytuksymab, ofatumumab • inhibitory proteaz: bortezomib, karfilzom b, iksazomib <p><i>Poziom i siła dowodów: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation), BCR – bortezomib, cyklofosfamid i rytuksymab, BDR – bortezomib, deksametazon i rytuksymab, BR – bendamustyna + rytuksymab, BTK – kinaza tyrozynowa Brutona, BTKI – inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona, DCR – deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, FCR – schemat fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab, FR – schemat fludarabina + rytuksymab, HVS – kliniczna ocena zespołu nadlepkoci, IgM – immunoglobulina typu M, MYD88 – pierwotna odpowiedź różnicowania szpiku 88 (ang. myeloid differentiation primary response 88), MDS/AML – zespoły mielodysplastyczne/ostra białaczka szpikowa, RCHOP – schemat rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon, WM – makroglobulinemia Waldenströma

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentów dorosłych

makroglobulinemią Waldenströma

Rysunek 1. Postępowanie w przypadku leczenia makroglobulinemii Waldenströma



Skróty: BTK – kinaza tyrozynowa Brutona

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką prof. dr. hab. n. med. Jana Walewskiego – Kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 10 Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Ograniczona aktywność (częstość całkowitych remisji) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Przyspieszenie dostępu do terapii innowacyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem terapii ukierunkowanych na zidentyfikowane mechanizmy patogenetyczne (cele molekularne).
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie przewiduję specjalnych problemów.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	-
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Pacjenci, co do których można przewidywać
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci ze względными przeciwwskazaniami do stosowania BTKi.
Inne uwagi	-

BTK – inhibitor kinazy tyrozynowej

Według ankietowanego eksperta najczęściej stosowaną formą leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do wnioskowanego programu lekowego jest obserwacja (40%), schemat bendamustyna + rytuksymab (30%), schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon (15%), schemat kładrybina + rytuksymab (15%) oraz plazmafereza (b/d). Zgodnie z opinią eksperta w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa, przejmie on rynek schematów: bendamustyna + rytuksymab

na poziomie 20%, schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon na poziomie 10% oraz schemat kładrybina + rytuksymab na poziomie 10%.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 131), obecnie finansowane *off-label* ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C88.0 są:

- bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C88.0:
 - siarczan bleomycyny
 - karboplatyna
 - chlorambucyl
 - cisplatyna
 - kładrybina
 - cyklofosfamid
 - cytarabina
 - dakarbazyna
 - doksorubicyna
 - epirubicyna
 - etopozyd
 - fludarybina
 - ifosfamid
 - merkaptouryna
 - metotreksat
 - oksaliplatyna
 - rytuksymab
 - tioguanina
 - winkrystyna
 - hydrochlorek bendamustyny (refundowany w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.)
 - bortezomib.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla zanubrutynibu wskazał schemat BR (bendamustyna + rytuksymab), schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) i ibrutinib, jako komparator dodatkowy.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) • schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) 	<p><i>Obecnie nie ma jednego standardu leczenia makroglobulinemii Waldenströma</i></p> <p><i>(...) W Polsce, z wyjątkiem ibrutinibu i zanubrutynibu (pierwszej i drugiej generacji BTKis), żadna</i></p>	<p>Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (komparator dodatkowy) 	<p>opcja terapeutyczna nie posiada wskazania zarejestrowanego do leczenia WM. Ibrutynib (Imbruvica) uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (...)</p> <p>W 2022 roku w Polsce, pomimo umieszczenia preparatu Imbruvica na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), pacjenci kontynuują refundowaną terapię ibrutynibem. (...) Fakt, iż po umieszczeniu tej technologii w wykazie negatywnym wykluczającym jej stosowanie w populacji nowozdiagnozowanych pacjentów w RDTL, nie ma możliwości podania jej w tym wskazaniu nowym pacjentom, nie powoduje, iż przestaje ona być technologią opcjonalną, gdyż nadal określona liczba pacjentów korzysta z leczenia ibrutynibem w tym wskazaniu w ramach RDTL.</p> <p><u>Schemat leczenia BR (bendamustyna + rytuksymab) (...)</u> w Polsce, obydwie substancje są obecnie refundowane off label w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności bezpłatnie. (...) Schemat leczenia BR jest rekomendowany przez wytyczne kliniczne, w tym wytyczne polskie - Polską Grupę Szpiczakową 2021 oraz Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020. Wskazują one, że schemat BR jest stosowany zarówno w I, jak i kolejnych liniach leczenia (PGSz 2021, PTOK 2020). Immunochemioterapia BR jest dobrze tolerowana nawet przez starszych chorych. (...)</p> <p><u>Schemat leczenia DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) (...)</u> w Polsce, zarówno rytuksymab, jak i cyklofosfamid są obecnie refundowane off label w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. (...) DRC może być stosowany zarówno w I, jak i kolejnych liniach leczenia. Leczenie pierwszej linii według schematu DRC jest skuteczne oraz bezpieczne i może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii.</p>	

Skróty: BR – schemat bendamustyna + rytuksymab, BTKi – inh bitory kinazy tyrozynowej Brutona, DCR – schemat deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid, RDTL – Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Brukinsa obrał schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) i schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) oraz jako komparator dodatkowy ibrutynib,

Według prof. Jana Walewskiego najczęściej stosowaną formą leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do wnioskowanego programu lekowego jest obserwacja (40%), schemat bendamustyna + rytuksymab (30%), schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon (15%), schemat kładrybina + rytuksymab (15%) oraz plazmafereza (b/d). Ekspert nie sprecyzował, która ze wskazanych terapii dotyczy

Wybór jako komparatorów schematów BR i DCR należących do grupy chemioimmunoterapeutyków budzi wątpliwości w świetle kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (tj.

Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów populacji docelowej schematy BR i DCR nie mogą stanowić komparatora dla populacji chorych, stąd ich wybór dla tej populacji pacjentów należy uznać za niezasadny.

Ponadto zgodnie z Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2021 r. produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib), znalazł się na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) na dzień 1 stycznia 2021 r. Z uwagi na powyższe, nowo zdiagnozowani pacjenci nie mają możliwości uzyskania refundacji terapii ibrutynibem. Ponadto należy zwrócić uwagę na kryterium wykluczenia pacjentów z badań ASPEN oraz Trotman 2020 uwzględnionych w AKL, dotyczące braku możliwości wcześniejszego przyjmowania innych inhibitorów BTK. Ponadto w opinii biorącego udział w spotkaniu AOTMiT z wnioskodawcą, u pacjentów stosujących przednio ibrutynib, którzy przestają odpowiadać na leczenie, ponowne leczenie inhibitorem BTK np.: zanubrutynibem jest nieuzasadnione (zmiana ta nastąpić może jedynie w przypadku udowodnionej toksyczności uniemożliwiającej kontynuację terapii). Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji ibrutynib ma w chwili obecnej dyskusyjny i niewielkie znaczenie w kontekście niniejszej AWA i procedowanego wniosku

refundacyjnego. W opinii wnioskodawcy [redacted] został umieszczony na wykazie negatywnym leków niemogących być rozliczanych w ramach RDTL wyłącznie z powodów formalnych [redacted]. „Klinicznie” Prezes AOTMiT zarekomendował finansowanie tego leku w tym wskazaniu (...) ma wydaną pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (...) w krajach europejskich ibrutynib jest najczęściej stosowanym preparatem podawanym w II linii leczenia, w związku z czym w złożonych analizach Imbruvica stanowi komparator dodatkowy. Agencja przyjmuje wyjaśnienia wnioskodawcy, niemniej należy podkreślić, iż w praktyce terapia tym lekiem nie będzie rozpoczynana u nowych pacjentów.

Według wytycznych PGSz 2022/2023 i MSAG 2022 w pierwszej linii leczenia, [redacted]

[redacted] zaleca się rytuksymab w monoterapii. Ponadto, [redacted]

[redacted] Należy też zwrócić uwagę na rekomendację refundacyjną

PBAC 2022, w której jako komparator dla [redacted]

[redacted] wskazano także rutyksymab w monoterapii [redacted]

[redacted] powinien zostać uwzględniony rytuksymab. Kwestia uwzględnienia jako komparatora rytuksymabu w monoterapii oraz schematów opartych na bortezomibie została podniesiona w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych (OT.4231.60.2022.OG.2). Wnioskodawca w odpowiedzi [redacted] wskazał, iż: w populacji pacjentów, [redacted] a terapia inhibitorami BTK nie jest dostępna, możliwe opcje leczenia obejmują monoterapię rytuksymabem (...). Schemat ten nie jest jednak powszechnie stosowany (...) monoterapia rytuksymabem związana jest z ryzykiem wystąpienia tzw. IgM flare - zwiększenia stężenia IgM i wzrostu lepkości surowicy (...) [redacted] np. CVP, benda w monoterapii czy bortezomib z dexametazonem - to w przypadku przeciwwskazań lub nadwrażliwości na rituximab. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że zarówno rytuksymab, jak i schematy BR i DRC są stosowane off-label w omawianym wskazaniu.

Należy zauważyć, iż w ramach analizy klinicznej i analizy ekonomicznej uwzględniono ibrutynib jako komparator dodatkowy, natomiast w analizie wpływ na budżet został on pominięty. Wprawdzie świadczy to o pewnej niespójności analiz, ale brak uwzględnienia ibrutynibu w AWB jest w pełni zasadny ze względu na brak możliwości przejęcia jego udziałów w rynku przez wnioskowaną technologię.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM):

- po co najmniej jednej linii leczenia oraz
- którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, w porównaniu z ibrutynibem, schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli pacjenci z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma lub wcześniej nieleczoną z powodu nie kwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii*.</i>	Niespełnienie kryteriów włączenia	
Interwencja	<i>Zanubrutynib (Brukinsa) w dawkowaniu zgodnym z ChPL</i>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (schemat dawkowania zgodny z ChPL) • bendamustyna i rytuksymab • deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid 	Niespełnienie kryteriów włączenia	Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.6 AWA.
Punkty końcowe	<p><i>Skuteczność:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • przeżycie wolne od progresji choroby, • przeżycie całkowite, <p><i>Bezpieczeństwo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach. 	<i>Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia</i>	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, • badania jednoramienne obejmujące przynajmniej część ośrodków europejskich i/lub USA, • badania efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne) 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków, serie przypadków, • przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny, • analizy post hoc, • artykuły przeglądowe i poglądowe, 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	z randomizacją, badania obserwacyjne) dla ≥25 pacjentów, <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, badania opublikowane w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych, listy do redakcji. 	
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim.	publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

* wyjątek stanowi sytuacja, w której dla danej interwencji brak jest badań z wyższego poziomu wiarygodności tj. badań eksperymentalnych obejmujących dokładnie wskazaną populację, w takim przypadku dopuszcza się włączenie badań eksperymentalnych obejmujących pacjentów wcześniej nieleczonych (bez podania przyczyny nieleczenia)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), Centre for Reviews and Dissemination, bibliografii w odnalezionych doniesieniach, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 30.11.2022 r.³ Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów tj. schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) przeprowadzono odrębnie (szczegółowy opis metodyki przeglądu badań dla BR i DRC przedstawiono w aneksie 8.15 AKL).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatorów w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 21.12.2022 r. w bazach PubMed, EMBASE, the Cochrane Library. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie RCT III fazy ASPEN dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem, oraz jedno otwarte, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy Trotman 2020, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu.

Ponadto do przeglądu włączono 3 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu oraz 2 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu: jednoramienne II fazy (Dimopoulos 2007) oraz retrospektywne badanie obserwacyjne (opisane w publikacjach Paludo 2018, Paludo 2017).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych.

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania zanubrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i obu komparatorów (tabelaryczne zestawienie wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań zanubrutynibu, BR i DRC, włączonych do analizy).

³ Data podana w przekazanych przez wnioskodawcę uzupełnieniach do analiz.

Dodatkowo przedstawiono porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji⁴ – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno badanie schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC – Dimopoulos 2007.

W ramach analizy MAIC⁵ przeprowadzono 3 porównania, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora. Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdz. 3.7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Grupy porównywane w ramach MAIC w AKL wnioskodawcy


Porównanie	Populacja zanubrutynibu	Populacja komparatora
1	102 pacjentów w ramieniu zanubrutynibu badania ASPEN (populacja ITT)	71 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM w badaniu schematu BR
2	83 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM leczonych zanubrutynibem w badaniu ASPEN (populacja ITT)	71 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM w badaniu schematu BR
3	102 pacjentów w ramieniu zanubrutynibu badania ASPEN (populacja ITT)	72 pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu schematu DRC

BR – bendamustyna i rytuksymab, DRC – deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*), WM - makroglobulinemia Waldenströma

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań Aspen i Trotman 2020. Charakterystyka pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy znajduje się w rozdz.8.15.2 i 4.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Aspen (Tam 2020, Dimopoulos 2020, )</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BeiGene Inc</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, międzynarodowe, RCT, otwarte III fazy</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii (nawracająca/oporna na leczenie WM) oraz pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż., rozpoznanie kliniczne i potwierdzone rozpoznaniem histologicznym nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma lub wcześniej nieleczonej, uznanie przez lekarza prowadzącego, że pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii (na podstawie chorób współistniejących i czynników ryzyka), 	<p><u>Pierwszorzędowy*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR)**. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek odpowiedzi znacznej (MRR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC), zdefiniowany jako odsetek CR, VGPR lub PR, czas trwania odpowiedzi (DOR) czas od początkowej odpowiedzi

⁴ Do zmiennych, które zostały dopasowane do obliczenia wag w głównej analizie MAIC należały: wiek (≤ 75 vs. >75 lat; ≤ 65 , $66-75$ vs. >75 lat), liczba wcześniejszych terapii (0–3 vs. >3 linie leczenia; 1–3 vs. 3 linie leczenia), stan sprawności ECOG (0–1 vs. >1), status mutacji MYD88/CXCR4, stężenie IgM (≤ 40 vs. >40 g/l), stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny (≤ 3 vs. >3 mg/L), liczba płytek krwi (≤ 100 vs. $>100 \times 10^9/L$), stężenie hemoglobiny (≤ 110 vs. >110 g/L), obecność choroby pozaszpikowej, nasilenie choroby.

⁵ wykorzystano algorytm dopasowywania zaproponowany przez Signorovitcha i in. z 2012 roku. W szczególności indywidualne dane pacjentów leczonych zanubrutynibem uzyskane z badania ASPEN ponownie dopasowano, tak aby średnia ważona charakterystyka wyjściowa była zgodna z opisywanymi oddzielnie w publikacjach dotyczących badań komparatorów. W procesie dopasowywania, każdemu pacjentowi przypisano wagę reprezentującą odwrotność szansy bycia w ramieniu z zanubrutynibem badania ASPEN w porównaniu do bycia w określonym badaniu komparatora. Pacjenci w ramieniu z zanubrutynibem, którzy byli „bardziej skłonni” do udziału w badaniu porównawczym populacji (na podstawie cech) przypisywano w analizie wyższą wagę i odwrotnie. Przypisując wagę każdemu pacjentowi w oparciu o charakterystykę wyjściową, każdy pacjent ma większy lub mniejszy wpływ na analizę w zależności od prawdopodobieństwa udziału tego pacjenta w badaniu komparatora.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>W badaniu wydzielono 2 kohorty chorych:</p> <p>kohorta 1: z mutacją MYD88 (leczeni zanubrutynibem lub ibrutynibem),</p> <p>kohorta 2: z dzikim typem mutacji MYD88 (leczeni zanubrutynibem, grupa bez randomizacji).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>kohorta 1.: mediana 19,4 mies.</p> <p>kohorta 2.: mediana 17,9 mies.</p> <p>Dane długoterminowe: 43 mies. (67 (65,5%) pacjentów z grupy zanubrutynibu oraz 51 (51,5%) pacjentów leczonych ibrutyn bem)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>kohorta 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zanubrutyn b w dawce 160 mg dwa razy na dobę (102 pacjentów) lub - ibrutynib w dawce 420 mg raz na dobę (99 pacjentów) <p>w 28-dniowych cyklach do momentu progresji choroby albo wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności</p> <p>kohorta 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 160 mg zanubrutynibu dwa razy na dobę w 28-dniowych cyklach, grupa bez randomizacji. <p>Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 miała charakter eksploracyjny*.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • spełnienie co najmniej jednego kryterium kwalifikacyjnego do leczenia zgodnie z kryteriami określonymi przez IWWM-7, • występowanie u pacjentów choroby mierzalnej definiowanej jako stężenie IgM w surowicy >0,5 g/dL, • stan sprawności wg ECOG 0-2, • zachowanie funkcji szpiku kostnego (liczba neutrofilii $\geq 0,75 \times 10^9/L$ i płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$ niezależnie od wsparcia czynnika wzrostu (i transfuzji płytek krwi) w ciągu 7 dni od włączenia do badania), • klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, • AST i ALT $\leq 3x$ górna granica normy, bilirubina $\leq 2x$ górna granica normy, • u pacjentów, u których nastąpił nawrót po przeszczepie komórek macierzystych czas od przeszczepu musi wynosić ≥ 3 miesiące w przypadku autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych i ≥ 6 miesięcy w przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze przyjmowanie innych inhibitorów BTK, • aktywna, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, • wydłużenie QTcF (>480 ms), • poważna operacja w ciągu ostatnich 4 tygodni, • zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez WM, • pacjenci wymagający jednocześnie leczenia warfaryną, innymi antagonistami witaminy K lub lekami, które są silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 lub cytochromu P450 3A. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Całkowita: 229</p> <p>Kohorta 1: 201 (w tym 164 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma oraz 37 pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego.</p> <p>Kohorta 2: 28 pacjentów nieleczonych lub z nawracającą/oporną na leczenie WM.</p> <p>Większość populacji (82,1%) stanowili pacjenci z nawracającą/oporną na leczenie WM, pozostałą część stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni.</p> <p><u>Mediana wieku:</u></p> <p>Kohorta 1: 70 lat (zakres od 38 do 90 lat), przy czym 33% i 22% pacjentów leczonych odpowiednio zanubrutyn b i brutynibem było w wieku >75 lat.</p> <p>Kohorta 2: 72 lata, przy czym 12 (42,9%) pacjentów było w wieku >75 lat.</p> <p><u>Mediana liczby stosowanych wcześniej linii leczenia</u> wynosiła 1 (zakres od 0 do 8).</p> <p><u>Stopień sprawności wg ECOG:</u> większość pacjentów w obu kohortach (86%-94%) – w stopniu ECOG=0-1</p>	<p>kwalifikującej (CR, VGPR lub PR) do progresji lub zgonu), w ocenie IRC oraz badacza,</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w ocenie IRC i badacza, • zmniejszenie ilości szpiku kostnego i guza pozaszpikowego, • częstość występowania, czas trwania i nasilenie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), • częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym biegunki stopnia ≥ 3, ciężkiego krwawienia (krwawienia z dowolnego miejsca stopnia ≥ 3 lub z OUN jakiegokolwiek stopnia), nowo pojawiające się migotanie przedsionków, zapalenie płuc dowolnego stopnia oraz inne TEAE prowadzące do przerwania leczenia badanym lekiem. <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) oraz zmiana jakości życia (QoL)***.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Trotman 2020 (BGB-3111 AU-003)</p> <p>Źródło finansowania: BeiGene Co., Ltd</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie I/II fazy.</p> <p>Badanie to składało się z dwóch części:</p> <p>1. część dotyczyła eskalacji dawki w celu zidentyfikowania rekomendowanej dawki do 2. fazy badania;</p> <p>2. część stanowiła rozszerzenie badania, którym objęto grupy pacjentów z nowotworem złośliwym z komórek B, w tym z makroglobulinemią Waldenströma.</p> <p>W przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono wyniki pacjentów wyłącznie z makroglobulinemią Waldenströma.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>zanubrutynib w dawce 160 mg dwa razy dziennie lub 320 mg raz dziennie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>pacjenci z R/R WM: mediana 36,0 mies.</p> <p>pacjenci z TN WM: mediana: 23,5 mies.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z WM w postaci wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii (nawracająca/oporna na leczenie WM) oraz pacjenci wcześniej nieleczeni.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat, • rozpoznanie nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma lub wcześniej nieleczonej, • stan sprawności wg ECOG 0-2, • zachowanie funkcji hematologicznych (liczba neutrofilii $>1,0 \times 10^9/L$ i płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$), nerek (zmierzony lub oszacowany klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) oraz wątroby (poziom transaminaz $\leq 3x$ górna granica normy, bilirubina całkowita $\leq 1,5x$ górna granica normy). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze przyjmowanie innych inhibitorów BTK, • zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, • klinicznie istotna choroba serca, • transformacja histologiczna do agresywnego chłoniaka, • konieczność jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów/induktorów CYP3A lub leków wydłużających odstępowanie QT. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=77 osób z WM w tym 53 (68,8%) pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie WM, pozostałą część stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni.</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów</u> wynosiła 67 lat, przy czym 16 (20,8%) pacjentów było w wieku >75 lat.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) a bo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR). <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek odpowiedzi znacznej (MRR), • ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), • czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), • czas trwania odpowiedzi (DOR), • przeżycie całkowite (OS), • bezpieczeństwo.

* nie określono a priori pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności leczenia. W omawianej subpopulacji pacjentów analizowane punkty końcowe stanowiły: odsetek odpowiedzi CR lub VGPR, MRR, ORR, PFS, OS i DOR oraz bezpieczeństwo leczenia. Odpowiedzi na leczenie oceniano co 28 dni i co 84 dni po 12. cyklu.

** w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) z uwzględnieniem kryteriów odpowiedzi zaktualizowanych podczas szóstych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (IWWM, ang. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*) oraz wytycznych NCCN dotyczących chłoniaka limfoplazmatycznego i WM, wymagających zmniejszenia w zakresie występowania choroby pozaszpikowej, jeśli była obecna na początku badania, aby uzyskać VGPR lub odpowiedź częściową (PR). Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzona została 12 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta. Oceny odpowiedzi były dokonywane na początku każdego 4-tygodniowego cyklu, przez pierwsze 48 tygodni, a następnie co trzy cykle, aż do progresji choroby.

*** ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusze European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire-C30 QoL oraz European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire przeprowadzana była co 12 tygodni przez pierwsze 48 tygodni, a następnie co 24 tygodni.

Skróty: BTK – kinaza tyrozynowa Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*), CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*), ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, IRC – niezależna komisja oceniająca (ang. *independent review committee*), IWWM – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Makroglobulinemii Waldenströma (ang. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*), MR – minimalna odpowiedź (ang. *minor response/minimal response*), MRR – odsetek odpowiedzi znacznej (ang. *major response rate*), NYHA – New York Heart Association, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*), SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), ORR – odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. *overall response rate*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), R/R WM – nawracająca/oporna makroglobulinemia Waldenströma (ang. *relapsed/refractory*), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. *very good partial response*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), TN WM – wcześniej nieleczona makroglobulinemia Waldenströma (ang. *treatment-naive*)

Tabela 15 Skrócona charakterystyka badań włączonych do AKL dla schematów BR i DRC (rozdz. 8.15.2.1 AKL wnioskodawcy)

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja i liczebność	Schemat leczenia	Czas obserwacji (mediana mies.)	Rodzaj badania
Schemat BR					
Tedeschi 2015	Wieloośrodkowe, Włochy	R/R WM: 71	B max. 90 mg/m ² i.v. (dzień 1 i 2) + R 375 mg/m ² i.v. (dzień 1) co 4 tyg. przez max. 6 cykli	19	Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne
Paludo 2018	Jednoośrodkowe, USA	Ogółem: 60 R/R WM: 44 TN WM: 16*	B max. 90 mg/m ² i.v. (dzień 1 i 2) + R 375 mg/m ² i.v. (dzień 1) co 4 tyg. przez max. 6 cykli	32	Retrospektywne badanie obserwacyjne
Treon 2011**	Jednoośrodkowe, USA	R/R WM: 30	B max. 90 mg/m ² i.v. (dzień 1 i 2) + R 375 mg/m ² i.v. (dzień 1 lub 2) co 4 tyg. przez max. 6 cykli	7,5	Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne
Schemat DRC					
Dimopoulos 2007	Wieloośrodkowe, Grecja	TN: 72	D 20 mg i.v. (dzień 1) + R 375 mg/m ² i.v. (dzień 1) + C 100 mg/m ² bid doustnie (dzień 1 – 5) co 3 tyg. przez max. 6 cykli	23,4	Jednoramienne badanie kliniczne, faza II
Paludo 2017/Paludo 2018***	Jednoośrodkowe, USA	Ogółem: 100 R/R WM: 50 TN WM: 50*	D 20 mg i.v. (dzień 1) + R 375 mg/m ² i.v. (dzień 1) + C 100 mg/m ² bid doustnie (dzień 1 – 5) co 3 tyg. przez max. 6 cykli	51	Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne

* w AKL uwzględniono wyniki pacjentów z WM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną metodę leczenia. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu Paludo 2018/Paludo 2017

** badanie Treon 2011 objęło również pacjentów przyjmujących bendamustynę w monoterapii (n=4), jak i w skojarzeniu z ofatumumabem (n=4)

*** pacjenci leczeni schematem DRC, włączeni do badania Paludo 2018, stanowili populację tożsamą z omawianą w badaniu Paludo 2017 – badanie Paludo 2018 posłuży, w przypadku konieczności, do uzupełnienia danych dotyczących populacji leczonej schematem DRC

B – bendamustyna; BR – schemat bendamustyna, rytuksymab; C – cyklofosfamid; D – deksametazon; DRC schemat deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid; i.v. – podanie dożylnie; R – rytuksymab; R/R WM – nawrotowa/oporna na leczenie makroglobulinemia Waldenströma; TN WM – pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, którzy nie byli wcześniej leczeni

Ocena heterogeniczności porównania pośredniego MAIC

W ocenie wnioskodawcy populacje badań DRC mają ogólnie lepsze rokowanie niż populacje włączone do badań ASPEN. W związku z tym obserwowane różnice jakościowe w zakresie najważniejszych punktów końcowych mogą być niedoszacowane (tj. różnice między DRC a zanubrutynibem mogłyby być większe, gdyby populacje DRC dokładnie odzwierciedlały populacje włączone do badań z zanubrutynibem). W szczególności należy zwrócić uwagę na większą liczbę pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach DRC w porównaniu do randomizowanego badania klinicznego zanubrutynibu - ASPEN, które obejmowało znaczną większość tj. 82% pacjentów z R/R WM. Przy porównywaniu wyników należy wziąć pod uwagę również różnice w zakresie charakterystyki populacji objętych badaniami obu porównywalnych interwencji, między innymi te dotyczące mediany wieku pacjentów (67-70 lat w badaniach zanubrutynibu vs. 68-69 w badaniach DRC), a także statusu mutacji MYD88L265P (od 85,7% do 100,0% pacjentów w badaniu ASPEN vs. 82,2% w badaniu Paludo 2018). Ponadto badania zanubrutynibu obejmowały większą liczebność populacji w porównaniu do badań DRC

Poniżej przedstawiono ocenę heterogeniczności badania Aspen, Tedeschi 2015 oraz Dimopoulos 2007:

- różne okresy obserwacji w badaniach (mediana okresu obserwacji w badaniu ASPEN wynosiła 19,4 miesiące dla kohorty 1, w badaniu dla schematu BR wynosiła 32 miesiące (Tedeschi 2015), a w badaniu dla schematu DRC 23,4 miesiące (Dimopoulos 2007));
- różne mediany liczby stosowanych wcześniej linii leczenia – 1 (zakres od 0 do 8) dla kohorty 1 w badaniu Aspen, 2 (1-5) w Tedeschi 2015 oraz 1 (1-7) w Dimopoulos 2007;
- liczba pacjentów wcześniej nieleczonych: 18% w Aspen, 0% w Tedeschi 2015, 100% w Dimopoulos 2007; Nie wykonano analizy z dopasowaniem populacji wcześniej nieleczonych z badania ASPEN (zanubrutynib) do populacji DRC, ze względu na zbyt mało liczną subpopulację takich pacjentów z badania ASPEN. W badaniu Dimopoulos 2007 włączono pacjentów z nieleczoną wcześniej MW bez przeciwwskazań do chemioimmunoterapii. Jednakże biorąc powyższe pod uwagę, populacja włączona do badania Dimopoulos 2007 dla schematu DRC (tj.)

() oraz włączonej do badania ASPEN. Z tego względu przykładowo przeprowadzone porównanie nr 3 w analizie MAIC (patrz **Tabela 13**) uwzględnia populację dla zanubrutynibu z badania Aspen (81% pacjentów z opornością/nawrotem i 19% nieleczonych i niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii) vs. 100% pacjentów nieleczonych bez przeciwwskazań do chemioimmunoterapii z badania w Dimopoulos 2007 dla schematu DRC;

- mediana wieku pacjentów: 67-70 lat w Aspen vs. (zakres) 49-88 lat w badaniu Tedeschi 2015 i 33-89 lat w badaniu Dimopoulos 2007;
- liczebność populacji: 102 pacjentów w Aspen vs. 71 w Tedeschi 2015, 72 pacjentów w Dimopoulos 2007, 71 w Tedeschi 2015.

Należy podkreślić, że także NICE w rekomendacji refundacyjnej z 2022 r. zwrócił uwagę na ograniczenia wiążące się z przeprowadzonym porównaniem pośrednim metodą MAIC, m.in. różnice w populacji pacjentów włączonych do poszczególnych badań i ich małą liczebność.

W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi na leczenie uwzględnione w AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Definicje odpowiedzi na leczenie uwzględnione w badaniach dla zanubrutynibu, rozdz. 4.2.1.5 AKL wnioskodawcy

Odpowiedź	Aspen	Trotman 2020
Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>complete response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe wartości IgM w surowicy, • zanik białka monoklonalnego wykryte metodą immunofiksacji, • brak histologicznych dowodów zajęcia szpiku kostnego, • całkowite ustąpienie limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowała na początku leczenia) 	
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, ang. <i>very good partial response</i>)	wykrywalne białko monoklonalne IgM,	
	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 90\%$ obniżenie poziomu IgM w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych lub prawidłowych wartości IgM w surowicy, • poprawa w zakresie choroby pozaszpikowej, limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowała na początku leczenia), • brak nowych objawów przedmiotowych/podmiotowych aktywnej choroby 	
Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>)	$\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia IgM w surowicy w stosunku do wartości początkowej, zmniejszenie limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowała na początku leczenia).	
		brak nowych objawów przedmiotowych/podmiotowych aktywnej choroby
Odpowiedź minimalna (MR, ang. <i>minimal response</i>)	co najmniej 25% ale <50% zmniejszenie stężenia IgM w surowicy w stosunku do wartości początkowej.	
		brak nowych objawów przedmiotowych/podmiotowych aktywnej choroby
Choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>)	niepełnienie kryteriów CR, VGPR, PR, MR lub PD	
	co najmniej 25% spadek i <25% wzrost stężenia IgM w surowicy bez progresji adenopatii/organomegalii, cytopenii lub klinicznie istotnych objawów spowodowanych chorobą i/lub objawami WM.	
Choroba postępująca (PD, ang. <i>progressive disease</i>)	<p>Co najmniej jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony $\geq 25\%$ wzrost poziomu IgM w surowicy i całkowity wzrost ≥ 500 mg/dL w stosunku do najniższego osiągniętego punktu (w trakcie leczenia), • nowe węzły chłonne $>1,5$ cm lub $\geq 50\%$ wzrost od najniższego osiągniętego punktu SPD >1 węzła lub $\geq 50\%$ wzrost najdłuższej średnicy wcześniej zidentyfikowanego węzła, • nowa splenomegalia lub $\geq 50\%$ wzrost od najniższego osiągniętego punktu, w powiększeniu, • nowa choroba pozawęzłowa, • nowe lub nawracające zajęcie szpiku kostnego, • nowa choroba objawowa. <p>Co najmniej jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$ wzrost poziomu IgM w surowicy potwierdzony drugim pomiarem, • progresja klinicznie istotnych zmian spowodowanych chorobą (tj. niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, masywna adenopatia/organomegalia), wystąpienie objawów związanych z WM (niewyjaśniona nawracająca gorączka $\geq 38,4^\circ\text{C}$, obfite nocne poty, $\geq 10\%$ utrata masy ciała, nadmierna lepkość, neuropatia, objawowa krioglobulinemia lub amyloidoza) 	

Skróty: CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*), SPD – iloczyn sumaryczny średnicy, VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. *very good partial response*), IMWG – International Myeloma Working Group

Tabela 17. Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia w badaniu Aspen

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
EQ-5D (ang. <i>European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire</i>)	EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym stosowanym u osób powyżej 12. roku życia. Składa się z dwóch części. Pierwsza część ocenia stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Obszary te są oceniane za pomocą skali Likerta od 1 do 3, gdzie 1 oznacza „brak problemów”, 2 oznacza „jakieś problemy”, a 3 oznacza „bardzo duże problemy”. Na podstawie EQ-5D-3L oblicza się stopień użyteczności, którego wartość może wahać się od -1 do 1, -1 oznacza „najgorszy wyobraźalny stan zdrowia”, 1 oznacza „najlepszy wyobraźalny stan zdrowia”, a 0 odpowiada stanowi równemu śmierci. Druga część kwestionariusza EQ-5D - nazwana EQ-VAS, zawiera wizualną skalę analogową (Visual Analogue Scale, VAS), za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia).	Wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia.
EORTC QLQ-C30 (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)	Celem kwestionariusza jest pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia pacjentów. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalają ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). W większości pytań (pytania 1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7). Zakres skali: 0-100 pkt., gdzie wyższa wartość uzyskana na skali oznaczała większe nasilenie badanej cechy.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Istotna klinicznie zmiana to poprawa o ≥ 10 punktów.

Ocena heterogeniczności badań (rozdz. 4.3 AKL wnioskodawcy)

Charakterystyka pacjentów włączonych do badań Aspen i Trotman 2020 była zbliżona pod względem charakterystyki demograficznej, odsetka mężczyzn w obu badaniach, stopnia sprawności wg skali ECOG, poziomu IgM. Mediana wcześniejszych linii leczenia była większa u pacjentów z badania Trotman 2020 i wynosiła 2 linie w porównaniu do 1 linii w badaniu ASPEN. Badania różniły się też czasem obserwacji – 17,9 i 19,4 miesiące odpowiednio dla kohorty 2 i kohorty 1 badania ASPEN oraz 36,0 i 23,5 miesiące dla pacjentów badania jednoramiennego, odpowiednio z nawracającą/oporną na leczenie WM oraz wcześniej nieleczoną. Ze względu na różny typ badań nie przeprowadzono metaanalizy wyników badań.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu badania Aspen z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Jakość włączonego badania jednoramiennego Trotman 2020 oceniono w skali NICE. Szczegółowa ocena badań włączonych do AKL znajduje się w rozdz. 4.2.1.2 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych przez wnioskodawcę badaniach.

W AKL wnioskodawcy wskazano, że badanie Aspen charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego z uwagi na brak informacji o sposobie przeprowadzenia randomizacji, otwarty charakter badania (bez dodatkowych informacji) oraz brak danych odnośnie do zaślepienia oceny efektów. W opinii analityków Agencji ryzyko błędu systematycznego należy ocenić jako wysokie dla części punktów końcowych ze względu na otwarty charakter badania (należy zauważyć, że zanubrutynib/ibrutynib były podawane pacjentom odpowiednio dwa razy/jeden raz dziennie).

Tabela 18. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu Aspen na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka	
	Wnioskodawca	Analitycy Agencji
Randomizacja	Niskie	Niskie

Domena	Ocena ryzyka	
	Wnioskodawca	Analitycy Agencji
Utajnienie kodu randomizacji	Nieznane	Nieznane (brak informacji o sposobie przeprowadzenia randomizacji)
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Nieznane	Wysokie (otwarty charakter badania)
Zaślepienie oceny wyników badania	Nieznane	Nieznane (brak danych odnośnie do zaślepienia oceny efektów)
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie	Niskie

Ocena jakości badań włączonych w ramieniu komparatora (Rozdz. 5 AKL wnioskodawcy)

Włączone do analizy komparatorów jednoramienne badanie kliniczne II fazy dla schematu DRC (przyp. analityka: Dimopoulos 2007), według skali NICE, uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia. Jeden punkt został odjęty za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno. W przypadku jednoramiennych, retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2017, Tedeschi 2015, Treon 2011) nie dokonano oceny ich jakości ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej do tego celu skali. Badanie Paludo 2018, mimo iż obejmowało dwie grupy pacjentów, tj. pacjentów leczonych schematem BR oraz pacjentów leczonych schematem DRC, nie stanowiło badania kohortowego (brak kohorty referencyjnej), a więc również nie zostało ocenione za pomocą dostępnych narzędzi oceny jakości badań. Niemniej jednak w każdym z tych badań jasno sprecyzowano ich cel, kryteria włączenia pacjentów oraz punkty końcowe. We wszystkich badaniach opisano również metody statystyczne.

Tabela 19. Ocena wiarygodności badania Trotman 2020 i Dimopoulos 2007 przy wykorzystaniu skali NICE na podstawie AKL wnioskodawcy

Domena	Ocena ryzyka	
	Trotman 2020	Dimopoulos 2007
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK	TAK
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	TAK
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	TAK
Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	TAK	TAK
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	NIE
Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	TAK
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów?	TAK	TAK
SUMA	7/8 pkt.	7/8 pkt.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Pacjenci z kohorty 2 w badaniu Aspen przyjmowali zanubrutynib, stanowiąc trzecią grupę badania (grupa bez randomizacji). (rozdz. 5 AKL)
- Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne ASPEN, charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego (nieznane ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane). Przyczyną powyższego był brak informacji o sposobie przeprowadzenia randomizacji, otwarty charakter badania (bez dodatkowych informacji) oraz brak danych odnośnie zaślepienia oceny efektów. (Rozdz. 5 AKL)

Komentarz analityków Agencji: Brak zaślepienia badania może mieć wpływ na ocenę wyników, stąd w opinii analityków Agencji ryzyko błędu systematycznego należy ocenić jako wysokie dla części punktów końcowych ze względu na otwarty charakter badania (zanubrutynib/ibrutynib były podawane pacjentom odpowiednio dwa razy/ jeden raz na dzień).

- Do obydwu badań klinicznych zanubrutynibu kwalifikowano pacjentów zarówno z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma oraz wcześniej nieleczoną z powodu niekwalifikowania się pacjentów do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego. Populację wcześniej nieleczonych stanowiło 15,4%, 17,9% oraz 32,9% pacjentów, odpowiednio z kohorty 1 i kohorty 2 badania ASPEN oraz badania BGB-3111 AU-003. (Rozdz. 5 AKL)

Komentarz analityków Agencji: W badaniach Aspen i Trotman 2020 większość populacji stanowili pacjenci z nawracającą/oporną na leczenie WM (odpowiednio 82% i 69% pacjentów w badaniach), pozostałą część stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni.

- Jednym z ograniczeń niniejszej analizy była również niewielka liczebność populacji. W badaniu ASPEN udział wzięło łącznie 229 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, przy czym 201 pacjentów stanowiło kohortę 1 badania, która poddana została randomizacji. W badaniu niekontrolowanym zanubrutynibu udział wzięło 77 pacjentów z WM (w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów, którzy przyjmowali zanubrutynib w dawce zgodnej z ChPL). Niewielka liczba populacji w badaniach spowodowana jest jednak rzadkością występowania WM. (Rozdz. 5 AKL)
- Grupy pacjentów przyjmujące zanubrutynib i ibrutynib były na ogół podobne w zakresie większości analizowanych cech. Wyjątek stanowiły: większy odsetek pacjentów >75 roku życia (33% vs. 22%) oraz większy odsetek pacjentów z anemią (hemoglobina ≤ 110 g/L u 66% vs. 54% pacjentów) w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu. (Rozdz. 5 AKL)
- Definicje kryteriów odpowiedzi w badaniach Aspen 2020 i Trotman 2020 nieznacznie się różniły, w związku z czym dane te należy porównywać z ostrożnością. (Rozdz. 5 AKL)

Komentarz analityka AOTMiT: definicje odpowiedzi na leczenie uwzględnione w powyższych badaniach przedstawiono w **Tabela 16**.

- Kolejnym ograniczeniem analizy jest ocena przeżycia całkowitego oraz jakości życia w randomizowanym badaniu klinicznym jako eksploracyjne punkty końcowe. W związku z powyższym nie uzyskano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego, a wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono wyłącznie na wykresach. (Rozdz. 5 AKL)
- W badaniach komparatorów tj. BR i DRC włączonych do opracowania, z wyjątkiem badania Treon 2011, nie przedstawiono podziału na pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. (Rozdz. 5 AKL)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił [redacted].
- Kryteria wykluczenia w obu badaniach dot. zanubrutynibu obejmują wcześniejsze przyjmowanie innych inhibitorów BTK, stąd nieznana jest skuteczność zanubrutynibu stosowanego po terapii ibrutynibem.
- [redacted].
- Nie przedstawiono porównania w populacji pacjentów [redacted] porównania z komparatorem stanowiącym aktualną praktykę kliniczną w Polsce, przedstawiono natomiast porównanie z komparatorem dodatkowym, tj. ibrutynibem, który nie podlega już finansowaniu dla nowych pacjentów w ramach RDTL.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Skuteczność terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu (BR) oraz deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma przedstawiono na podstawie łącznie 5 badań, w tym jednoramiennego badania klinicznego II fazy przeprowadzonego w sposób prospektywny (Dimopoulos 2007) oraz 4 retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2018, Paludo 2017, Tedeschi 2015, Treon 2011). W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z wyższego poziomu wiarygodności dotyczących stosowania schematu BR czy DRC w omawianym wskazaniu. Nie odnaleziono także badań przeprowadzonych z grupą kontrolną, które spełniałyby kryteria kwalifikacji. (Rozdz. 5 AKL)

- Głównym ograniczeniem niniejszej analizy, wynikającym przede wszystkim z braku badań kontrolowanych oraz badań efektywności eksperymentalnej dla komparatorów, był brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego (zarówno bezpośredniego jak i pośredniego) dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz zanubrutynibu i schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC). W zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i obu komparatorów przeprowadzono syntezę jakościową. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań zanubrutynibu, BR i DRC, włączonych do analizy. (Rozdz. 5 AKL.)
- Porównanie jakościowe wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR w populacji pacjentów z WM ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością. (Rozdz. 4.4.4 AKL)
- Ponadto, ze względu na heterogeniczność badań komparatorów, obejmującą różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących schemat BR (mediana okresu obserwacji od 7,5 do 32 miesięcy, odpowiednio w badaniu Treon 2011 oraz Paludo 2018) czy schemat DRC (mediana okresu obserwacji 23,4 i 51 miesięcy, odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017). Zestawienie wyników dla ocenianej interwencji wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego ASPEN (wyniki dla kohorty 1) oraz jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020). Ze względu na heterogeniczność grup z zanubrutynibem, wynikającą przede wszystkim z obecności mutacji MYD88 lub nie (pacjenci z mutacją MYD88 stanowili kohortę 1 badania ASPEN, z kolei pacjenci z dzikim typem mutacji MYD88 stanowili kohortę 2 badania) oraz z różnego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji od 17,9 do 30,3 miesięcy, odpowiednio w kohorcie 2 badania ASPEN oraz w badaniu BGB-3111 AU-003) również nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie tej grupy. (Rozdz. 5 AKL)
- Z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR i DRC w populacji pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, zdecydowano się dodatkowo zaprezentować porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC – Dimopoulos 2007. (Rozdz. 5 AKL)

Komentarz analityków Agencji: w ramach porównania MAIC uwzględniono jedynie kilka punktów końcowych dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia wiążące się z przeprowadzonym porównaniem pośrednim metodą MAIC, m.in. różnice w populacji pacjentów włączonych do poszczególnych badań i małą liczebność populacji w badaniach na co zwrócił także uwagę NICE w rekomendacji refundacyjnej w 2022 r.

- Badania komparatorów w większości obejmowały pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie makroglobulinemią Waldenströma. W badaniach Paludo 2017 i Paludo 2018 (w obu publikacjach populacje tożsame dla schematu DRC) objęto populację zarówno R/R WM jak i pacjentów wcześniej nieleczonych (TN). Z racji braku podania przyczyny wcześniejszego nieleczenia pacjentów z WM, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, o ile było to możliwe, nie przedstawiono wyników dla tej części populacji. Wyjątek stanowiło włączone do analizy badanie Dimopoulos 2007, obejmujące wyłącznie pacjentów z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez podania przyczyny nieleczenia. Mimo iż populacja uwzględniona w badaniu nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej zdecydowano się uwzględnić to badanie ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC (jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to badanie przeprowadzone na terenie ośrodków europejskich (Grecja). (Rozdz. 5 AKL)

Komentarz analityka AOTMiT: większość populacji w badaniach obejmowała pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie MW, [REDACTED]

- Analiza wyników skuteczności schematu BR oraz schematu DRC obejmowała w większości pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie makroglobulinemią Waldenströma. Wyjątek stanowiło badanie dla schematu DRC – Dimopoulos 2007, obejmujące wyłącznie pacjentów z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni (TN), bez podania powodu wcześniejszego nieleczenia. W przypadku analizy bezpieczeństwa sytuacja przedstawiała się podobnie do analizy skuteczności z wyjątkiem badania Paludo 2018 dla schematów BR i DRC (wyniki dla DRC przedstawiono również w publikacji Paludo 2017), w których wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla całej kohorty leczonej tj. dla pacjentów z R/R WM oraz TN WM.

W przypadku schematu BR pacjenci z badania Paludo 2018 wcześniej nieleczeni stanowili 27% populacji (N=16), z kolei pacjenci wcześniej nieleczeni przyjmujący schemat DRC stanowili połowę populacji (N=50). Większa liczba pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach mogła przyczynić się do uzyskania lepszych wyników leczenia danym schematem (nie stwierdzono u tej części pacjentów oporności czy nawracającej WM), w porównaniu do randomizowanego badania klinicznego zanubrutynibu - ASPEN, które obejmowało 82% pacjentów z R/R WM. (Rozdz. 5 AKL)

- Kategorie odpowiedzi na leczenie (CR, VGPR, PR, MR, SD i PD) w większości badań komparatorów nie były zdefiniowane (definicje kryteriów odpowiedzi podano wyłącznie w badaniu klinicznym Dimopoulos 2007) w związku z czym dane te należy porównywać z ostrożnością. (Rozdz. 5 AKL)
- Jedno z ograniczeń analizy związane jest także z często niejasno przedstawionymi wynikami w badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w sposób retrospektywny. W wielu przypadkach wyniki w obrębie danych punktów końcowych przedstawiane były w formie odsetków, bez podania liczebności populacji branej pod uwagę (w kilku przypadkach nie była to cała populacja poddana analizie). Wyniki punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa często przedstawiane były w sposób skrótowy, niestabelaryzowany. (Rozdz. 5 AKL)
- Ze względu na istotne różnice w zakresie metodologii i charakterystyki populacji badań zanubrutynibu, schematu BR i schematu DRC w niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić dodatkowo porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison) (NICE 2021). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC – Dimopoulos 2007.
- We wszystkich włączonych do opracowania badaniach, pacjenci przyjmowali terapię z wykorzystaniem deksametazonu (20 mg i.v.), rytuksymabu (375 mg/m² i.v.) oraz cyklofosfamidu (100 mg/m² doustnie). W każdym z badań schemat terapii DRC powtarzano co 3 tygodnie, maksymalnie przez sześć cykli. Wyjątek stanowiło 6 (6% wszystkich z grupy DRC) pacjentów z badania Paludo 2017, którzy przyjmowali jednocześnie schemat DRC i BR. (Rozdz. 4.5.4.1 AKL)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT

W tab. 21 na str. 53 AKL podano niewłaściwą liczebność populacji przy danych dot. punktu końcowego: czas trwania CR/VGPR.

Jednym z głównym ograniczeń analizy jest brak możliwości zanalizowania [redacted] wyników [redacted] i [redacted], a także nieuwzględnienie [redacted] komparatora stanowiącego aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 5-8. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką. Tam gdzie było to możliwe przedstawiono dane dla najdłuższego okresu obserwacji.

4.2.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy MAIC, porównanie pośrednie zanubrutynibu (kohorta 1) ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) i deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) na podstawie NICE 2021

Leczenie zanubrutynibem było związane [redacted]

[redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy MAIC porównanie pośrednie zanubrutyninu i schematu BR/DRC

Punkt końcowy	HR (95% CI)	
	Zanubrutynib vs BR	Zanubrutynib vs DRC

Zanubrutynib (kohorta 1) vs. schemat BR i DRC (zestawienie wyników)

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR wskazało na przewagę zanubrutynibu w zakresie:

- CR lub VGPR, dla której odsetek w badaniach z zanubrutynibem wynosił 28,4% i 45,2% vs. od 15,5% do 40,5% w grupach BR,
- odsetka PFS w ciągu 24 miesięcy, który dla zanubrutynibu wyniósł 80,5% w porównaniu do 66% dla BR.

Podobne częstości zarówno podczas stosowania zanubrutynibu, jak i schematu BR odnotowano w zakresie:

- ORR, który w badaniach dla zanubrutynibu wynosił 95,9% vs. 94,6% dla BR,
- MRR, który w grupach zanubrutynibu wynosił 82,2% oraz dla schematu BR 81,1%.

Porównanie wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem DRC wskazało na przewagę zanubrutynibu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- ORR, który w grupach z zanubrutynibem wynosił 94,1% i 95,9% vs. do 83,3% i 87,3% w grupach DRC,
- MRR, który w grupach zanubrutynibu wynosił od 77,5% do 82,2% w porównaniu do 68,1% dla DRC,
- CR/VGPR, dla której odsetek dla zanubrutynibu wynosił 45,2% vs. 6,9% w grupie DRC,
- odsetka PFS w ciągu 24 miesięcy, który w grupie z zanubrutynibem wyniósł 80,5% w porównaniu do 53% i 67% w grupach DRC,
- OS w ciągu 24 miesięcy, które w grupie z zanubrutynibem wyniosło 94,1% vs. 81% dla DRC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu z komparatorami: ibrutynibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Punkty końcowe					
			ORR	MRR	CR/VGPR	PFS, mediana	PFS, odsetek bez zdarzeń	OS, odsetek bez zdarzeń
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	94,1% (96/102)	77,5% (79/102)	28,4% (29/102)	nie do oszacowania	po 18 mies.: 85,0% (N=102), 95%CI: 75,2; 91,2 po 30 mies.: 84,9% (N=102)	po 18 mies.: 97% (N=102)
	Trotman 2020	30,3	95,9% (70/73)	82,2% (60/73)	45,2% (33/73)	nie do oszacowania	po 24 mies.: 80,5% (N=73), 95%CI: 68,5; 88,3	po 24 mies.: 94,1% (N=73), 95%CI: 84,9; 97,7
BR	Paludo 2018	32	94,6% (35/37)	81,1% (30/37)	40,5% (15/37)	58 mies. (N=44), 95%CI: 23; NR	po 24 mies.: 66% (N=44)	b.d.
	Tedeschi 2015	19	80,3% (57/71)	74,6% (53/71)	15,5% (11/71)	nie do oszacowania	b.d.	po 48 mies.: 72% (N=71)
	Treon 2011*	7,5	79,2% (19/24)	79,2% (19/24)	20,8% (5/24)	13,2 mies. (N=30)	b.d.	b.d.
DRC	Dimopoulos 2007	23,4	83,3% (60/72)	b.d.	6,9% (5/72)	b.d.	po 24 mies.: 67% (N=72)	po 24 mies.: 81% (N=72)
	Paludo 2017	51	87,2% (41/47)	68,1% (32/47)	4,3% (2/47)	31 mies. (N=50), 95%CI: 15; 50	po 24 mies.: 53% (N=50)	b.d.

b.d. – brak danych, BR – bedamustyna-rytuksymab, CR – odpowiedź całkowita, DRC – deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, MRR – odsetek odpowiedzi znacznej, NR: nie osiągnięty (ang. not reached), PFS – przeżycie wolne od progresji, ORR – odsetek odpowiedzi całkowitej, OS – przeżycie całkowite, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

* w badaniu Treon 2011 uwzględniono pacjentów przyjmujących bendamustynę w monoterapii (n=4), jak i w skojarzeniu z ofatumumabem (n=4)

Zanubrutynib vs. ibrutynib – badanie Aspen (kohorta 1), mediana czasu obserwacji – analiza dodatkowa

Wyniki analizowano w populacji ITT.

W odniesieniu do szansy wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej)

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN, odpowiedź na leczenie

Czas obserwacji	Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RD (95% CI)	OR (95% CI)
		n	N	%	n	N	%		
Odsetek odpowiedzi									
Najlepsza odpowiedź na leczenie									

* ORR obejmuje odpowiedź całkowitą (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), odpowiedź częściową (PR) oraz odpowiedź minimalną (MR)

** MRR obejmuje odpowiedź całkowitą, bardzo dobrą odpowiedź częściową oraz odpowiedź częściową

*** obejmuje pacjentów z nieznaną odpowiedzią, zaostrzeniem choroby i przerwaniem badania przed pierwszą oceną odpowiedzi na leczenie
CR – odpowiedź całkowita, MR – odpowiedź minimalna, MRR – odsetek odpowiedzi znacznej, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, PD – choroba postępująca, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

Odnotowano łącznie 6 (5,9%) zgonów w grupie stosującej zanubrutynib oraz 8 (8,1%) zgonów w grupie leczonej ibrutynibem. W badaniu Aspen oceniano także czas trwania odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) oraz znacznej odpowiedzi na leczenie. W ciągu

. W przypadku pacjentów ze znaczną odpowiedzią na leczenie odsetek wolny od zdarzeń

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas trwania odpowiedzi na leczenie, OS i PFS

Punkt końcowy		Zanubrutynib			Ibrutynib			RD (95% CI)	OR (95% CI)
		%	95%CI	N	%	95%CI	N		
Czas trwania CR	Mediana (zakres)							-	-

Punkt końcowy		Zanubrutynib			Ibrutynib			RD (95% CI)	OR (95% CI)
		%	95%CI	N	%	95%CI	N		
lub VGPR (mies.)									
Czas trwania odpowiedzi znacznej (mies.)									
Przeżycie wolne od progresji choroby									
	Odsetek bez zdarzeń, po 42 mies.	78,3	b.d.	102	69,7	b.d.	99	0,09 (-0,03; 0,21)	1,58 (0,84; 2,99)
Przeżycie całkowite									
	Odsetek bez zdarzeń, po 42 mies.	87,5	b.d.	102	85,2	b.d.	99	0,06 (-0,05; 0,16)	1,45 (0,71; 2,97)

* odsetki bez zdarzeń były szacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda
CR – odpowiedź całkowita, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,7 miesiąca w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 16,6 miesięcy w grupie stosującej ibrutynib po 44,1 mies. obserwacji (mediana). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas do osiągnięcia CR lub VGPR (na podstawie Tam 2022)

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	Zanubrutynib			Ibrutynib		
		Mediana	Zakres	N	Mediana	Zakres	N
Czas do osiągnięcia CR lub VGPR (mies.)	44,1 mies.*	6,7	1,9; 42,0	102	16,6	2,0; 49,9	99

CR – odpowiedź całkowita, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

* na podstawie Tam 2022

Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN – kohorta 2 (mediana okresu obserwacji [redacted] – pojedyncze ramię

Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88, wskaźniki odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib		
		n	N	%
Najlepsza odpowiedź na leczenie				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetki odpowiedzi				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CR – odpowiedź całkowita, MR – odpowiedź minimalna, MRR – odsetek odpowiedzi znacznej, ORR- odsetek odpowiedzi całkowitej, PD - choroba postępująca, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

[redacted]. Odsetek wolny od progresji choroby po [redacted] Z kolei oszacowane przeżycie całkowite [redacted]

W badaniu Aspen oceniano też czas trwania odpowiedzi. [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite

Odpowiedź na leczenie	Czas trwania odpowiedzi	Zanubrutynib		
		%	N	95%CI
CR/VGPR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie wolne od progresji choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Odpowiedź na leczenie	Czas trwania odpowiedzi	Zanubrutynib		
		%	N	95%CI

CR – odpowiedź całkowita, MR – odpowiedź znaczna, OR- odpowiedź ogólna, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

Wyniki badania jednoramiennego Trotman 2020 – badanie jednoramienne

Mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy dla pacjentów z nawracającą/oporną makroglobulinemią Waldenströma i 23,5 miesiąca dla chorych z wcześniej nieleczoną makroglobulinemią Waldenströma.

CR, VGPR, PR, MR osiągnęło odpowiednio 1,4%, 43,8%, 37,0% i 13,7% pacjentów. Odsetek CR lub VGPR, MRR, ORR wynosił odpowiednio 45,2%, 82,2% i 95,9%. Chorobę stabilną odnotowano u 4,1% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano choroby postępującej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu Trotman 2020: wskaźniki odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Zanubrutynib		
	N	N	%
CR	1	73	1,4
VGPR	32	73	43,8
PR	27	73	37,0
MR	10	73	13,7
SD	3	73	4,1
PD	0	73	0,0
CR lub VGPR	33	73	45,2
MRR (PR lub lepsza)	60	73	82,2
ORR (MR lub lepsza)	70	73	95,9

CR – odpowiedź całkowita, MR – odpowiedź minimalna, MRR – odsetek odpowiedzi znacznej, ORR – odsetek odpowiedzi całkowitej, PD – choroba postępująca, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

W analizowanym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych (TN), jak i u pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie WM. W ciągu 24 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby wyniósł 80,5%, a oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 94,1%. Odnotowano łącznie 4 (5,5%) zgony w grupie pacjentów z R/R WM. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu Trotman 2020: przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite

Punkt końcowy		Zanubrutynib		
		%	N	95%CI
Przeżycie wolne od progresji choroby	Odsetek bez zdarzeń, po 24 mies.	80,5	73	(68,5; 88,3)
Przeżycie całkowite	Odsetek bez zdarzeń, po 24 mies.	94,1	73	(84,9; 97,7)

4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej AWA przedstawiono informacje o zdarzeniach niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 3\%$ pacjentów oraz ciężkich zdarzeniach niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów.

Wyniki analizy MAIC – porównanie pośrednie zanubrutynib vs bendamustyna i rytuksymab (BR)

W modelu NICE uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane (co najmniej 3. stopnia), których częstość odnotowano u co najmniej 5% populacji w badaniach. Wyniki porównania zanubrutynibu ze schematem BR wskazały na

. Anemia,

nadciśnienie i trombocytopenia wystąpiły tylko w grupie zanubrutynibu, ██████████. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy MAIC porównanie pośrednie zanubrutynibu i schematu BR

Punkt końcowy	Przed dopasowaniem populacji				Po dopasowaniu populacji			
	ZAN (N=101)	BR (N=71)	RR (95%CI)	p	██████████	BR (N=71)	RR (95%CI)	p
Anemia	4,95%	0*	n.d.	n.d.	██████████	██████████	██████████	██████████
Nadciśnienie	5,94%	0*	n.d.	n.d.	██████████	██████████	██████████	██████████
Neutropenia	15,84%	35,21%	0,45 (0,26; 0,78)	0,01	██████████	██████████	██████████	██████████
Zapalenie płuc	0,99%	5,63%	0,18 (0,02; 1,55)	0,08	██████████	██████████	██████████	██████████
Trombocytopenia	5,94%	0*	n.d.	n.d.	██████████	██████████	██████████	██████████

BR – bedamustyna-rytuksymab, n_{ef} – efektywna liczebność populacji; n.d. – nie dotyczy, ZAN – zanubrutynib

* założono konserwatywnie częstotliwość równą 0% dla nieraportowanych zdarzeń

Wyniki analizy MAIC – porównanie pośrednie zanubrutynib vs. deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid (DRC)

W modelu NICE uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane (co najmniej 3. stopnia), których częstość odnotowano u co najmniej 5% populacji w badaniach. Wyniki porównania zanubrutynibu ze schematem DRC wskazały na ██████████.

Anemia, zapalenie płuc i trombocytopenia wystąpiły tylko w grupie zanubrutynibu, ██████████. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy MAIC porównanie pośrednie zanubrutynibu i schematu DRC

Punkt końcowy	Przed dopasowaniem populacji				Po dopasowaniu populacji			
	ZAN (N=101)	DRC (N=72)	RR (95%CI)	p	ZAN (██████████)	DRC (N=72)	RR (95%CI)	p
Anemia	4,95%	0*	n.d.	n.d.	██████████	0*	██████████	██████████
Nadciśnienie	5,94%	0*	1,43 (0,37; 5,54)	0,61	██████████	0*	██████████	██████████
Neutropenia	15,84%	9,72%	1,63 (0,71; 3,77)	0,27	██████████	9,72%	██████████	██████████
Zapalenie płuc	0,99%	0*	n.d.	n.d.	██████████	0*	██████████	██████████
Trombocytopenia	5,94%	0,00%	n.d.	n.d.	██████████	0*	██████████	██████████

DRC – deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, n_{ef} – efektywna liczebność populacji, n.d. – nie dotyczy, ZAN – zanubrutynib

* założono konserwatywnie częstotliwość równą 0% dla nieraportowanych zdarzeń

Zanubrutynib vs schemat bendamustyna i rytuksymab (BR, zestawienie wyników)

Ze względu na heterogeniczność badań, obejmującą różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących zanubrutynib oraz schemat BR.

Zestawienie wyników wykazało, że nominalnie częściej w badaniach dot. zanubrutynibu vs. BR występują biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka, ból głowy, małopłytkowość ≥ 3 . stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, a rzadziej: małopłytkowość, neutropenia (w tym neutropenia ≥ 3 . stopnia) i zapalenie płuc ≥ 3 . stopnia. Z podobną częstością w badaniach występują nudności, gorączka (w tym ≥ 3 . stopnia), ból głowy ≥ 3 . stopnia.

Zanubrutynib vs. schemat deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid (DRC zestawienie wyników)

Ze względu na brak badań kontrolowanych oraz badań efektywności eksperymentalnej dla komparatora oraz różne okresy obserwacji nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących zanubrutynib oraz schemat DRC.

Zestawienie wyników wykazało, że nominalnie częściej w badaniach dot. zanubrutynibu vs DRC występują infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, a rzadziej neutropenia dowolnego stopnia i małopłytkowość. Z podobną

częstością w badaniach występują neutropenia ≥ 3 . stopnia, ból głowy (w tym ≥ 3 . stopnia) i małopłytkowość ≥ 3 . stopnia.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 31. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obs. (mies.)	Zdarzenia niepożądane ogółem							Hematologiczne AEs						Inne AEs prowadzące do zgonu
			Biegunka	Infekcja górnych dróg oddechowych	Wysypka	Nudności	Gorączka		Zapalenie płuc ≥ 3 . stopnia	Ból głowy		Neutropenia		Małopłytkowość		
							dowolnego stopnia	≥ 3 . stopnia		dowolnego stopnia	≥ 3 . stopnia	dowolnego stopnia	≥ 3 . Stopnia	dowolnego stopnia	≥ 3 . stopnia	
ZAN	ASPEN, kohorta 1	19,4	20,8% (21/101)	23,8% (24/101)	12,9% (13/101)	14,9% (15/101)	12,9% (13/101)	2,0% (2/101)	1,0% (1/101)	14,9% (15/101)	1,0% (1/100)	28,7% (29/101)	18,8% (19/101)	9,9% (10/101)	5,9% (6/101)	1,0% (1/101)
	Trotman 2020	30,3	19,5% (15/77)	51,9% (40/77)	16,9% (13/77)	14,3% (11/77)	b.d.	b.d.	3,9% (3/77)	18,2% (14/77)	2,6% (2/77)	18,2% (14/77)	15,6% (12/77)	b.d.	b.d.	6,5% (5/77)
BR	Paludo 2018	32	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,5% (3/60)	0,0% (0/60)	b.d.	1,7% (1/60)	0,0% (0/60)	38,3% (23/60)	11,7% (7/60)	26,7% (16/60)	1,7% (1/60)	b.d.
	Tedeschi 2015	19	b.d.	1,4% (1/71)	2,8% (2/71)	b.d.	b.d.	b.d.	5,6% (4/71)	b.d.	b.d.	b.d.	35,2% (25/71)	b.d.	b.d.	1,4% (1/71)*
	Treon 2011	7,5	6,7% (2/30)	13,3% (4/30)	6,7% (2/30)	16,7% (5/30)	15,5% (11/71)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

AE – zdarzenie niepożądane, b.d. – brak danych, BR – bendamustyna-rytuksymab, ZAN – zanubrutynib

* zgon, który wystąpił z powodu infekcji raportowano 2 lata po zakończeniu leczenia

Tabela 32. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obs. (mies.)	Zdarzenia niepożądane ogółem				Hematologiczne AEs				Inne	
			Infekcja górnych dróg oddechowych	Ból głowy		Neutropenia		Małopłytkowość		AEs prowadzące do przerwania leczenia	AEs prowadzące do zgonu	
				dowolnego st.	≥ 3 . st.	dowolnego st.	≥ 3 . st.	dowolnego st.	≥ 3 . st.			
ZAN	ASPEN, kohorta 1*	19,4	23,8% (24/101)	14,9% (15/101)	1,0% (1/100)	28,7% (29/101)	18,8% (19/101)	9,9% (10/101)	5,9% (6/101)	4,0% (4/101)	1,0% (1/101)	
	Trotman 2020	30,3	51,9% (40/77)	18,2% (14/77)	2,6% (2/77)	18,2% (14/77)	15,6% (12/77)	b.d.	b.d.	13,2% (7/53)	6,5% (5/77)	
DRC	Dimopoulos 2007	23,4	13,9% (10/72)	19,4% (14/72)	1,4% (1/72)	33,3% (24/72)	8,3% (6/72)	6,9% (5/72)	0,0% (0/72)	1,4% (1/72)	1,4% (1/72)	
	Paludo 2017**	51	b.d.	4,0% (4/100)	0,0% (0/100)	39,0% (39/100)	20,0% (20/100)	20,0% (20/100)	7,0% (7/100)	1,0% (1/100)	b.d.	

AE – zdarzenie niepożądane, b.d. – brak danych, DRC - deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, ZAN -zanubrutynib

* punkty końcowe uwzględniono, gdy częstość występowania w co najmniej jednej grupie badanej wyniosła $\geq 10\%$ (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) lub ≥ 3 . stopnia oraz $\geq 5\%$ w obu ramionach badania

** w badaniu Paludo 2018 populacja pacjentów leczonych schematem DRC była tożsama z populacją uwzględnioną w badaniu Paludo 2017.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
AEs \geq 3. Stopnia		18	28	64,3
Niehematologiczne AEs				
Biegunka	17,9	8	28	28,6
Biegunka \geq 3. Stopnia		2	28	7,1
Infekcja górnych dróg oddechowych		6	28	21,4
Słuczenia		6	28	21,4
Skurcze mięśni		4	28	14,3
Obrzęki obwodowe		4	28	14,3
Kaszel		5	28	17,9
Wysypka		3	28	10,7
Nadciśnienie \geq 3. Stopnia		3	28	10,7
Bóle stawów		3	28	10,7
Zmęczenie		4	28	14,3
Gorączka		6	28	21,4
Zapalenie płuc		4	28	14,3
Zapalenie płuc \geq 3. Stopnia		2	28	7,1
Ból głowy		3	28	10,7
Zakażenie dróg moczowych		4	28	14,3
Zaparcia		4	28	14,3
Ból pleców		4	28	14,3
Zakażenie dróg oddechowych		5	28	17,9
Zakażenie dróg oddechowych \geq 3. Stopnia		2	28	7,1
Świąd		4	28	14,3
Ból stawów		3	28	10,7
Rak podstawnokomórkowy		3	28	10,7
Półpasiec		3	28	10,7
Zmniejszony apetyt		4	28	14,3
Rana skóry		3	28	10,7
Hiponatremia		2	28	7,1
Hiponatremia \geq 3. Stopnia		2	28	7,1
Hematologiczne AEs				
Neutropenia \geq 3. Stopnia	17,9	3	28	10,7
Małopłytkowość \geq 3. Stopnia		2	28	7,1
Anemia \geq 3. Stopnia		3	28	10,7

AE – zdarzenie niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane

W badaniu oceniano także częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania. Zakażenia wystąpiły u 75% pacjentów, zakażenia \geq 3. stopnia u 29%, a krwotoki u 39%. Drugie pierwotne nowotwory złośliwe i nowotwory skóry występowały u 14% pacjentów, neutropenia u 18%, a anemia u 21% pacjentów. Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania nie przekraczała odsetka 11% pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa zanubrutynibu w badaniu ASPEN kohorta 2: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Co najmniej jedno AE	17,9	23	28	82,1
Co najmniej jedno AE ≥ 3 . Stopnia		8	28	28,6
Zakażenia		21	28	75,0
Zakażenia ≥ 3 . Stopnia		8	28	28,6
Krwotoki		11	28	39,3
Krwotoki ≥ 3 . Stopnia		2	28	7,1
Duże krwawienie		2	28	7,1
Duże krwawienie ≥ 3 . Stopnia		2	28	7,1
Nadciśnienie		3	28	10,7
Nadciśnienie ≥ 3 . Stopnia		3	28	10,7
Neutropenia*		5	28	17,9
Neutropenia ≥ 3 . stopnia*		3	28	10,7
Małopłytkowość		3	28	10,7
Małopłytkowość ≥ 3 . Stopnia		2	28	7,1
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe		4	28	14,3
Nowotwory skóry		4	28	14,3
Anemia		6	28	21,4
Anemia ≥ 3 . Stopnia		3	28	10,7

* obejmuje preferowany termin MedDRA "obniżona liczba neutrofilów"

AE – zdarzenie niepożądane

Odsetek pacjentów, u których wymagane było przerwanie leczenia wynosił 7,1%, odnotowano także jeden zgon niezwiązany z leczeniem spowodowany niewydolnością serca.

Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z kohorty 2. z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN

W kohorcie 2 badania, w ramach długoterminowej oceny skuteczności, 10 (35,7%) pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem. W ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 50,0% pacjentów. Sześciu (21,4%) pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Łącznie odnotowano trzy zgony, które przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym. Zgony wynikały z niewydolności serca, zakażenia COVID-19 oraz transformacji chłoniaka. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.5.6 AKL.

Bezpieczeństwo zanubrutynibu na podstawie badania jednoramiennego (Trotman 2020)

Mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy dla pacjentów z R/R WM i 23,5 miesiąca dla chorych TN⁶. Wyniki bezpieczeństwa raportowano dla pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę zanubrutynibu. W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące z częstością powyżej 10%. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych (52%), stłuczenia (33%), kaszel (22%), neutropenia (18%), biegunka (20%), wysypka (22%), zakażenie dróg moczowych (20%).

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa zanubrutynibu w badaniu Trotman 2020: zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy*	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		N	N	%
Co najmniej jedno AE	36	77	77	100,0

⁶ Różnica w czasie obserwacji pomiędzy pacjentami wynikała z początkowego włączenia do badania wyłącznie pacjentów z R/R WM.

Punkt końcowy*	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		N	N	%
Co najmniej 1 AE \geq 3. Stopnia		45	77	58,4
Niehematologiczne AEs				
Biegunka	36	15	77	19,5
Infekcja górnych dróg oddechowych		40	77	51,9
Stłuczenia		25	77	32,5
Kaszel		17	77	22,1
Wysypka		13	77	16,9
Nadciśnienie		12	77	15,6
Bóle stawów		9	77	11,7
Zmęczenie		12	77	15,6
Nudności		11	77	14,3
Ból głowy		14	77	18,2
Zakażenie dróg moczowych		15	77	19,5
Zaparcia		12	77	15,6
Ból pleców		12	77	15,6
Choroba refluksowa przełyku		11	77	14,3
Hematologiczne AEs				
Neutropenia**	36	14	77	18,2
Neutropenia \geq 3. Stopnia		12	77	15,6
Anemia		11	77	14,3

AE – zdarzenie niepożądane

* dane dotyczą zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych u 77 pacjentów z WM leczonych zanubrutynibem, którzy zostali włączeni do badania; wymienione zdarzenia niepożądane wystąpiły u >10% pacjentów

** obejmuje terminy preferowane przez MedDRA: neutropenia, obniżona liczba neutrofilów i gorączka neutropeniczna

W badaniu Trotman 2020 oceniano też częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania. Wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego odnotowano u 97,4% chorych. Wśród najczęściej raportowanych AE występowały zakażenia (91%) oraz krwotoki (62%). Wśród zdarzeń niepożądanych występujących u >10% pacjentów odnotowano nadciśnienie (16%), neutropenię (18%), drugie pierwotne nowotwory złośliwe (25%), nowotwory skóry (17%) oraz anemię (14%). U 49,4% pacjentów raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych \geq 3. stopnia. Wśród najczęściej występujących raportowano zakażenia, drugie pierwotne nowotwory złośliwe i neutropenię \geq 3. stopnia, występujące u odpowiednio 27%, 13% i 16% pacjentów.

U 7 pacjentów (13,2%) z R/R WM odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Do raportowanych zdarzeń należały: ostra białaczka szpikowa, gruczolakorak żołądka, rak gruczołu krokowego, posocznica brzuszna, bakteryjne zapalenie stawów, zakażenie *Scedosporium*, zapalenie oskrzeli oraz płamica. Wszystkie z odnotowanych zdarzeń były stopnia 5., z wyjątkiem ostrej białaczki szpikowej i raka gruczołu krokowego.

Pięciu pacjentów (6,5%) zmarło w wyniku odnotowanych zdarzeń niepożądanych, do których należały: sepsa brzuszna (dzień 1242.), bakteryjne zapalenie stawów (dzień 887.), zakażenie *Scedosporium* (dzień 62.), gruczolakorak żołądka (dzień 526.) i zaostrzenie bronchiektazji (dzień 121.). Cztery z pięciu zdarzeń oceniono jako niezwiązane z badanym lekiem. U pacjenta z bakteryjnym zapaleniem stawów nie oceniano związku z podawanym lekiem.

4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe niesystematyczne wyszukiwanie w bazie Pubmed badań porównujących zanubrutynib z rytuksymabem oraz badań dla ibrutynibu (jednoramiennych) [redacted]. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych doniesień. Należy zauważyć, że w rekomendacji refundacyjnej PBAC 2022 przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Bucher'a zanubrutynibu (kohorta 1 badania Aspen i badanie Trotman 2020) i rytuksymabu (badanie iNNOVATE: ibrutynib plus rytuksymab vs. placebo plus rytuksymab oraz prospektywne, jednoramienne badanie Dimopoulos 2002) poprzez wspólny komparator ibrutynib/ibrutynib+rytuksymab w populacji ITT, jednak w ramach tego porównania [redacted]

4.2.4.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Krwotok- u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii występowały ciężkie i prowadzące do zgonu zdarzenia krwotoczne. U pacjentów zgłaszano zdarzenia stopnia 3. albo wyższego związane z krwawieniem, w tym krwotok śródczaszkowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwimocz i krwiak opłucnej. U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi występowały związane z krwawieniem zdarzenia o różnym stopniu nasilenia, w tym plamica i wybroczyny. Mechanizm zdarzeń związanych z krwawieniem nie jest dobrze poznany. (...)

Zakażenia - u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii występowały zakończone zgonem i niezakończone zgonem zakażenia (w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub posocznica) oraz zakażenia oportunistyczne (np. zakażenia wirusem opryszczki, kryptokokami, Aspergillus i Pneumocystis jiroveci). U pacjentów wystąpiły zakażenia stopnia 3 albo wyższego. Najczęstszym zakażeniem stopnia 3. Albo wyższego było zapalenie płuc. Występowały również zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). (...)

Cytopenia - u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii zgłaszano cytopenie stopnia 3. albo 4., w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość na podstawie wyników badań laboratoryjnych. (...)

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe - u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii występowały drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory inne niż nowotwory skóry. Najczęstszym drugim pierwotnym nowotworem złośliwym był rak skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry). Należy zalecić pacjentom stosowanie środków chroniących przed słońcem.

Migotanie i trzepotanie przedsionków - u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii występowały migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem tętniczym i ostrymi zakażeniami. (...)

Zespół rozpadu guza nowotworowego – (...) zgłaszano rzadko podczas leczenia zanubrutynibem, w szczególności u pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). (...)

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Brukinsa.

Działania niepożądane

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (33%), zasinienie (30%), neutropenia (28%), krwotok/kwiatek (27%), wysypka (23%) i bóle mięśniowo-szkieletowe (23%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego ($>5\%$) były neutropenia (19%), zapalenie płuc (9%), nadciśnienie (7%) i małopłytkowość (6%).

EMA, FDA, URPL (AKL rozdz. 4.6)

Wnioskodawca odnalazł dokument **FDA z 2021 roku**, w którym zawarto informacje jakie należy przekazać pacjentom bądź ich opiekunom, dotyczące następujących zagrożeń związanych z przyjęciem terapii zanubrutynibem. Większość znajduje się w ChPL Brukinsa, poniżej przedstawiono informacje nieodnalezione w ChPL:

• toksyczność embrionalno- płodowa - w oparciu o wyniki badań przeprowadzone na zwierzętach, preparat Brukinsa może powodować uszkodzenia płodu w przypadku podawania go kobietom w ciąży. Podawanie zanubrutynibu ciężarnym szczirom w okresie organogenezy powodowało toksyczne działanie na zarodek i płód, w tym wady rozwojowe przy narażeniu 5-krotnie większym niż zgłaszane u pacjentów stosujących zanubrutynib w zalecanej dawce równej 160 mg dwa razy na dobę.

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213217s005lbl.pdf

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM):

- po co najmniej jednej linii leczenia oraz
- którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii

w porównaniu z ibrutynibem, schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC).

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Brukinsa obrał schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) i schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) oraz jako komparator dodatkowy ibrutynib, [REDACTED]

Według eksperta prof. Jana Walewskiego najczęściej stosowaną formą leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do wnioskowanego programu lekowego jest obserwacja (40%), schemat bendamustyna + rytuksymab (30%), schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon (15%), schemat kladrybina + rytuksymab (15%) oraz plazmafereza (b/d). Ekspert nie sprecyzował, która ze wskazanych terapii dotyczy [REDACTED]

Wybór jako komparatorów schematów BR i DCR należących do grupy chemioimmunoterapeutyków budzi wątpliwości w świetle kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (tj. [REDACTED])

[REDACTED] Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów populacji docelowej schematy BR i DCR nie mogą stanowić komparatora dla populacji chorych [REDACTED], stąd ich wybór dla tej populacji pacjentów należy uznać za niezasadny.

Ponadto zgodnie z Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2021 r. produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib), znalazł się na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) na dzień 1 stycznia 2021 r. Z uwagi na powyższe, nowo zdiagnozowani pacjenci nie mają możliwości uzyskania refundacji terapii ibrutynibem. Ponadto należy zwrócić uwagę na kryterium wykluczenia pacjentów z badań ASPEN oraz Trotman 2020 uwzględnionych w AKL, dotyczące braku możliwości wcześniejszego przyjmowania innych inhibitorów BTK. Ponadto w opinii [REDACTED] biorącego udział w spotkaniu AOTMiT z wnioskodawcą, u pacjentów stosujących uprzednio ibrutynib, którzy przestają odpowiadać na leczenie, ponowne leczenie inhibitorem BTK np.: zanubrutynibem jest nieuzasadnione (zmiana ta nastąpić może jedynie w przypadku udowodnionej toksyczności uniemożliwiającej kontynuację terapii). Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji ibrutynib ma w chwili obecnej dyskusyjne i niewielkie znaczenie w kontekście niniejszej AWA i procedowanego wniosku refundacyjnego. W opinii wnioskodawcy [REDACTED] został umieszczony na wykazie *negatywnym leków niemogących być rozliczanych w ramach RDTL wyłącznie z powodów formalnych* [REDACTED]. „Klinicznie” Prezes AOTMiT zarekomendował finansowanie tego leku w tym wskazaniu (...) ma wydaną pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (...) w krajach europejskich ibrutynib jest najczęściej stosowanym preparatem podawanym w II linii leczenia, w związku z czym w złożonych analizach Imbruvica stanowi komparator dodatkowy.

Agencja przyjmuje wyjaśnienia wnioskodawcy, niemniej należy podkreślić, iż w praktyce terapia tym lekiem nie będzie rozpoczynana u nowych pacjentów.

Według wytycznych PGSz 2022/2023 i MSAG 2022 w pierwszej linii leczenia,

zaleca się rytuksymab w monoterapii. Ponadto,

Należy też zwrócić uwagę na rekomendację refundacyjną

PBAC 2022, w której jako komparator dla

wskazano także rytuksymab w monoterapii

powinien zostać uwzględniony rytuksymab. Kwestia uwzględnienia jako komparatora rytuksymabu w monoterapii oraz schematów opartych na bortezomibie została podniesiona w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych (OT.4231.60.2022.OG.2). Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, iż: *w populacji pacjentów, a terapia inhibitorami BTK nie jest dostępna, możliwe opcje leczenia obejmują monoterapię rytuksymabem (...). Schemat ten nie jest jednak powszechnie stosowany (...) monoterapia rytuksymabem związana jest z ryzykiem wystąpienia tzw. IgM flare - zwiększenia stężenia IgM i wzrostu lepkości surowicy (...)* np. CVP, benda w monoterapii czy bortezomib z dexametazonem - to w przypadku przeciwwskazań lub nadwrażliwości na rituximab. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że zarówno rytuksymab, jak i schematy BR i DRC są stosowane off-label w omawianym wskazaniu.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie RCT III fazy Aspen, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zanubrutynibu z ibrutynibem, w dwóch kohortach pacjentów, oraz jedno otwarte, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy Trotman 2020, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących zanubrutynib z BR i DRC, jak i pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ramienia zanubrutynibu z badań Aspen i Trotman 2020 oraz dla schematów BR i DRC odpowiednio z 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011) oraz jednoramiennego badania II fazy Dimopoulos 2007 i retrospektywnego badania obserwacyjnego Paludo 2017. Dodatkowo przedstawiono porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno badanie schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC – Dimopoulos 2007.

Porównanie pośrednie MAIC wykazało, iż leczenie zanubrutynibem było związane

Zestawienie

wyników dotyczących skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR również wskazało na nominalną przewagę zanubrutynibu m.in. w zakresie odsetka PFS po 24 miesiącach obserwacji, który w grupie z zanubrutynibem wyniósł 80,5% w porównaniu do 66% w grupie BR, natomiast zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem DRC wskazało na przewagę zanubrutynibu w zakresie m.in. odsetka PFS w ciągu 24 miesięcy, który w grupie stosującej zanubrutynib wyniósł 80,5% w porównaniu do 53% i 67% w grupach DRC oraz OS w ciągu 24 miesięcy, który w grupie z zanubrutynibem wyniósł 94,1% vs. 81% dla DRC. Również odsetki pacjentów z ORR oraz z CR/VGPR w badaniach dla zanubrutynibu były wyższe niż w badaniach dla BR i DRC.

W przypadku porównania zanubrutynibu z ibrutynibem (dane dla kohorty 1 z badania Aspen)

W ocenie szansy wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej)

W ciągu

. W przypadku pacjentów ze znaczną odpowiedzią na leczenie odsetek wolny od zdarzeń

Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby był porównywalny między obiema grupami

Odnotowano łącznie 6 (5,9%) zgonów w grupie stosującej zanubrutynib oraz 8 (8,1%) zgonów w grupie leczonej ibrutynibem. Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,7 miesiąca w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 16,6 miesięcy w grupie stosującej ibrutynib po 44,1 mies. obserwacji (mediana).

W badaniu Aspen oceniano także jakość życia za pomocą kwestionariuszy EQ-5D oraz QLQ-C30

W przypadku kohorty 2 z badania Aspen

W badaniu jednoramiennym Trotman 2020 mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy dla pacjentów z nawracającą/oporną makroglobulinemią Waldenströma i 23,5 miesiąca dla chorych z wcześniej nieleczoną makroglobulinemią Waldenströma. CR, VGPR, PR, MR osiągnęto odpowiednio 1,4%, 43,8%, 37,0% i 13,7% pacjentów. Odsetek CR lub VGPR, MRR, ORR wynosił odpowiednio 45,2%, 82,2% i 95,9%. Chorobę stabilną odnotowano u 4,1% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano choroby postępującej. W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych (TN), jak i u pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie WM. W ciągu 24 mies. odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby wyniósł 80,5% a oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 94,1%. Odnotowano łącznie 4 (5,5%) zgony w grupie pacjentów z R/R WM.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazały, że stosowanie zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR (porównanie pośrednie MAIC) wiązało się z

porównanie pośrednie (MAIC) zanubrutynibu ze schematem DRC wykazało

Zestawienie wyników z badań dla zanubrutynibu i schematów BR i DRC wykazało, że częściej w badaniach dot. zanubrutynibu vs BR występują biegunki, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka, ból głowy, małopłytkowość ≥ 3 . stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu a rzadziej: małopłytkowość, neutropenia (w tym neutropenia ≥ 3 . stopnia) i zapalenie płuc ≥ 3 . stopnia. Z podobną częstością w badaniach dot. zanubrutynibu i BR wystąpiły nudności, gorączka (w tym ≥ 3 . stopnia), ból głowy ≥ 3 . stopnia. Z kolei w porównaniu z DRC częściej w badaniach dla zanubrutynibu wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i prowadzące do zgonu a rzadziej neutropenia dowolnego stopnia i małopłytkowość. Z podobną częstością w badaniach dot. zanubrutynibu i DRC wystąpiły neutropenia ≥ 3 . stopnia, ból głowy (w tym ≥ 3 . stopnia) i małopłytkowość ≥ 3 . stopnia.

Długoterminowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla kohorty 1 badania Aspen () wskazały, że

Wśród ocenianych w badaniu zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania

W kohorcie 2 badania Aspen, w ramach długoterminowej oceny skuteczności, 10 (35,7%) pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem. W ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 50% pacjentów. Sześciu (21%) pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Łącznie odnotowano trzy zgony, które przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym. Zgony wynikały z niewydolności serca, zakażenia COVID-19 oraz transformacji chłoniaka.

Z kolei w badaniu Trotman 2020 w okresie obserwacji (mediana) wynoszącym 36 mies. najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych (52%), stłuczenia (33%), kaszel (22%), neutropenia (18%), biegunka (20%), wysypka (22%), zakażenie dróg moczowych (20%), a wśród zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania wśród najczęściej raportowanych AE występowały zakażenia (91%) oraz krwotoki (62%), a także nadciśnienie (16%), neutropenia (18%), drugie pierwotne nowotwory złośliwe (25%), nowotwory skóry (17%) oraz anemia (14%). U 49% pacjentów raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, wśród najczęściej występujących były zakażenia, drugie pierwotne nowotwory złośliwe i neutropenia ≥ 3 . stopnia, występujące u odpowiednio 27%, 13% i 16% pacjentów. Pięciu pacjentów (6,5%) zmarło w wyniku odnotowanych zdarzeń niepożądanych.

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma ograniczeniami. Najważniejsza kwestia poruszona wyżej wiąże się z nieuwzględnieniem jako komparatora dla zanubrutynibu rytuksymabu w populacji [REDAKTOWANE]. Należy jednak zauważyć, że w wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji dodatkowego wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących zanubrutynib z rytuksymabem we [REDAKTOWANE] populacji. Z tego względu kolejne ograniczenie dotyczy braku możliwości zanalizowania [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE], a także nieuwzględnienie [REDAKTOWANE], komparatora stanowiącego aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Również na podstawie dowodów odnalezionych przez wnioskodawcę nie można [REDAKTOWANE] zanalizować skuteczności i bezpieczeństwa terapii [REDAKTOWANE], którą otrzymują pacjenci. Należy też zauważyć, że badania dla BR i DRC w większości obejmowały pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma, a [REDAKTOWANE]. Również populacja pacjentów w badaniach dla zanubrutynibu w większości obejmuje pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie WM (odpowiednio 82% i 69% pacjentów), [REDAKTOWANE]. Analiza została oparta na badaniu otwartym Aspen i nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z BR i DRC, natomiast wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla BR i DRC przedstawiono w oparciu o jednoramienne prospektywne badanie kliniczne II fazy oraz 4 retrospektywne badania obserwacyjne (nie odnaleziono badań z wyższego poziomu wiarygodności, w tym z grupą kontrolną). Ze względu na istotne różnice w zakresie metodologii i charakterystyce populacji badań zanubrutynibu, BR i DRC w analizie przedstawiono dodatkowo porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC), które również posiada pewne ograniczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej refundacji technologii lekowej Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program lekowy ma

- [redacted]

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA ang. *cost-utility analysis*).

Porównywane interwencje

Interwencja oceniana:

- zanubrutynib.

Komparator:

- schemat bendamustyna + rytuksymab (BR),
- schemat deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid (DRC),
- ibrutynib – komparator dodatkowy.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów). Jednak z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy oraz brak znaczących kosztów po stronie pacjenta wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. Biorąc powyższe pod uwagę odstąpiono od prezentacji wyników z perspektywy wspólnej w AWA, szczegółowe informacje przedstawione są w AE wnioskodawcy rozdz. 3.1.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym.

Model

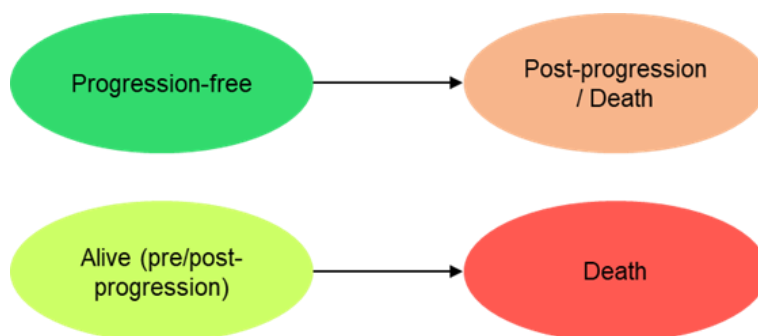
Model został dostarczony w postaci arkusza MS Excel.

W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia: przed progresją, po progresji i zgon.

Na początku wszyscy pacjenci znajdują się w stanie przed progresją. Następnie biorąc pod uwagę prawdopodobieństwa przejścia do poszczególnych stanów, które zostały szacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera PFS, OS i TTD z danych klinicznych (skorygowanych poprzez uwzględnienie śmiertelności w populacji ogólnej), pacjenci przechodzą do stanu po progresji, a następnie zgonu. Model uwzględnia również, że pacjenci w każdej chwili mogą przejść do stanu zgon.

W modelu zastosowano 28-dniowe cykle.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy str. 11

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów przyjętych w modelu w analizie podstawowej.

Tabela 38 Charakterystyka populacji pacjentów uwzględnionych w modelu

Charakterystyka	Wartość parametru
Średni wiek	[redacted]
Odsetek kobiet	[redacted]
Średnia powierzchnia ciała	[redacted]

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przyjął w modelu skuteczność na podstawie badania ASPEN (dla porównania z ibrutynibem) oraz w przypadku porównania zanubrutynibu ze schematami BR i DRC na podstawie porównania pośredniego MAIC, w oparciu o krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*), przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), a także czasu trwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*). Szczegóły dotyczące wyników skuteczności wykorzystanych w AE zostały przedstawione w AWA rozdz. 4.2 AKL.

Ze względu na 30-letni horyzont analizy przeprowadzono modelowanie krzywych PFS, TTD oraz OS, które uzyskano poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera, uwzględniając kryterium dopasowania Akaikego (AIC) oraz Bayesowskie (BIC), a także ocenę wizualną modeli wraz z opinią ekspertów klinicznych.

W celu uzyskania najlepszego dopasowania rozkładów do krzywych PFS, OS i TTD wykorzystano dla porównania zanubrutynibu z:

- ibrutynibem – model wykładniczy ze względu m.in. na najniższy wynik AIC i BIC;
- schematem BR – model wykładniczy dla PFS oraz modele niezależne: wykładniczy i Weibulla odpowiednio dla OS interwencji i komparatora – wskazane przez ekspertów jako dopasowania najbardziej prawdopodobne klinicznie, które wiążą się z monotonicznie rosnącym hazardem, a średnie OS w tym przypadku jest najbardziej prawdopodobne klinicznie dla ramienia BR oraz model wykładniczy dla krzywej TTD dla zanubrutynibu. Natomiast wg kryterium dopasowania AIC i BIC najlepsze dopasowanie dla krzywych PFS oraz OS zapewniał proporcjonalny model wykładniczy. Nie modelowano natomiast krzywej TTD dla BR ze względu na brak danych.
- schematem DRC – model wykładniczy dla PFS, modele gamma dla OS – wskazane przez ekspertów jako dopasowania najbardziej prawdopodobne klinicznie, które wiążą się z monotonicznie rosnącym hazardem, a średnie OS w tym przypadku jest najbardziej prawdopodobne klinicznie dla ramienia DRC oraz model wykładniczy dla krzywej TTD dla zanubrutynibu ze względu m.in. na najniższy wynik AIC i

BIC. Natomiast wg kryterium dopasowania AIC i BIC najlepsze dopasowanie dla krzywych PFS oraz OS zapewniał proporcjonalny model wykładniczy. Nie modelowano natomiast krzywej TTD dla BR ze względu na brak danych.

Szczegóły przeprowadzonych dopasowań statystycznych, w tym wykorzystane krzywe Kaplana-Meiera dla PFS, OS oraz TTD przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.7.1.

W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia, których częstość stwierdzono u co najmniej 5% populacji w badaniach. Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych AEs przyjęto zgodnie z danymi z badania ASPEN (dla zanubrutynibu i ibrutynibu) oraz z badań Tadeschi 2015 (dla schematu BR) i Dimopoulos 2007 (dla schematu DR) – wykorzystanych do porównania pośredniego. Natomiast czas trwania poszczególnych AEs przyjęto na podstawie badania ASPEN. Szczegółowe wyniki dot. prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych znajdują się w AE wnioskodawcy tabela 13.

W modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej zależne od płci i wieku na podstawie danych z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych przez GUS, [redacted]

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszty leków (produkt leczniczy Brukinsa, komparatory, leki stosowane po progresji choroby),
- koszty związane z podaniem leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia,
- koszty opieki terminalnej.

Koszty leków

Koszty wnioskowanego produktu leczniczego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wnioskowana cena leku Brukinsa [redacted]

Prezentacja leku	Źródło danych	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDS [PLN]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania, UCZ – rządowa cena zbytu netto

Koszty jednostkowe ibrutynibu oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. Koszty bendamustyny, rytuksymabu, cyklofosfamidu oraz deksametazonu oszacowano w oparciu o komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2022 r. oraz Obwieszczenie MZ z dnia 20 października 2022. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie danych z ChPL oraz wytycznych PTOK 2020.

Koszty oraz dawkowanie uwzględnionych w AE produktów leczniczych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 40. Koszty oraz dawkowanie leków przyjęte w analizie

Substancja	Źródło danych kosztowych	Koszt za mg [PLN]	Dawkowanie
Zanubrutynib	[redacted]	[redacted]	320 mg x dobę*
	[redacted]	[redacted]	
Ibrutynib	Obwieszczenie MZ ^A	1,94	420 mg x dobę*

Substancja	Źródło danych kosztowych	Koszt za mg [PLN]	Dawkowanie
Bendamustyna	Dane DGL ^C	1,69	70 mg/m ² w 1. i 2. dniu cyklu przez max. 6 cykli**
Rytuksymab		4,25	375 mg/m ² w 1. dniu cyklu przez max. 6 cykli**
Cyklofosfamid	Obwieszczenie MZ ^D	0,03	100 mg/m ² x 2 na dobę w dniach 1-5 cyklu przez max. 6 cykli**
Deksametazon	Obwieszczenie MZ ^E	0,61	20 mg w 1 dniu cyklu** przez 6 cykli

^A cena leku Imbruvica refundowanego w ramach PL B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”. Lek Imbruvica jest refundowany u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma w ramach RDTL, od 2021 r. jedynie dla pacjentów kontynuujących terapię, zgodnie z [redacted] publicznie dostępne dane przetargowe dla leku Imbruvica – <https://platformazakupowa.pl/transakcja/430881>. Oszacowania uwzględniające realny koszt za mg leku Imbruvica przedstawiono w rozdz. 5.3.4 AWA;

^C średnia cena na podstawie danych od października 2021 r. do września 2022 r.;

^D oszacowano na podstawie limitu finansowania technologii lekowej Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg;

^E oszacowano na podstawie technologii lekowych zawierających deksametazon (w postaci tabletek) finansowanych w ramach refundacji aptecznej;

* założono intensywność dawki z badania ASPEN wynoszącą 97,6% dla zanubrutynibu i 98,2% dla ibrutynibu, obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej;

** zgodnie z dawkowaniem podanym w wytycznych PTOK 2020

Koszty podania leków

Ze względu na fakt, że zanubrutynib i ibrutynib oraz cyklofosfamid (w ramach schematu DRC) podawane są doustnie, nie oszacowano ich kosztów podania. Uwzględniono natomiast koszty podania bendamustyny, deksametazonu i rytuksymabu ze względu na podanie dożylnie. W ramach oszacowań wzięto pod uwagę realizowane razem podania bendamustyny i rytuksymabu w 1. dniu cyklu i założono rozliczanie ich podania w ramach hospitalizacji hematologicznej.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Koszty podania leków

Schemat	Substancja czynna	Liczba podań na cykl	Koszt podania [PLN]	Źródło i uzasadnienie
-	Zanubrutynib	28	0	Podanie doustne.
-	Ibrutynib	28	0	Podanie doustne.
BR	Benadamustyna	2	686	Zarządzenie 44/2022/DGL – hospitalizacja hematologiczna u dorosłych: 1 osobodzień – bendamustyna*, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków – rytuksymab.
	Rytuksymab	1	390	Założono podanie rytuksymabu w 1. dniu cyklu realizowane razem z podaniem bendamustyny.
DRC	Deksametazon	2	686	Zarządzenie 44/2022/DGL – hospitalizacja hematologiczna u dorosłych: 1 osobodzień – deksametazon*, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków – rytuksymab.
	Rytuksymab	1	390	Założono podanie rytuksymabu w 1. dniu cyklu realizowane razem z podaniem deksametazonu dożylnie.
	Cyklofosfamid	1	0	Podanie doustne.

* liczba osobodni liczona jako dzień wypisu – dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ

Skróty: BR – bendamustyna, rytuksymab, DRC – deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid

Koszt monitorowania

Roczny koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym oszacowano jako średnią wycenę (ryczałt na pacjenta) rocznej diagnostyki w obecnie obowiązujących PL (B.12, B.54, B.66, B.77, B.93, B.100) dotyczących leczenia chłoniaków.

Natomiast koszt monitorowania terapii ibrutynibem w ramach RDTL, założono taki sam jak w przypadku zanubrutynibu uzasadniając to faktem, że leki te należą do tej samej grupy – BTKi. Ponadto w ramach kosztów terapii zanubrutynibem w 1. roku uwzględniono koszt kwalifikacji do programu lekowego i oszacowano go jako koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności zgodnie z zarządzeniem 43/2022/DGL, jako 338,00 PLN. Koszt monitorowania chemioterapii BR i DRC wyceniono zgodnie z zarządzeniem nr 44/2022/DGL jako koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii i założono jego częstotliwość co 3 miesiące, jak w proponowanym PL.

W przypadku chorych po leczeniu chemioterapią przyjęto na podstawie wytycznych PTOK 2020, że monitorowanie odbywać będzie się co 6 miesięcy, a jego koszt wyceniono opierając się na zarządzeniu nr 44/2022/DGL jako poradę ambulatoryjną wraz z badaniami w zakresie świadczenia specjalistycznego 4-go typu.

Szczegóły dot. rocznych kosztów monitorowania terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Koszty monitorowania terapii w PL

Parametr	Koszt na cykl [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Źródło
Zanubrutynib	255,39	3 329,20	Średnia wycena rocznej diagnostyki (ryczałt na pacjenta) w obecnie obowiązujących PL dotyczących leczenia chłoniaków i szpiczaków tj. B.12, B.54, B.66, B.77, B.93, B.100
Ibrutynib	255,39	3 329,20	Założono taki sam jak w przypadku zanubrutynibu.

Skróty: BR – bendamustyna, rytuksymab; DRC – deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid

Tabela 43. Koszty monitorowania terapii poza PL

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN]	Częstość monitorowania na rok	Źródło, uwagi
BR	270,40	2 [^]	Zarządzenie nr 44/2022/DGL – koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii.
DRC			
Po chemioterapii	172,00	2	Zarządzenie nr 44/2022/DGL – koszt porady ambulatoryjnej wraz z badaniami w zakresie świadczenia specjalistycznego 4-go typu.

[^] Założono częstość monitorowania co 3 mies., ale biorąc pod uwagę przyjętą w analizie długość terapii schematami BR i DRC jako max. 6 cykli zgodnie z dawkowaniem podanym w wytycznych PTOK, częstość monitorowania chemioterapii uwzględniona w modelu wynosi 2 razy na rok.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych jako jednorazowy sumaryczny koszt leczenia zdarzeń stopnia 3. lub wyższego, występujących z częstością powyżej 5%. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oparto o dane ze zlecenia dla leku Imbruvica we wskazaniu dot. przewlekłej białaczki limfocytowej (BIP 17/2019).

Szczegóły oszacowanych kosztów dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 44. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych z perspektywy NFZ i wspólnej

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Średni koszt z perspektywy wspólnej [PLN]
Anemia	1 465,38	-
Nadciśnienie	557,14	830,35
Neutropenia	1 749,60	1 755,46
Zapalenie płuc	2 821,34	-

Zdarzenie niepożądane		Średni koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Średni koszt z perspektywy wspólnej [PLN]
Trombocytopenia		1 309,41	-
Średni koszt uwzględniony w modelu	Zanubrutynib	488,00	506,00
	Ibrutyn b	522,00	553,00
	BR	774,88	777,00
	DRC	174,96	176,00

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, BR – benadamustyna, rytuksymab; DRC – deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid

Koszty opieki terminalnej

W modelu uwzględniono jednorazowy koszt opieki terminalnej, naliczany w ostatnim cyklu życia pacjenta na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2019 roku, uwzględniając dane dla osób dorosłych oraz zarządzenie Prezesa NFZ 196/2021/DSOZ.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Koszty opieki terminalne uwzględniony w modelu

Świadczenie	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Koszt [PLN]*	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Średni koszt dla jednego pacjenta [PLN]**	Koszt opieki terminalnej [PLN]^
Domowa opieka hospicyjna	68	56,19	75,3%	3 820,92	5 925,01
Opieka w hospicjum stacjonarnym	36	342,76	24,7%	12 339,32	

* wycena świadczeń na podstawie Zarządzenia NFZ 196/2021/DSOZ

** oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona przez koszty osobodni

^ średni koszt opieki terminalnej uwzględniony w modelu – ważony odsetkami pacjentów korzystających z danej formy opieki (zgodnie z danymi ze sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2019 roku)

Użyteczność

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł publikacji zawierających wartości użyteczności, które odpowiadałyby stanom wyróżnionym w modelu na podstawie danych EQ-5D. Z tego względu wartości użyteczności zdrowia przed progresją oszacowano na podstawie danych EQ-5D-5L z badania ASPEN z wykorzystaniem zestawu użyteczności stanów zdrowia z Wielkiej Brytanii (van Hout 2012, Dolan 1997). Ze względu na brak dostępu do pojedynczych danych pacjentów z badania ASPEN niemożliwe było policzenie użyteczności bazujących na polskich taryfach użyteczności opartych na publikacji Golicki 2019. Wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L z badania ASPEN zostały najpierw zmapowane do wyników EQ-5D-3L (opierając się na danych z publikacji van Hout 2012), a następnie na ich podstawie oszacowano wartości użyteczności bazujące na wynikach z publikacji Dolan 1997.

Z uwagi na nieliczną populację po progresji w badaniu ASPEN wnioskodawca wykorzystał dane z raportów NICE dot. oceny ibrutynibu w populacji pacjentów z innymi nowotworami hematologicznymi szacując użyteczność stanu zdrowia po progresji.

W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia z częstością powyżej 5% zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia. Założono, że zdarzenia niepożądane występują jednokrotnie, a koszt ich leczenia i związane z nimi zmniejszenie użyteczności są naliczane jednorazowo.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 46. Wartości użyteczności stanów zdrowia






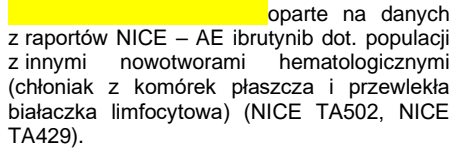
Stan	Wartość użyteczności	Zmiana użyteczności	Źródło
Przed progresją			
Po progresji			 oparte na danych z raportów NICE – AE ibrutynib dot. populacji z innymi nowotworami hematologicznymi (chłoniak z komórek płaszczka i przewlekła białaczka limfocytowa) (NICE TA502, NICE TA429).

Tabela 47. Zmniejszenie wartości użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie wartość użyteczności	Źródło
Anemia	0,088	NICE TA491
Nadciśnienie	0,195	Założenie wnioskodawcy
Neutropenia	0,185	NICE TA491
Zapalenie płuc	0,195	NICE TA491
Trombocytopenia	0,123	NICE TA491

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie zanubrutynib vs. BR

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia zanubrutynibem w porównaniu do BR

o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY).

Tabela 48. Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania zanubrutynib vs. BR – analiza

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, QALY – lata życia skorygowane o jakość, BR – bendamustyna + rytuksymab

Porównanie zanubrutynib vs. DRC

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia zanubrutynibem w porównaniu do DRC

o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY).

Tabela 49. Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania zanubrutynib vs. DRC – analiza

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

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, QALY – lata życia skorygowane o jakość [REDACTED], DRC – deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid

Porównanie zanubrutynib vs. ibrutynib

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia zanubrutynibem [REDACTED] którego cenę uwzględniono na podstawie Obwieszczenia MZ.

Tabela 50. Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania zanubrutynib vs. ibrutynib – analiza

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

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, QALY – lata życia skorygowane o jakość [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDACTED]

Należy zauważyć, że oszacowane wartości progowe w ramach porównania zanubrutynibu z BR oraz DRC [REDACTED]

[REDACTED] Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne dotyczące analizy progowej, szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdz. 5.3.4 AWA.

Analitycy Agencji podkreślają, że brak jest badań RCT dotyczących wyższości wnioskowanej technologii nad co najmniej jednym dostępnym obecnie dla pacjentów i refundowanym komparatorem tj. BR lub DRC, które zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę oraz ekspertów klinicznych stosowane są off-label, ale stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce, potwierdzoną przez wytyczne kliniczne.

Wnioskodawca wskazuje m.in., że [REDACTED]

Agencji [REDACTED]

[REDACTED] Wnioskodawca przesłał również do [REDACTED]

⁷ 175 926 PLN

Wnioskodawca faktycznie przedstawił wyniki badania RCT dot. wyższości zanubrutynibu nad ibrutynibem. Terapie te zgodnie z wytycznymi klinicznymi NCCN 2022 rekomendowane są z najwyższą siłą zaleceń (1A) w analizowanej populacji pacjentów, ponadto są to jedyne aktualnie zarejestrowane w leczeniu MW technologie lekowe. Należy jednak podkreślić, że ibrutynib od stycznia 2021 r. znalazł się na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych, co oznacza, że nowo zdiagnozowani pacjenci nie mają możliwości aktualnie uzyskania jego refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dodatkowe informacje przedstawione w rozdz. 3.6 AWA, analitycy Agencji pozostają przy stanowisku, że ibrutynib ma marginalne znaczenie w kontekście procedowanego wniosku refundacyjnego oraz nie stanowi podstawowej technologii alternatywnej, aktualnie refundowanej dla wnioskowanej populacji nowo kwalifikujących się pacjentów, która zostanie zastąpiona wnioskowaną technologią. Należy również podkreślić, iż technologie finansowanie w ramach RDTL dotyczą jedynie indywidualnych pacjentów i nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej.

Biorąc pod uwagę ww. informacje w opinii analityków Agencji w przypadku populacji [REDAKTOWANE] ze względów formalnych zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Należy podkreślić, że schematy BR i DCR [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w rozdz. 3.6 AWA, technologię alternatywną w tym przypadku powinien stanowić rytuksymab w monoterapii, jednak został on pominięty przez wnioskodawcę. Należy podkreślić, że rytuksymab stosowany jest we wnioskowanym wskazaniu off-label. Ze względu na brak danych dot. jego dawkowania oraz czasu trwania terapii, analitycy Agencji nie mieli możliwości przedstawienia oszacowań urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania, nie jest wyższy niż koszt stosowania rytuksymabu w monoterapii.

Analitycy Agencji wykorzystując model wnioskodawcy oszacowano urzędową cenę zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej wskazanej przez wnioskodawcę o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania tj. schematu DRC. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.4 AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując 9 alternatywnych scenariuszy dla każdego z porównań, które obejmują:

- stopę dyskontową 0%;
- 10 i 20 letni horyzont analizy;
- alternatywne modelowanie OS / PFS / TTD zanubrutynibu w ramach porównania z ibrutynibem – przez pierwsze 30 miesięcy (czas obserwacji badania) model parametryczny na podstawie wyników ASPEN; po 30 mies. zastosowanie HR=1 dla ibrutynibu – brak różnic między terapiami;
- inny rozkład modelowania OS w ramach porównania z BR – model gamma;
- inny rozkład modelowania OS w ramach porównania z DRC – model Gomperta;
- minimalny i maksymalny koszt diagnostyki w PL;
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych;
- inne modelowanie OS i PFS w ramach porównania z ibrutynibem – OS: log-normalny; PFS: gamma, drugie w kolejności wg kryteriów AIC;

- inne modelowanie OS w ramach porównania z BR oraz DRC – wykładniczy;
- inne modelowania TTD dla zanubrutynibu, w ramach porównania z ibrutynibem, BR oraz DRC – gamma, zakłada on dłuższy czas leczenia.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy w porównaniu z BR oraz DRC największy wpływ [redacted] ICUR miało przyjęcie krótszego 10-letniego horyzontu czasowego analizy [redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę probabilistyczną dla porównania wnioskowanej interwencji i komparatorów. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1000 iteracji.

W porównaniu z ibrutynibem, którego cena została przyjęta na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. prawdopodobieństwo, że terapia zanubrutynibem jest efektywna kosztowo wynosi [redacted]

Wyniki PSA dla porównań zanubrutynibu z BR i DRC w wariancie [redacted] zostały przedstawione na wykresach poniżej.

Rysunek 3. Scatter plot – porównanie zanubrutynib vs BR, [redacted] – model wnioskodawcy



Rysunek 4. Krzywa akceptowalności – porównanie zanubrutynib vs BR, [redacted] – model wnioskodawcy



Rysunek 5. Scatter plot – porównanie zanubrutynib vs DRC, [redacted] – model wnioskodawcy



Rysunek 6. Krzywa akceptowalności – porównanie zanubrutynib vs DRC, [redacted] – model wnioskodawcy

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów [redacted] dokonany przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Natomiast nie przedstawiono porównania z właściwym komparatorem [redacted]. Wskazany przez wnioskodawcę ibrutynib jako komparator dodatkowy, nie jest refundowany dla nowych pacjentów w ramach RDTL od 2021 r., przez co nie może on stanowić w ww. populacji komparatora. Ponadto schematy wskazane przez wnioskodawcę tj. BR i DRC w dawkowaniu zgodnym z wytycznymi PTOK 2020 [redacted] również nie mogą stanowić komparatora w omawianej populacji, [redacted]. W opinii analityków Agencji zgodnie z wytycznymi PGSz 2022/2023 właściwym komparatorem [redacted] jest rytuksymab w monoterapii. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przyjął technikę użyteczności kosztów dla porównania ze schematami BR i DRC oraz ibrutynibem.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Wyniki z perspektywy wspólnej odstępiono od ich prezentacji w AWA.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Wnioskodawca deklaruje, że przyjęty 30-letni horyzont analizy można utożsamiać z dożywnym biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów uwzględnionych w modelu. Zgodnie z modelem wnioskodawcy w ramach porównania zanubrutynibu z ibrutyn bem Natomiast w ramach porównania zanubrutyn bu z BR i DRC Należy jednak podkreślić, że przyjęcie długiego horyzontu czasowego wiąże się z niepewnością związaną z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. Ponadto biorąc pod uwagę wiek pacjentów z MW wchodzących do modelu założony przez wnioskodawcę jako modelowane przeżycie może wiązać się z niepewnością, na co zwrócono uwagę także m.in. w australijskiej rekomendacji refundacyjnej PBAC oraz kanadyjskiej CADTH.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopę dyskontową dla kosztów wynoszącą 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej przyjął zestaw użyteczności w oparciu o badanie główne ASPEN ze względu na brak odnalezienia w ramach przeglądu systematycznego publikacji zawierających wartości użyteczności, które odpowiadałyby stanom wyróżnionym w modelu na podstawie danych EQ-5D. Ponadto wnioskodawca wykorzystał zestaw użyteczności stanów zdrowia z Wielkiej Brytanii ponieważ ze względu na brak dostępu do pojedynczych danych pacjentów z badania ASPEN niemożliwe było policzenie użyteczności bazujących na polskich taryfach, co może nie w pełni odpowiadać warunkom polskim i wiązać się z niepewnością,
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (PFS, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie ASPEN). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania, z dokonaniem dopasowania wizualnego, z uwzględnieniem opinii ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod

uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Komentarz analityków Agencji:

W ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem wykorzystane w analizie ekonomicznej dane dot. PFS i OS charakteryzują się niedojrzałością. Należy również podkreślić wrażliwość modelu na zmianę założenia dot. modelowanej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji w ramieniu zanubrutynibu. Deterministyczna analiza wrażliwości oparta na modelu wnioskodawcy wykazała [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], gdy przyjęto brak różnic w przebiegach rozkładów OS/PFS/TTD po okresie obserwacji z badania ASPEN (30 miesięcy) oraz realną cenę ibrutynibu na podstawie [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE] braku różnic w przebiegach rozkładów OS/PFS/TTD po okresie obserwacji z badania ASPEN oraz przyjęcia realnej ceny ibrutynibu) [REDAKTOWANE]

Dodatkowo w ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem w rekomendacji refundacyjnej wydanej przez NICE w 2022 r. podkreślono, że zgodnie z opiniami uzyskanymi od ekspertów klinicznych oczekuje się, że w praktyce klinicznej zanubrutynib będzie miał podobną skuteczność kliniczną jak ibrutynib, ponieważ leki te należą do tej samej klasy.

Natomiast w ramach porównania zanubrutynibu z BR i DRC zastosowano modelowanie krzywych OS wskazane przez ekspertów jako dopasowania najbardziej prawdopodobne klinicznie, które wiążą się z monotonicznie rosnącym hazardem, a średnie OS w tym przypadku jest najbardziej prawdopodobne klinicznie dla ramienia BR i DRC. Natomiast wg kryterium dopasowania AIC i BIC najlepsze dopasowanie dla krzywej OS zapewniał proporcjonalny model wykładniczy, który nie został wskazany przez ekspertów. Należy jednak podkreślić, że w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wariant z uwzględnieniem modelowania krzywej OS z wykorzystaniem modelu wykładniczego, [REDAKTOWANE]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wyniki AE przedstawiono [REDAKTOWANE] łącznie i nie analizowano ich [REDAKTOWANE], co wiąże się z ograniczeniami.
- Nie przedstawiono porównania z właściwym komparatorem [REDAKTOWANE]. W opinii analityków Agencji zgodnie z wytycznymi PGSz 2022/2022 właściwym komparatorem [REDAKTOWANE] jest rytuksymab w monoterapii. Szczegółowy komentarz zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
- Ibrutynib został uznany przez wnioskodawcę jako komparator dodatkowy dla technologii wnioskowanej, należy jednak podkreślić, że biorąc pod uwagę dane NFZ dot. RDTL ibrutynib ma marginalne znaczenie w kontekście procedowanego wniosku refundacyjnego oraz nie jest dostępny dla nowo kwalifikujących się pacjentów.
- Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby, należy podkreślić, że model ekonomiczny może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej leczenia pacjentów z MW, ponieważ w modelu nie uwzględniono możliwości leczenia kolejnymi schematami po progresji choroby.
- W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, wykresy z krzywymi akceptowalności kosztowej, jak również wykresy scatter plot [REDAKTOWANE] zostały przedstawione jedynie w dostarczonym modelu, natomiast w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono tylko wykresy scatter plot dot. [REDAKTOWANE]
- Wnioskodawca błędnie oszacował progowe ceny zbytu netto w ramach porównania z BR i DRC.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

- *Z uwagi na fakt braku dostępu do poufnych danych dotyczących finansowania ibrutynibu w ramach RDTL u pacjentów z WM, oszacowano koszt leku biorąc pod uwagę dane zamieszczone w Obwieszczeniu MZ. Ponadto przyjęto założenie o koszcie diagnostyki w trakcie terapii ibrutynibem, jednak biorąc pod uwagę, że jest to podobny lek do zanubrutynibu wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem choroby powinny być w obu terapiach zbliżone.*

Komentarz analityków Agencji:

Należy podkreślić, że publicznie dostępne są dane przetargowe dot. leku Imbruvica⁸, na podstawie których można określić jego realną cenę. Ponadto zgodnie z wezwaniem Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił w piśmie z odpowiedzią dodatkowe oszacowania z określoną przez niego „realną ceną ibrutynibu”, jednak nie podał informacji o jej źródle oraz wysokości, przez co analitycy Agencji odstąpili od prezentacji tych wyników w AWA ze względu na ich niepewność. W ramach oszacowań własnych Agencji w rozdz. 5.3.4 AWA przedstawiono oszacowania uwzględniające koszt za mg leku Imbruvica zgodnie z [redacted] z publicznie dostępnymi danymi przetargowymi dla leku Imbruvica.

- *ograniczeniem analizy są założenia dotyczące diagnostyki i monitorowania choroby, w tym także wycena diagnostyki rocznej w programie lekowym. Nie odnaleziono bezpośrednich polskich danych o zużyciu zasobów w WM. Szacowanie to oparto o informacje z polskich wytycznych klinicznych (PTOK 2020). Obecnie nie jest znana także wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, dlatego koszt ten szacowano w oparciu o wyceny diagnostyki innych PL dot. leczenia onkologicznego w hematologii. W obliczeniach wzięto jednak pod uwagę PL dla chłoniaków i szpiczaka ze względu na podobieństwo jednostek chorobowych i tym samym podobieństwa w treści PL w zakresie monitorowania choroby. Niepewność oszacowania kosztu diagnostyki i monitorowania w PL zaadresowano w scenariuszach analizy wrażliwości.*
- *Analiza MAIC związana jest z ograniczeniami dotyczącymi różnic w uwzględnianych subpopulacjach pacjentów (pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci w kolejnych liniach leczenia). Do badania ASPEN włączono obie te wspomniane grupy chorych. Zestawienie jednak populacji z ASPEN z populacją wcześniej nieleczoną (jak w przypadku porównania z DRC) może faworyzować leczenie komparatorem z uwagi na lepsze rokowania pacjentów wcześniej nieleczonych. Z kolei porównanie z BR udało się przeprowadzić w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych, a wyniki wskazały na istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS i OS po terapii zanubrutynibem (...).*

Komentarz analityków Agencji:

Należy podkreślić, że w AE wykorzystano wyniki porównania MAIC, w ramach którego przeprowadzono porównanie trzech zestawów par. Oprócz dwóch porównań, które dopasowały ogólną populację zanubrutynibu (N=102) z badania ASPEN do populacji BR (N=71) (pacjenci z nawrotową/oporną na leczenie WM) i DRC (N=72) (pacjenci wcześniej nieleczeni), osobno przeprowadzono analizę podgrup, dopasowując pacjentów leczonych zanubrutynibem z nawrotową/oporną na leczenie WM (n=83) do populacji BR (N=71). Nie dokonano natomiast analizy z dopasowaniem populacji [redacted] z badania ASPEN (zanubrutynib) do populacji DRC, ze względu na zbyt mało liczną subpopulację takich pacjentów z badania ASPEN tj. 19 pacjentów.

W porównaniu pośrednim MAIC uwzględniono m.in. wyniki badania jednoramiennego Tedeshi 2015 dot. BR, przeprowadzonego w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią MW oraz wyniki badania jednoramiennego Dimopoulos 2007 dot. DRC, do którego włączono pacjentów z nieleczoną wcześniej MW,

[redacted], co przekłada się na niepewność wyników porównania pośredniego wykorzystanych w analizie ekonomicznej.

Ponadto wszystkie ograniczenia dotyczące jakości badań oraz porównania pośredniego metodą MAIC wskazane w AKL należą także do ograniczeń AE.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Koszt deksametazonu stosowanego w schemacie DRC wyznaczono na podstawie kosztów technologii lekowych zawierających deksametazon finansowanych w ramach refundacji aptecznej, należy podkreślić, że są to leki zawierające deksametazon w postaci tabletek doustnych. Natomiast wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przyjął podanie deksametazonu dożylnie i doliczył jego koszty podania. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji przy uwzględnieniu doustnego podania deksametazonu, w ramach porównania terapii zanubrutynibem z DRC [redacted]

⁸ <https://platformazakupowa.pl/transakcja/430881>

- Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej przyjął średnią intensywność dawki (RDI) dla zanubrutynibu na poziomie 97%, natomiast dla komparatorów przyjęto wartość RDI na poziomie 100%, pomimo że dwa leki wchodzące w skład schematów obranych komparatorów tj. deksametazon oraz cyklofosamid stosowane są jak zanubrutynib – doustnie.
- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej na podstawie danych GUS za 2019 r., [REDACTED]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Walidacja zewnętrzna

W celu walidacji zewnętrznej wykorzystano opinie ekspertów klinicznych na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych PFS, OS i TTD.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania zanubrutynibu w populacji z WM. Odnaleziono abstrakt konferencyjny Castillo 2021 dot. analizy ekonomicznej przeprowadzonej w USA metodą kosztów-efektywności. Jako komparator dla zanubrutynibu wskazany został ibrutynib. W analizie uwzględniono cenę zanubrutynibu za opakowanie (120 kapsulek 80 mg) na poziomie \$ 12 935 (56 525,95 PLN⁴), a ibrutynibu (opakowanie 28 tabletek 420 mg) na poziomie \$ 12 966,10 (56 661,86 PLN⁴).

Wyniki przedstawione w Castillo 2021 wskazują, że stosowanie zanubrutynibu pozwalało uzyskać o 0,77 QALY więcej w porównaniu do ibrutynibu. Terapia zanubrutynibem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi – koszt inkrementalny wyniósł \$4,924 (21 517,88 PLN⁴) w 20-letnim horyzoncie czasowym. Wartość ICER wyniosła 6 419 \$/QALY (28 051,03 PLN⁹/QALY). Natomiast w 30-letnim horyzoncie czasowym analiza wartość ICER wyniosła 13 205 \$/QALY (57 705,85 PLN⁴/QALY), a stosowanie zanubrutynibu pozwalało uzyskać o 0,84 QALY więcej w porównaniu do ibrutynibu.

Podsumowując należy zaznaczyć znaczącą różnicę w przyjętych kosztach leków pomiędzy analizą ekonomiczną Castillo 2021, a przedstawioną w niniejszej analizie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na ograniczenia założeń przyjętych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej dotyczących: dożyłnej drogi podania deksametazonu oraz przyjęcia ceny ibrutynibu na podstawie Obwieszczenia MZ, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w oparciu o dostarczony model wnioskodawcy, uwzględniające:

- doustne podanie deksametazonu, stosowanego w ramach schematu DRD – brak kosztów podania; [REDACTED]
[REDACTED] realną cenę ibrutynibu na podstawie danych przetargowych [REDACTED]
[REDACTED]

Porównanie zanubrutynib vs. ibrutynib

Oszacowania analityków Agencji wykazały, że terapia zanubrutynibem [REDACTED]

progno opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY).

⁹ 1 \$ = 4,37 PLN – zgodnie z średnim kursem dolara na dzień 23.12.2022 r. na podstawie <https://www.nbp.pl/>

Tabela 52. Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania zanubrutynib vs ibrutynib (cena realna) – oszacowania analityków Agencji

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, Pd – schemat pomalidomid, deksametazon, QALY – lata życia skorygowane o jakość,

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że w porównaniu z ibrutynibem prawdopodobieństwo, że terapia wnioskowana jest efektywna kosztowo wynosi ok.

Wyniki PSA dla porównania zanubrutynibu z ibrutynibem zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Rysunek 7. Scatter plot – porównanie zanubrutynib vs. ibrutynib (cena realna ibrutynibu),



Rysunek 8. Krzywa akceptowalności – porównanie zanubrutynib vs. ibrutynib (cena realna ibrutynibu),

Analiza progowa

Ze względu na błędne oszacowania progowych cen zbytu netto przez wnioskodawcę w ramach porównania zanubrutynibu z BR i DRC, analitycy Agencji dokonali oszacowań własnych z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy oraz z uwzględnieniem doustnego podania deksametazonu w ramach schematu DRC. Ponadto przedstawiono również oszacowania progowej ceny zbytu netto w ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem uwzględniając jego realną cenę na podstawie danych NFZ dot. RDTL.

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 53. Wyniki analizy progowej – oszacowania analityków Agencji

Porównanie		
vs BR		
vs DRC		
vs ibrutynib		

Skróty: , CZN – cena zbytu netto, BR – bendamustyna + rytuksymab, DRC – deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid

Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

W opinii analityków Agencji jak opisano w rozdz. 5.2.2 AWA ze względów formalnych zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wykorzystując model wnioskodawcy oszacowano urzędową cenę zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej

¹⁰ 175 926 PLN

wskazanej przez wnioskodawcę o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania tj. schematu DRC. W oszacowaniach analitycy Agencji uwzględnili przyjęty przez wnioskodawcę 30-letni horyzont czasowy, koszty zgodne z założeniami wnioskodawcy oraz doustne podanie deksametazonu. W kalkulacjach pominięto natomiast różnice w skuteczności terapii zanubrutynibem i DRC

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności zanubrutynibu (Brukinsa) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma u dorosłych chorych

, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności dla porównań: zanubrutynib vs BR, DRC oraz ibrutynib (komparator dodatkowy) w populacji wnioskowanej ogółem. Należy podkreślić, że

nie przedstawiono porównania z właściwym komparatorem. W opinii analityków Agencji zgodnie z wytycznymi PGSz 2022/2022 właściwym, refundowanym komparatorem jest rytuksymab w monoterapii. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że terapia ta stosowana jest off-label w , brak jest ponadto danych dot. jego dawkowania oraz czasu trwania terapii, w związku z tym analitycy Agencji nie mieli możliwości przedstawienia zestawienia kosztów wnioskowanej terapii z terapią rytuksymabem w monoterapii.

Oszacowania wnioskodawcy w wariantach podstawowych analizy wykazały, że zastosowanie leku Brukinsa w miejsce schematu BR oraz DRC

Natomiast w ramach porównania ze schematem DRC, wnioskodawca założył dożylnie podanie deksametazonu a jego koszt za mg wyznaczył na podstawie cen produktów finansowanych w ramach refundacji aptecznej, podawanych doustnie. Z tego względu założenie wnioskodawcy w tym zakresie wiąże się z ograniczeniem. Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w oparciu o dostarczony model wnioskodawcy, uwzględniając doustne podanie deksametazonu i brak kosztów jego podania.

probabilistycznej analizy wrażliwości

W ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem (komparator dodatkowy) w analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił koszt za mg ibrutynibu na podstawie Obwieszczenia MZ. Analitycy Agencji przy wykorzystaniu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę przeprowadzili oszacowania uwzględniające koszt za mg leku Imbruvica na podstawie z publicznie dostępnymi danymi przetargowymi dla leku Imbruvica. Terapia zanubrutynibem

progu opłacalności. Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że w porównaniu z ibrutynibem prawdopodobieństwo, że terapia wnioskowana jest efektywna kosztowo wynosi ok.

Zgodnie z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości w porównaniu z BR oraz DRC największy wpływ ICUR miało przyjęcie krótszego 10-letniego horyzontu czasowego analizy (

Natomiast w ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem przy uwzględnieniu przez analityków Agencji realnej ceny ibrutynibu na podstawie deterministyczna analiza wrażliwości oparta na modelu wnioskodawcy wykazała dla wariantu przyjmującego brak różnic w przebiegach rozkładów OS/PFS/TTD po okresie obserwacji z badania ASPEN (30 miesięcy).

Ze względu na błędne oszacowania wnioskodawcy progowych cen zbytu netto w ramach porównania zanubrutynibu z BR i DRC, analitycy Agencji dokonali oszacowań własnych z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy oraz z uwzględnieniem doustnego podania deksametazonu. Ponadto przedstawiono również

oszacowania progowej ceny zbytu netto w ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem uwzględniając jego realną cenę [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę [REDACTED]

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami m.in. dot. one:

- porównania z dodatkowym, aktualnie niedostępnym dla nowych pacjentów komparatorem,
- brak porównania z odpowiednim komparatorem [REDACTED],
- wykorzystania niedojrzałych danych dot. PFS i OS,
- w ramach analizy podstawowej wnioskodawca nie przyjął realnej ceny ibrutynibu,
- wykorzystane w ramach AE wyniki porównania pośredniego MAIC charakteryzują się niepewnością.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji zanubrutynibu (Brukinsa) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”, obejmującego dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM)

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (2023-2024).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji zanubrutynibu.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie zanubrutynibu w ramach nowego programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego), wariantów skrajnych dla wariantów populacyjnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma:

Prognozę liczby chorych na makroglobulinemię Waldenströma określono na podstawie danych GUS z 2021 r. obejmujących liczbę mieszkańców Polski w 2020 r.¹¹. Na podstawie powyższych danych, przy założeniu współczynnika chorobowości na poziomie 1:102 220 (EPAR 2021¹²) określono liczbę pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma w Polsce. Następnie na podstawie raportu NICE TA491¹³ wnioskodawca uwzględnił odsetek pacjentów z chorobą objawową na poziomie 75%. W celu oszacowania liczebności populacji zgodnej z wnioskiem, uzyskaną liczbę pacjentów objawowych skorygowano o odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii na poziomie [redacted] (NICE TA491) oraz o odsetek pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia (NICE TA491) na poziomie 57%. Ostatecznie zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów w populacji docelowej wyniesie 174 pacjentów. Szczegółowe wyniki oszacowań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Wyniki oszacowań wnioskodawcy w zakresie wielkości populacji docelowej

Parametr	Pacjenci niekwalifikujący się do standardowych schematów chemioimmunoterapii (I linia)	Pacjenci z po co najmniej jednej linii leczenia
Liczba mieszkańców Polski w 2020 r.	38 265 013	
Współczynnik chorobowości	1/102 220	1/102 220
Liczba pacjentów	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z chorobą objawową	75%	
Liczba pacjentów	281	
Populacja pacjentów niekwalifikująca się do chemioimmunoterapii	[redacted]	-
Populacja po co najmniej jednej linii leczenia	-	57%
Liczba pacjentów	14	160
Łącznie*	174	

* [redacted]

Udziały w rynku

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

¹¹ https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021_3,15.html (data dostępu: 13.12.2022 r.)

¹² https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 13.12.2022 r.)

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta795/resources/ibrutinib-for-treating-waldenstroms-macroglobulinaemia-pdf-82611618981829> (zgodnie z informacją na stronie raport NICE TA491 został zaktualizowany i zastąpiony przez raport NICE 765, data dostępu: 13.12.2022 r.)

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie zgodnie z analizą ekonomiczną:

- koszty leków;
- koszty podania poszczególnych leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty monitorowania poza programem lekowym;
- koszty zdarzeń niepożądanych.
- koszty opieki terminalnej.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano sumaryczne koszty oszacowane w ramach modelu dla analizy ekonomicznej. Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w rozdziale 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Dawkowanie

Szczegółowe dane dotyczące dawkowania analizowanych leków zawarto w analizie ekonomicznej niniejszej AWA w rozdz. 5.1.2, Tabela 40.

Inne założenia

W analizie wpływu na budżet założono, że wszyscy pacjenci z oszacowanej populacji docelowej zostaną włączeni do programu w pierwszym roku, przy liniowym wzroście liczby pacjentów. Ponadto uwzględniono średni czas trwania leczenia w PL na poziomie 18 miesięcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących lek Brukinsa w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi 87 pacjentów w 1. roku i 174 pacjentów w 2. roku analizy.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	174 (112-224)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	87 (56-112)	174 (112-224)

Z uwagi na fakt, iż wyniki oszacowań wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, nie różnią się znacznie od oszacowań z perspektywy NFZ (<1%) w niniejszym raporcie zdecydowano o odstąpieniu prezentacji oszacowań wnioskodawcy z perspektywy wspólnej (szczegółowe dane zawiera AWB wnioskodawcy na str. 30-31).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Brukina, nastąpi

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący[^]				
Koszt zakupu leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy[^]				
Koszt zakupu leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne[^]				
Koszt zakupu leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

[^]Oszacowano w oparciu o model wnioskodawcy. Analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formule dot. kosztu leków łącznie, z tego względu wyniki prezentowane powyżej pochodzą z modelu wnioskodawcy po korekcie formuły i różnią się od tych zaprezentowanych w AWB wnioskodawcy na str. 28-31

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 59. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych z raportów NICE i EPAR. wnioskodawca posłużył się danymi europejskimi. Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ w 2021 r. zareportowano 883 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C88.0, natomiast w opinii prof. Jana Walewskiego obecnie w Polsce liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C88.0 wynosi 400, z czego 40 pacjentów zdaniem eksperta będzie kwalifikować się do leczenia w programie lekowym. Z uwagi na dużą rozbieżność danych trudno jest stwierdzić jaka liczba pacjentów w praktyce klinicznej będzie kwalifikować się do leczenia w programie lekowym.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wnioskodawca wskazał, iż obrany horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Wnioskodawca w modelu naliczył koszt podania deksametazonu doustnego jak dla leku o podaniu dożylnym.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił dwa komparatory: schemat BR oraz DRC, podczas gdy w ramach pozostałych analiz uwzględniono również ibrutynib. Powyższe wpływa na rozbieżność w założeniach pomiędzy analizami. Niemniej należy wskazać, iż zdaniem analityków Agencji podejście wnioskodawcy dotyczące braku przejęcia rynku od leku Imbruvica należy uznać za zasadne, a ibrutynib w pozostałych analizach stanowi jedynie komparator dodatkowy. Jednakże zdaniem analityków Agencji uwzględniono nieprawidłowy komparator dla populacji pacjentów [redacted]. Szczegółowy opis ograniczeń znajduje się w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	n/d	Produkt leczniczy Brukinsa nie podlegał dotychczas refundacji i nie jest obecnie stosowany na terenie Polski.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z oszacowaniem analityków Agencji zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (str. 43-44 AWB wnioskodawcy):

- Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych [redacted]. W oszacowaniach liczebności populacji docelowej wykorzystano wskaźnik chorobowości dla Europy, podobnie jak to zrobiono w raporcie AOTMiT (sc. maksymalny). Nie odnaleziono również specyficznych danych dla Polski dotyczących odsetka choroby objawowej oraz proporcji pacjentów w poszczególnych liniach leczenia. W celu zachowania spójności założeń ograniczających

szacowaną populację docelową zdecydowano się uwzględnić parametry pochodzące z jednego źródła, jakim była analiza NICE dla ibrutynibu w WM, choć finalnie parametry te mogą bezpośrednio nie odzwierciedlać sytuacji epidemiologicznej w Polsce.

- Innym ograniczeniem może być również wycena diagnostyki i monitorowania w nowym PL. Oszacowanie to przeprowadzono w oparciu o wyceny diagnostyki w istniejących PL dla innych nowotworów hematologicznych. W obliczeniach wzięto jednak pod uwagę PL dla chłoniaków i szpiczaka ze względu na podobieństwo jednostek chorobowych i tym samym podobieństwa w treści PL w zakresie monitorowania choroby.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wykluczył ibrutynib jako komparator z analizy wpływu na budżet. Powyższe podejście skutkuje niespójnością założeń pomiędzy analizami co szerzej opisano w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Wnioskodawca za komparatory zarówno dla populacji przyjął schematy chemioimmunoterapeutyczne BR oraz DCR. Należy zauważyć, iż obrane schematy nie mogą stanowić komparatora dla pacjentów . Według wytycznych PGSz 2022/2023: *Rytuksymab w monoterapii*,

Ponadto z uwagi na fakt, iż większość założeń analizy wpływu na budżet oparte są o założenia analizy ekonomicznej, ograniczenia wskazane w rozdz. 5.3.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA dotyczą również analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Z uwagi na fakt, iż wyniki oszacowań wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, nie różnią się znacznie od oszacowań z perspektywy NFZ (<1%) w niniejszym raporcie zdecydowano o odstąpieniu prezentacji oszacowań wnioskodawcy z perspektywy wspólnej (szczegółowe dane w zakresie wariantów minimalnego i maksymalnego zawiera AWB wnioskodawcy na str. 35-36 oraz 40-41).

W analizie wnioskodawca przedstawił wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją leku Brukinsa.

Ponadto wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla parametrów:

- średnia intensywność dawki (RDI) zanubrutynibu na poziomie 100%,
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych,
- koszt monitorowania w PL na poziomie 2 528,5 PLN,
- koszt monitorowania w PL na poziomie 3 990,0 PLN.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy największy wpływ na wzrost wydatków płatnika w porównaniu z wariantem podstawowym ma przyjęcie wariantu zakładającego maksymalną wielkość populacji docelowej (112 pacjentów w I roku refundacji oraz 224 pacjentów w II roku refundacji).

Z kolei wariant, który w największym stopniu wpływa na spadek wydatków płatnika w porównaniu z wariantem podstawowym to wariant zakładający minimalną wielkość populacji docelowej (56 pacjentów w I roku refundacji oraz 112 pacjentów w II roku refundacji). Wówczas wydatki płatnika w porównaniu z oszacowaniami z wariantu podstawowego

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 60 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zmiana kosztów inkrementalnych

Parametr	[Redacted]				[Redacted]			
	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany
Wariant minimalny i maksymalny[^]								
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz minimalny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz maksymalny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Jednokierunkowa analiza wrażliwości[^]								
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Średnia intensywność dawki 100%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Nieuwzględniony koszt leczenia działań niepożądanych	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt diagnostyki minimalny wariant	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt diagnostyki maksymalny wariant	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[^]Oszacowano w oparciu o model wnioskodawcy. Analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formule dot. kosztu leków łącznie, z tego względu wyniki prezentowane powyżej pochodzą z modelu wnioskodawcy po korekcie formuły i różnią się od tych zaprezentowanych w AWB wnioskodawcy na str. 33-34, 38-39, 42

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca jako koszt deksametazonu przyjął średnią cenę za 1 mg refundowanych prezentacji leku w ramach katalogu A (leki na receptę). Przyjęte koszty odnoszą się do stosowania leków doustnych. Niemniej w ramach oszacowań kosztów całkowitych w modelu wnioskodawcy uwzględnia koszt podania deksametazonu w ramach hospitalizacji hematologicznej (koszt podania jak dla leków o podaniu dożylnym). Z uwagi na podanie doustne leku, analitycy Agencji oszacowali koszty całkowite AWB nieuwzględniające kosztów podania ww. leku.

Po wprowadzeniu korekty podania deksametazonu [Redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Brukina w ramach programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”, nastąpi [Redacted] wydatków płatnika publicznego [Redacted] w I roku refundacji i [Redacted] [Redacted] i [Redacted] w II roku refundacji [Redacted] (wyniki po korekcie błędu w formule w modelu wnioskodawcy).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wzrost wydatków ma przyjęcie maksymalnego wariantu populacyjnego. Przy założeniach wariantu maksymalnego analizy wydatki z perspektywy płatnika [Redacted] w I i II roku refundacji [Redacted] względem wariantu podstawowego.

Natomiast największy wpływ na spadek wydatków ma przyjęcie minimalnego wariantu populacyjnego. [Redacted]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie nieprawidłowego komparatora [redacted] tj. schematy BR i DRC. Z uwagi na charakterystykę pacjentów (tj. [redacted]) wybrane schematy nie mogą stanowić komparatora. Zdaniem analityków Agencji jako komparator dla [redacted] populacji należałoby uwzględnić rytuksymab w monoterapii wskazywany w polskich wytycznych (PGSz 2022/2023).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych cetuksymab (Erbix), dazatynib (Sprycel), eculizumabum (Soliris), dla których wygasa ochrona patentowa. Zgodnie z informacją wnioskodawcy w przypadku większości wymienionych leków oszczędności będą generowane już od 2022 r.

Wymienione leki dostępne są w ramach programu lekowego, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z tym wprowadzenie tańszych odpowiedników tych leków spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

W analizie wykorzystano (...) dane dotyczące kosztów poniesionych przez płatnika na finansowanie leków za okres 12 mies., tj. od marca 2021 do lutego 2022 (Komunikat DGL). Wnioskodawca dodatkowo wskazuje, że

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy zastosowany mechanizm będzie wiązał się z wygenerowaniem oszczędności na poziomie [redacted]. Kwota uwolnionych środków jest [redacted] na pokrycie prognozowanych kosztów związanych z wprowadzeniem leku Brukinsa do refundacji zarówno w scenariuszu prawdopodobnym, jak i w scenariuszu maksymalnym [redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr. hab. n. med. Jan Walewski – Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie nie zgłosił uwag do treści proponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-13.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Brukinsa, zanubrutynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2022, PBAC 2022, NCPE 2022, ZN 2022) dot. leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w I linii leczenia u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii. Ponadto odnaleziono dwie pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjne NICE 2022, CADTH 2021, które zawężono m.in. do pacjentów dorosłych z makroglobulinemią Waldenströma, którzy przeszli co najmniej jedno leczenie.

Odnaleziono również jedną negatywną rekomendację refundacyjną HAS 2022 oraz rekomendację G-BA 2022, w której wskazano na brak dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania terapii zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu i terapii skojarzonej z wykorzystaniem ibrutynibu + rytuksymabu.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2022 podkreślono, że zanubrutynib spełnia przyjęte kryteria leku sierociego i komitet może zaakceptować większą niepewność co do efektywności kosztowej. W rekomendacji NCPE 2022 podjęto decyzję, że zanubrutynib nie powinien być refundowany po zaproponowanej cenie, natomiast w maju 2022 r. po poufnych negocjacjach cenowych wydano pozytywną rekomendację. W rekomendacji PBAC 2022 wskazano na niezaspokojoną potrzebę skutecznego leczenia WM oraz uznano, że poprawiony model ekonomiczny jest wystarczająco wiarygodny do podjęcia decyzji, a terapia jest efektywna kosztowo. W rekomendacji ZN 2022 podkreślono, że zanubrutynib jest rekomendowany, ale tylko wtedy, gdy po udanych negocjacjach cenowych, cena leku nie przekroczy ceny dotychczasowego leczenia lekiem ibrutynib.

Natomiast pozytywną rekomendację NICE 2022 zawężono do pacjentów dorosłych z makroglobulinemią Waldenströma, którzy przeszli co najmniej jedno leczenie, u których można zastosować bendamustynę + rytuksymab. Komitet NICE nie rekomenduje terapii zanubrutynibem dla pacjentów wcześniej nieleczonych, dla których chemioimmunoterapia jest nieodpowiednia, ze względu na wykazany brak opłacalności kosztowej. W rekomendacji ZN 2022 podkreślono, że zanubrutynib powinien zostać objęty refundacją tylko wtedy, gdy cena leku nie przekroczy ceny dotychczasowego leczenia lekiem ibrutynib, ze względu na fakt, że wartość kliniczna tych terapii jest taka sama. Natomiast pozytywną rekomendację CADTH 2022 zawężono do populacji pacjentów dorosłych, u których doszło do nawrotu lub oporności na leczenie makroglobulinemii Waldenströma i którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię oraz spełniają co najmniej 1 kryterium leczenia zgodnie z IWWW, ponadto są to pacjenci w stanie sprawności ≤ 2 w skali ECOG, wcześniej nieleczeni inhibitorem BTKi oraz bez transformacji choroby. W rekomendacji podkreślono także, że leczenie zanubrutynibem należy rozważyć tylko u pacjentów, którzy przerwali leczenie ibrutynibem z powodu nietolerancji, a nie progresji choroby.

Negatywna rekomendacja HAS 2022 uzasadniona została brakiem przewagi zanubrutynibu nad ibrutynibem pod względem bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, brakiem wiarygodnych danych dotyczących PFS i OS oraz niepewnością co do profilu bezpieczeństwa zanubrutynibu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne dla leku Brukinsa (zanubrutynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2022 (Szkocja)		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>SMC rekomenduje zanubrutyn b u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii lub u pacjentów dorosłych, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę, że w badaniu III fazy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między zanubrutynibem, a inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) pierwszej generacji pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową. Przeprowadzone porównanie pośrednie metodą MAIC wykazało IS dłuższe PFS dla terapii zanubrutynibem w porównaniu z DRC oraz BR. Natomiast w porównaniu z ibrutynibem + rytuksymabem nie wykazano IS różnic w PFS. Terapia zanubrutyn bem wiązała się również z IS dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z BR.</p> <p>W rekomendacji podkreślono także, że eksperci kliniczni konsultowani przez SMC uznali, że zanubrutyn b ma podobną skuteczność do ibrutyn bu i potencjalnie lepszy profil działań niepożądanych o charakterze kardiologicznym. Ponadto zwrócono uwagę, że na podstawie dowodów z badań klinicznych (w porównaniu z ibrutynibem) i porównań pośrednich (w porównaniu z (IR) ibrutynibem + rytuksymabem) terapie te mają podobną skuteczność, przez co wydaje się, że porównanie kosztów może być właściwe i zostało uznane za najbardziej odpowiednie dla procesu decyzyjnego.</p> <p>Wskazano również, że zanubrutyn b spełnia kryteria SMC leku sierocego i komitet może zaakceptować większą niepewność co do efektywności kosztowej.</p>
NCPE 2022 (Irlandia)	Zanubrutyn b w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w I linii leczenia u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>NCPE przeprowadziło tzw. rapid HTA (skrócona forma raportu), na podstawie którego stwierdzono, że nie jest konieczne przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznych. Podano informację, że NCPE zaleca, aby zanubrutyn b nie był refundowany po zaproponowanej cenie. W maju 2022 r. wydano pozytywną rekomendację po poufnych negocjacjach cenowych.</p>
PBAC 2021/2022 (Australia)		<p>Rekomendacja negatywna z 2021 r.</p> <p>PBAC nie rekomenduje objęcia refundacją zanubrutynibu dla pacjentów dorosłych z makroglobulinemią Waldenströma (WM). PBAC podkreślił, że nie są aktualnie dostępne refundowane, zarejestrowane terapie dla pacjentów z WM i uznał, że zanubrutynib może zapewnić niektórym pacjentom dodatkową korzyść terapeutyczną. Jednak PBAC nie rekomenduje wnioskowanej terapii ze względu na brak wiarygodnych podstaw do określenia opłacalności kosztowej zanubrutyn bu. Dostarczony model ekonomiczny nie odzwierciedlał oczekiwanych efektów leczenia w postaci poprawy jakości życia i zmniejszenie zapotrzebowania na kolejne terapie, w tym chemioterapię, ale zamiast tego opierało się na dużych korzyściach w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, które nie były poparte danymi klinicznymi i zostały uznane za klinicznie niewiarygodne.</p> <p>Rekomendacja pozytywna z 2022 r.</p> <p>PBAC po raz drugi uznał, że istnieje duża i pilna niezaspokojona potrzeba skutecznego leczenia WM. W kontekście ograniczonych danych klinicznych dotyczących rzadkiej choroby, PBAC uznał, że przedstawiony model ekonomiczny jest wystarczająco wiarygodny, aby podjąć decyzję refundacyjną, a przedstawione w nim wyliczenia wskazują na efektywność kosztową terapii.</p> <p>Jako komparatory wybrano rytuksymab w monoterapii (Rm) w populacji wcześniej nieleczzonej, niekwalifikującej się do chemioimmunoterapii oraz bendamustynę + rytuksymab (BR) w populacji z nawrotem lub opornością. Dodatkowo przedstawiono porównanie z brutynibem pomimo, że nie złożono wcześniej wniosku o objęcie go refundacją.</p> <p>Przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Bucher'a z rytuksymabem rytuksymabem¹⁴ w monoterapii, jednak jego wyniki dotyczą populacji łącznej – oprócz pacjentów wcześniej nieleczonych, także tych z nawrotem lub opornością, w której rytuksymab w monoterapii nie został uznany za odpowiedni komparator. Natomiast w porównaniu z BR przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MAIC.</p> <p>Komitet PBAC uzgodnił wcześniej, że należy ograniczyć stosowanie zanubrutynibu do pacjentów nieleczonych wcześniej BTKi ze względu na brak dowodów, jednakże podkreślono, że właściwe byłoby zezwolenie na leczenie pacjentów, którzy nie tolerują innego BTKi.</p>

¹⁴ W rekomendacji refundacyjnej PBAC 2022 przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Bucher'a zanubrutynibu (kohorta 1 badania Aspen i badanie Trotman 2020) i rytuksymabu (badanie iNOVATE ibrutynib plus rytuksymab vs. placebo plus rytuksymab oraz prospektywne, jednoramienne badanie Dimopoulos 2002) poprzez wspólny komparator ibrutynib/ibrutynib+rytuksymab w populacji ITT, nie analizowano oddzielnie wyników [redacted].

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Zanubrutyn b jest zalecany w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, u osób dorosłych, <u>które przeszły co najmniej 1 leczenie, tylko jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>u pacjentów tych można by było zastosować bendamustynę + rytuksymab</u> oraz firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. <p>W rekomendacji podkreślono, że standardowa terapia w makroglobulinemii Waldenströma jest różna, ale zazwyczaj obejmuje schematy chemioimmunoterapii, takie jak bendamustyna + rytuksymab, lub deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid. Natomiast kiedy nie można zastosować chemioimmunoterapii zwykle proponuje się sam rytuksymab lub chlorambucyl.</p> <p>Dowody pochodzące z porównania pośredniego zanubrutynibu ze standardową terapią wskazują na dłuższe przeżycie oraz lepszą jakość życia, nie opublikowano konkretnych wyników ze względu na ich poufny charakter. Podkreślono natomiast brak długoterminowych dowodów na skuteczność zanubrutyn bu, co powoduje, że nie jest jasne, jak długo żyją osoby przyjmujące zanubrutynib. Komitet NICE zwrócił uwagę na ograniczenia wiążące się z przeprowadzonym porównaniem pośrednim metodą MAIC m.in. różnice w populacji pacjentów włączonych do poszczególnych badań, małą liczebność populacji.</p> <p>W ramach porównania zanubrutyn bu z BR w populacji pacjentów, którzy stosowali wcześniej inne leczenie, oszacowany ICER mieścił się w granicach przyjętego progu opłacalności przez NICE (30 000 £ (162 951 PLN²⁹). NICE rekomenduje zanubrutynib w tej populacji.</p> <p>W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i dla których chemioimmunoterapia jest nieodpowiednia, oszacowania opłacalności kosztowej dla terapii zanubrutynibem wykazały, że oszacowany ICER mieści się powyżej progu opłacalności przyjętego przez NICE. NICE nie rekomenduje terapii zanubrutynibem dla tej grupy pacjentów.</p>
CADTH 2021 (Kanada)		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>CADTH rekomenduje zanubrutynib w leczeniu wyłącznie dorosłych pacjentów, u których doszło do nawrotu lub oporności na leczenie makroglobulinemii Waldenströma i którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię, • spełniają co najmniej 1 kryterium leczenia zgodnie z kryteriami International Workshop on WM (IWWM). <p>oraz dodatkowe kryteria tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci muszą uzyskać wynik ≤ 2 w skali ECOG, • u pacjentów nie może występować wcześniejsza ekspozycja na inh bitor BTKi oraz transformacja choroby. <p>Podkreślono, że istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba zwiększenia liczby opcji leczenia WM, zwłaszcza w przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie WM, dla których nie ma obecnie jasnego standardu leczenia, a leczenie uzupełniające z zastosowaniem chemioimmunoterapii ma ograniczoną skuteczność.</p> <p>Dane z badań sugerują brak różnicy między zanubrutyn b, a ibrutynibem w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) i podobnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE), chociaż obserwowano różne profile bezpieczeństwa. Terapia zanubrutyn b wiązała się z mniejszą częstością występowania migotania przedsionków (2,0% w porównaniu z 14,3%) i poważnych krwawień (5,9% w porównaniu z 9,2%) w porównaniu do brutynibu,</p> <p>Wnioskodawca przedstawił także porównanie pośrednie przeprowadzone metodą MAIC zanubrutyn bu z komparatorami (tj. BR (bendamustyna + rytuksymab) uznany za komparator w populacji pacjentów z nawrotem lub opornością, DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) – uznany za komparator w populacji wcześniej nieleczonych). Zwrócono uwagę na istotne ograniczenia tego porównania i brak możliwości wyciągnięcia wniosków dotyczących porównawczej skuteczności w odniesieniu do HRQoL i bezpieczeństwa. Ponadto nie zidentyfikowano żadnych badań pozwalających na porównanie z BR w populacji wcześniej nieleczonych oraz badań dotyczących populacji wcześniej nieleczonych, w której chemioimmunoterapia została uznana za niewłaściwą i dlatego nie przedstawiono wyników porównania pośredniego w tym zakresie.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych, z którymi konsultował się CADTH nie ma dowodów opartych na badaniach klinicznych, które mogłyby sugerować, że pacjenci, u których nastąpiła progresja po terapii inhibitorem BTK, odniosą korzyść z leczenia innym inhibitorem BTK. Dlatego też, jeśli pacjent nie zareagował na ibrutynib, nie powinien kwalifikować się do terapii zanubrutyn bu. <u>Leczenie zanubrutynibem należy rozważyć tylko u pacjentów, którzy przegrali leczenie brutyn b z powodu nietolerancji, a nie progresji choroby.</u></p>
ZN 2022 (Holandia)		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Komitet zaleca włączenie zanubrutynibu do pakietu podstawowego, ale tylko wtedy, gdy po udanych negocjacjach cenowych, cena leku nie przekroczy ceny dotychczasowego leczenia lekiem ibrutynib.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Ponieważ wartość brutyn bu, który jest już refundowany, jest taka sama i nie ma żadnego uzasadnienia, że jeden lek jest lepszy od drugiego, doradza się uwzględnienie w negocjacjach cenę netto i oczekiwane wygaśnięcie patentu na ibrutynib (w grudniu 2026 roku). Komitet Doradczy ds. Leków ogólnie doradza, że cena leczenia powinna być niższa, gdy dostępnych jest więcej leków, w tym samym wskazaniu.
HAS 2022 (Francja)		Rekomendacja negatywna HAS nie rekomenduje finansowania zanubrutyn bu. Decyzja poparta jest brakiem przewagi zanubrutynibu w porównaniu do ibrutynibu pod względem bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (pierwszorzędowy punkt końcowy), brakiem wiarygodnych danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) oraz niepewnością co do profilu bezpieczeństwa zanubrutyn bu - stosunek skuteczności do działań niepożądanych zanubrutyn bu nie został odpowiednio ustalony.
G-BA 2022 (Niemcy)		W rekomendacji wskazano na brak dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania terapii zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu i terapii skojarzonej z wykorzystaniem ibrutynibu + rytuksymabu. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii, głównie z powodu złego stanu ogólnego, odpowiednią alternatywną opcją terapii jest monoterapia ibrutynibem lub rytuksymabem. Podczas wyboru odpowiedniej terapii ważne jest indywidualne podejście do każdego pacjenta, należy wziąć po uwagę jego stan ogólny, wcześniej zastosowane terapie oraz czas trwania remisji po terapii początkowej. Wśród terapii uznanych za odpowiednie opcje terapii, u pacjentów w I i II linii leczenia wymieniono: <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab, • bortezomib + deksametazon + rytuksymab, • rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon, • ibrutynib, • ibrutynib + rytuksymab, • bortezomib + rytuksymab i rytuksymab w monoterapii. Jednak ze względu na brak rejestracji w omawianym wskazaniu terapii tj. bendamustyna + rytuksymab, bortezomib + deksametazon + rytuksymab, rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon, bortezomib + rytuksymab i rytuksymab w monoterapii nie porównywano ich kosztów do terapii zanubrutynibem. Wskazano na brak dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania terapii zanubrutynibem w porównaniu do brutyn bu i terapii skojarzonej z wykorzystaniem ibrutynibu + rytuksymabu ze względu na niepewność oraz niekompletność przedstawionych danych z badania ASPEN w materiałach dostarczonych przez wnioskodawcę. Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia oszacowano na 450 – 1 050 rocznie, a roczne koszty terapii zanubrutynibem na pacjenta jako 75 317,26 € (352 642,94 PLN ¹⁵).
AWMSG 2022 (Walia)		Wykluczono z oceny ze względu na ocenę prowadzoną w NICE.

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, BR – bendamustyna + rytuksymab, BTKi – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, DCR – deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, ECOG – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem, ICER – Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów, IS – istotność statystyczna, IR – ibrutynib + rytuksymab, MAIC – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching adjusted indirect comparison), NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, OS – przeżycie całkowite, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PFS – przeżycie wolne od progresji, Rm – rytuksymab w monoterapii, SMC – Scottish Medicines Consortium, WM – macroglobulinemia Waldenströma, ZN – Zorginstituut Nederland

¹⁵ Zgodnie z kursem euro na dzień 12.12.2022 (1€ = 4,6821 PLN, 1 GBP = 5,4317 PLN)

<https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.10.2022 r., znak PLR.4500.1699.2022.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 25.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Brukinsa (zanubrutynib) kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Brukinsa obrał schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) i schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) oraz jako komparator dodatkowy ibrutynib, [REDACTED]

Według eksperta prof. Jana Walewskiego najczęściej stosowaną formą leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do wnioskowanego programu lekowego jest obserwacja (40%), schemat bendamustyna + rytuksymab (30%), schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon (15%), schemat kładrybina + rytuksymab (15%) oraz plazmafereza (b/d). Ekspert nie sprecyzował, która ze wskazanych terapii dotyczy [REDACTED].

Wybór jako komparatorów schematów BR i DCR należących do grupy chemioimmunoterapeutyków budzi wątpliwości w świetle kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (tj. [REDACTED]).

[REDACTED] Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów populacji docelowej schematy BR i DCR nie mogą stanowić komparatora dla populacji chorych [REDACTED], stąd ich wybór dla tej populacji pacjentów należy uznać za niezasadny.

Ponadto zgodnie z Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2021 r. produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib), znalazł się na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) na dzień 1 stycznia 2021 r. Z uwagi na powyższe, nowo zdiagnozowani pacjenci nie mają możliwości uzyskania refundacji terapii ibrutynibem. Ponadto należy zwrócić uwagę na kryterium wykluczenia pacjentów z badań ASPEN oraz Trotman 2020 uwzględnionych w AKL, dotyczące braku możliwości wcześniejszego przyjmowania innych inhibitorów BTK. Ponadto w opinii [REDACTED] biorącego udział w spotkaniu AOTMiT z wnioskodawcą, u pacjentów stosujących uprzednio ibrutynib, którzy przestają odpowiadać na leczenie, ponowne leczenie inhibitorem BTK np.: zanubrutynibem jest nieuzasadnione (zmiana ta nastąpić może jedynie w przypadku udowodnionej toksyczności uniemożliwiającej kontynuację terapii). Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji ibrutynib ma w chwili obecnej dyskusyjne i niewielkie znaczenie w kontekście niniejszej AWA i procedowanego wniosku refundacyjnego. W opinii wnioskodawcy [REDACTED] został umieszczony na wykazie negatywnym leków niemogących być rozliczanych w ramach RDTL wyłącznie z powodów formalnych [REDACTED] „Klinicznie” Prezes AOTMiT zarekomendował finansowanie

tego leku w tym wskazaniu (...) ma wydaną pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (...) w krajach europejskich ibrutynib jest najczęściej stosowanym preparatem podawanym w II linii leczenia, w związku z czym w złożonych analizach Imbruvica stanowi komparator dodatkowy. Agencja przyjmuje wyjaśnienia wnioskodawcy, niemniej należy podkreślić, iż w praktyce terapia tym lekiem nie będzie rozpoczynana u nowych pacjentów.

Według wytycznych PGSz 2022/2023 i MSAG 2022 w pierwszej linii leczenia,

zaleca się rytuksymab w monoterapii. Ponadto,

Należy też zwrócić uwagę na rekomendację refundacyjną

PBAC 2022, w której jako komparator dla

wskazano także rytuksymab w monoterapii

powinien zostać uwzględniony rytuksymab. Kwestia uwzględnienia jako komparatora rytuksymabu w monoterapii oraz schematów opartych na bortezomibie została podniesiona w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych (OT.4231.60.2022.OG.2). Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, iż: *w populacji pacjentów, k a terapia inhibitorami BTK nie jest dostępna, możliwe opcje leczenia obejmują monoterapię rytuksymabem (...). Schemat ten nie jest jednak powszechnie stosowany (...) monoterapia rytuksymabem związana jest z ryzykiem wystąpienia tzw. IgM flare - zwiększenia stężenia IgM i wzrostu lepkości surowicy (...)* np. CVP, benda w monoterapii czy bortezomib z dexametazonem - to w przypadku przeciwwskazań lub nadwrażliwości na rituximab. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że zarówno rytuksymab, jak i schematy BR i DRC są stosowane off-label w omawianym wskazaniu.

Należy zauważyć, iż w ramach analizy klinicznej i analizy ekonomicznej uwzględniono ibrutynib jako komparator dodatkowy, natomiast w analizie wpływ na budżet został on pominięty. Wprawdzie świadczy to o pewnej niespójności analiz, ale brak uwzględnienia ibrutynibu w AWB jest w pełni zasadny ze względu na brak możliwości przejścia jego udziałów w rynku przez wnioskowaną technologię

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM):

- po co najmniej jednej linii leczenia oraz
- którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii

w porównaniu z ibrutynibem, schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC).

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Brukinsa obrał schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) i schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) oraz jako komparator dodatkowy ibrutynib,

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie RCT III fazy Aspen, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zanubrutynibu z ibrutynibem, w dwóch kohortach pacjentów, oraz jedno otwarte, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy Trotman 2020, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących zanubrutynib z BR i DRC, jak i pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ramienia zanubrutynibu z badań Aspen i Trotman 2020 oraz dla schematów BR i DRC odpowiednio z 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011) oraz jednoramiennego badania II fazy Dimopoulos 2007 i retrospektywnego badania obserwacyjnego Paludo 2017. Dodatkowo przedstawiono porównanie wyników badań po korekcje o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno badanie schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC – Dimopoulos 2007.

Porównanie pośrednie MAIC wykazało, iż leczenie zanubrutynibem było związane

Zestawienie

wyników dotyczących skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR również wskazało na nominalną przewagę zanubrutynibu m.in. w zakresie odsetka PFS po 24 miesiącach obserwacji, który w grupie z zanubrutynibem wyniósł 80,5% w porównaniu do 66% w grupie BR, natomiast zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem DRC wskazało na przewagę zanubrutynibu w zakresie m.in. odsetka PFS w ciągu 24 miesięcy, który w grupie stosującej zanubrutynib wyniósł 80,5% w porównaniu do 53% i 67% w grupach DRC oraz OS w ciągu 24 miesięcy, który w grupie z zanubrutynibem wyniósł 94,1% vs. 81% dla DRC. Również odsetki pacjentów z ORR oraz z CR/VGPR w badaniach dla zanubrutynibu były wyższe niż w badaniach dla BR i DRC.

W przypadku porównania zanubrutynibu z ibrutynibem (dane dla kohorty 1 z badania Aspen)

W ocenie szansy wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej) p

W ciągu

. W przypadku pacjentów ze znaczną odpowiedzią na leczenie odsetek wolny od zdarzeń . Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby był porównywalny między obiema grupami

Odnotowano łącznie 6 (5,9%) zgonów w grupie stosującej zanubrutynib oraz 8 (8,1%) zgonów w grupie leczonej ibrutynibem. Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,7 miesiąca w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 16,6 miesięcy w grupie stosującej ibrutynib po 44,1 mies. obserwacji (mediana).

W badaniu Aspen oceniano także jakość życia za pomocą kwestionariuszy EQ-5D oraz QLQ-C30

W przypadku kohorty 2 z badania Aspen

W badaniu jednoramiennym Trotman 2020 mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy dla pacjentów z nawracającą/oporną makroglobulinemią Waldenströma i 23,5 miesiąca dla chorych z wcześniej nieleczoną makroglobulinemią Waldenströma. CR, VGPR, PR, MR osiągnęło odpowiednio 1,4%, 43,8%, 37,0% i 13,7% pacjentów. Odsetek CR lub VGPR, MRR, ORR wynosił odpowiednio 45,2%, 82,2% i 95,9%. Chorobę stabilną odnotowano u 4,1% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano choroby postępującej. W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych (TN), jak i u pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie WM. W ciągu 24 mies. odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby wyniósł 80,5% a oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 94,1%. Odnotowano łącznie 4 (5,5%) zgony w grupie pacjentów z R/R WM.

Analiza bezpieczeństwa

Stosowanie zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR (porównanie pośrednie MAIC) wiązało się z

. Z kolei porównanie pośrednie (MAIC) zanubrutynibu ze schematem DRC wykazało

Zestawienie wyników z badań dla zanubrutynibu i schematów BR i DRC wykazało, że częściej w badaniach dot. zanubrutynibu vs BR występują biegunki, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka, ból głowy, małopłytkowość ≥ 3 . stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu a rzadziej: małopłytkowość, neutropenia (w tym neutropenia ≥ 3 . stopnia) i zapalenie płuc ≥ 3 . stopnia. Z podobną częstością w badaniach dot. zanubrutynibu i BR wystąpiły nudności, gorączka (w tym ≥ 3 . stopnia), ból głowy ≥ 3 . stopnia. Z kolei w porównaniu z DRC częściej w badaniach dla zanubrutynibu wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i prowadzące do zgonu a rzadziej neutropenia dowolnego stopnia i małopłytkowość. Z podobną częstością w badaniach dot. zanubrutynibu i DRC wystąpiły neutropenia ≥ 3 . stopnia, ból głowy (w tym ≥ 3 . stopnia) i małopłytkowość ≥ 3 . stopnia.

Długoterminowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla kohorty 1 badania Aspen () wskazały, że . Wśród ocenianych w badaniu zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania

W kohorcie 2 badania Aspen, w ramach długoterminowej oceny skuteczności, 10 (35,7%) pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem. W ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 50% pacjentów. Sześciu (21%) pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Łącznie odnotowano trzy zgony, które przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym. Zgony wynikały z niewydolności serca, zakażenia COVID-19 oraz transformacji chłoniaka.

Z kolei w badaniu Trotman 2020 w okresie obserwacji (mediana) wynoszącym 36 mies. najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych (52%), stłuczenia (33%), kaszel (22%), neutropenia (18%), biegunka (20%), wysypka (22%), zakażenie dróg moczowych (20%), a wśród zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania wśród najczęściej raportowanych AE występowały zakażenia (91%) oraz krwotoki (62%), a także nadciśnienie (16%), neutropenia (18%), drugie pierwotne nowotwory złośliwe (25%), nowotwory skóry (17%) oraz anemia (14%). U 49% pacjentów raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, wśród najczęściej występujących były zakażenia, drugie pierwotne nowotwory złośliwe i neutropenia ≥ 3 . stopnia, występujące u odpowiednio 27%, 13% i 16% pacjentów. Pięciu pacjentów (6,5%) zmarło w wyniku odnotowanych zdarzeń niepożądanych.

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma ograniczeniami. Najważniejsza kwestia poruszona wyżej wiąże się z nieuwzględnieniem jako komparatora dla zanubrutynibu rytuksymabu w populacji . Należy jednak zauważyć, że w wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji dodatkowego wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących zanubrutynib z rytuksymabem we populacji. Z tego względu kolejne ograniczenie dotyczy braku możliwości zanalizowania i , a także nieuwzględnienie , komparatora stanowiącego aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Również na podstawie dowodów odnalezionych przez wnioskodawcę nie można zanalizować skuteczności i bezpieczeństwa terapii , którą otrzymują pacjenci. Należy też zauważyć, że badania dla BR i DRC w większości obejmowały pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma, a . Również populacja pacjentów w badaniach dla zanubrutynibu w większości obejmuje pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie WM (odpowiednio 82% i 69% pacjentów), . Analiza została oparta na badaniu otwartym Aspen i nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z BR i DRC, natomiast wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla BR i DRC przedstawiono w oparciu o jednoramienne prospektywne badanie kliniczne II fazy oraz 4 retrospektywne badania obserwacyjne (nie odnaleziono badań z wyższego poziomu wiarygodności, w tym z grupą kontrolną). Ze względu na istotne różnice w zakresie metodologii i charakterystyce populacji badań zanubrutynibu, BR i DRC w analizie przedstawiono dodatkowo porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC), które również posiada pewne ograniczenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności dla porównań: zanubrutynib vs BR, DRC oraz ibrutynib (komparator dodatkowy) w populacji wnioskowanej ogółem. Należy podkreślić, że w populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej nie

przedstawiono porównania z właściwym komparatorem. W opinii analityków Agencji zgodnie z wytycznymi PGSz 2022/2022 właściwym, refundowanym komparatorem we wskazanej powyżej populacji jest rytuksymab w monoterapii. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że terapia ta stosowana jest off-label w omawianym wskazaniu. Brak jest ponadto danych dot. jego dawkowania oraz czasu trwania terapii, w związku z tym analitycy Agencji nie mieli możliwości przedstawienia zestawienia kosztów wnioskowanej terapii z terapią rytuksymabem w monoterapii.

Oszacowania wnioskodawcy w wariantach podstawowych analizy wykazały, że zastosowanie leku Brukinsa w miejsce schematu BR oraz DRC

W ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem w analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił koszt za mg ibrutynibu na podstawie Obwieszczenia MZ. Analitycy Agencji przy wykorzystaniu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę przeprowadzili oszacowania uwzględniające koszt za mg leku Imbruvica na podstawie z publicznie dostępnymi danymi przetargowymi dla leku Imbruvica.

Terapia zanubrutynibem

progu opłacalności.

Zgodnie z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości w porównaniu z BR oraz DRC największy wpływ ICUR miało przyjęcie krótszego 10-letniego horyzontu czasowego analizy (). Natomiast w ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem przy uwzględnieniu przez analityków Agencji realnej ceny ibrutynibu na podstawie deterministyczna analiza wrażliwości oparta na modelu wnioskodawcy wykazała dla wariantu przyjmującego brak różnic w przebiegach rozkładów OS/PFS/TTD po okresie obserwacji z badania ASPEN (30 miesięcy).

Ze względu na błędne oszacowania wnioskodawcy progowych cen zbytu netto w ramach porównania zanubrutynibu z BR i DRC, analitycy Agencji dokonali oszacowań własnych z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy oraz z uwzględnieniem doustnego podania deksametazonu. Ponadto przedstawiono również oszacowania progowej ceny zbytu netto w ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem uwzględniając jego realną cenę . Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami m.in. dot. one porównania z dodatkowym, aktualnie niedostępnym dla nowych pacjentów komparatorem, w ramach analizy ekonomicznej wykorzystano dane dot. PFS i OS charakteryzujące się niedojrzałością, nie przyjęto także realnej ceny ibrutynibu w ramach analizy podstawowej oraz obrano błędny komparator

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Brukinsa w ramach programu lekowego, nastąpi wydatków płatnika publicznego w 1. roku refundacji i w 2. roku refundacji w wariantcie i o w 1. roku refundacji i w 2. roku refundacji

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie nieprawidłowego komparatora tj. schematów BR i DRC. Ponadto z uwagi na fakt, iż większość założeń analizy wpływu na budżet opiera się o założenia analizy ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr. hab. n. med. Jan Walewski – Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie nie zgłosił uwag do treści proponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2022, PBAC 2022, NCPE 2022, ZN 2022) dot. leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w I linii leczenia u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii. Ponadto odnaleziono dwie pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjne NICE 2022, CADTH 2021, które zawężono m.in. do pacjentów dorosłych z makroglobulinemią Waldenströma, którzy przeszli co najmniej jedno leczenie. Odnaleziono również jedną negatywną rekomendację refundacyjną (HAS 2022) oraz rekomendację G-BA 2022, w której wskazano na brak dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania terapii zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu i terapii skojarzonej z wykorzystaniem ibrutynibu + rytuksymabu.

Rekomendacje NICE 2022 zawężono do pacjentów dorosłych z makroglobulinemią Waldenströma, którzy przeszli co najmniej jedno leczenie i można u nich zastosować bendamustynę + rytuksymab. Podobne zawężenie zastosowano również w rekomendacji CADTH 2022 i dotyczyło ono pacjentów dorosłych, u których doszło do nawrotu lub oporności na leczenie makroglobulinemii Waldenströma i którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię oraz spełniają co najmniej 1 kryterium leczenia zgodnie z IWWM, ponadto są to pacjenci w stanie sprawności ≤ 2 w skali ECOG, wcześniej nieleczeni inhibitorem BTKi oraz bez transformacji choroby. W rekomendacji CADTH 2022 podkreślono również, że leczenie zanubrutynibem można rozważyć u pacjentów, którzy przegrali leczenie ibrutynibem z powodu nietolerancji, a nie progresji choroby. Natomiast w rekomendacji ZN 2022 podkreślono, że zanubrutynib powinien zostać objęty refundacją tylko wtedy, gdy cena leku nie przekroczy kosztów dotychczasowego leczenia lekiem ibrutynib, ze względu na fakt, że wartość kliniczna tych terapii jest taka sama.

Negatywna rekomendacja HAS 2022 uzasadniona została brakiem przewagi zanubrutynibu nad ibrutynibem pod względem bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, brakiem wiarygodnych danych dotyczących PFS i OS oraz niepewnością co do profilu bezpieczeństwa zanubrutynibu.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Niezgodności analiz, które w toku prac nie zostały uzupełnione		
<p>1. „Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jako komparatory wnioskodawca wskazał lek Imbruvica (brutynib) oraz schematy BR (bendamustyna, rytuksymab) i DCR (deksametazon, cyklofosfamid, rytuksymab). Należy jednak podkreślić, iż w wytycznych klinicznych (m.in. BSH 2022, NCCN 2022, PGSz 2022) we wnioskowanym wskazaniu wskazuje się dodatkowo na zastosowanie takich schematów jak: BCR (bortezomib, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz BDR (bortezomib, deksametazon, rytuksymab), jak również R-Bor (rytuksymab, bortezomib) oraz rytuksymab w monoterapii. Wymienione wyżej schematy są refundowane we wnioskowanym wskazaniu i z tego względu powinny zostać uwzględnione jako komparatory.</p> <p>Dodatkowo należy zaznaczyć, że zgodnie z Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2021 r. produkt leczniczy Imbruvica, znalazł się na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych na dzień 1 stycznia 2021 r. Z uwagi na powyższe nowo zdiagnozowani pacjenci nie mają możliwości uzyskania refundacji terapii lekiem Imbruvica i z tego względu lek Imbruvica powinien być traktowany jedynie jako komparator dodatkowy.</p> <p>Ponadto należy wskazać, iż część populacji docelowej stanowią pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia chemioterapią. Biorąc pod uwagę aktualnie refundowane technologie lekowe oraz brak możliwości zastosowania od 2021 r. ibrutynibu w ramach RDTL w tym wskazaniu, można zakładać, że otrzymują oni jedynie leczenie paliatywne. Z uwagi na powyższe jako komparator dla technologii wnioskowanej stosowanej w tej grupie pacjentów należałoby uwzględnić również najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. best supportive care).”</p>	NIE	Uzasadniono w zakresie terapii paliatywnej. Wybrano nieprawidłowy komparator [redacted].
<p>2. (...) przyjęta przez wnioskodawcę [redacted] może nie odzwierciedlać rzeczywistej ceny leku ponoszonej przez płatnika. (...) W związku z powyższym analizę należy przeprowadzić również przy uwzględnieniu cen uzyskanych w prowadzonych przetargach.”</p>	?	W piśmie z odpowiedzią na wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem „efektywnego kosztu ibrutynibu” nie podano jednak informacji o jego źródle oraz wysokości.
<p>3. Pomimo iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Imbruvica nie jest obecnie refundowany dla nowo zdiagnozowanych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu i stanowi jedynie komparator dodatkowy dla wnioskowanej technologii, a także ze względu na brak porównań bezpośrednich z pozostałymi komparatorami w AKL, w ramach analizy ekonomicznej należy przedstawić stosowne oszacowania, wynikające z zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”</p>	NIE	Wnioskodawca deklaruje, że [redacted] Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz.5.2.2 AWA.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Dimopoulos 2007** Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3344-9.
- Dimopoulos 2020** Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Lee HP et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv* 2020;4(23):6009-18
- Paludo 2017** Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2017;179(1):98-105
- Paludo 2018** Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1417-25
- Tam 2018** Tam C, LeBlond V, Novotny W et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Future Oncol* 2018;14(22):2229–37
- Tam 2020** Tam CS, Opat S, D'Sa S et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020;29;136(18):2038-50.
- Tam 2022** Tam CSL, Garcia-Sanz R, Opat S et al. ASPEN: Long-term follow-up results of a phase 3 randomized trial of zanubrutinib (ZANU) versus ibrutinib (IBR) in patients with Waldenström macroglobulinemia (WM). *Hematologic Malignancies—Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia*. Meeting Abstract 2022.
- Tedeschi 2015** Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2637-42
- Treon 2011** Treon SP, Hanzis C, Tripsas C et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2011;11(1):133-5
- Trotman 2020** Trotman J, Opat S, Gottlieb D et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood* 2020;136(18):2027-37

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2022** Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, D'Sa S, Auer R, McCarthy H, Krishna R, Miles O, Kyriakou C, Owen R. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022 Jan 12.
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation. Zanubrutinib (Brukina). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0248%20Brukina%20E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final-meta.pdf> [dostęp: 16.12.2022]
- DGHO 2022** Buske C, Heim D, Herold M et al. Morbus Waldenström (Lymphoplasmocytisches Lymphom). DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmocytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html> [dostęp: 16.12.2022]
- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemo-Immuntherapie ungeeignet) oder nach mind. 1 Vortherapie). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/772/> [dostęp: 16.12.2022]
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. BRUKINSA (zanubrutinib) - Macroglobulinémie de Waldenström. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 12 avr. 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330884/fr/brukinsa-zanubrutinib-macroglobulinemie-de-waldenstrom [dostęp: 16.12.2022]
- IWMF 2021** International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation. Overview of Treatments for Waldenström Macroglobulinemia. <https://iwmf.com/overview-of-treatments-for-waldenstrom-macroglobulinemia/> [dostęp: 16.12.2022]

MSAG 2022	Talaulikar D, Joshua D, Ho PJ et al. Consensus clinical practice guidelines for the treatment of patients with Waldenström Macroglobulinaemia. MSAG Guide-lines. https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/06/MSAG-walden-strom-guidelines-jun22.pdf [dostęp: 15.12.2022]
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Walden-ström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2023 — July 6, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf [dostęp: 15.12.2022]
NCPE 2022	Zanubrutinib (Brukinsa®). HTA ID: 21044, https://www.ncpe.ie/drugs/zanubrutinib-brukinsa-hta-id-21044/ [dostęp: 15.12.2022]
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. Technology appraisal guidance [TA833]. Published: 19 October 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta833/re-sources/zanubrutinib-for-treating-waldenstroms-macroglobulinaemia-pdf-82613429607877 [dostęp: 15.12.2022]
PBAC 2022	Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting, ZANUBRUTINIB, Capsule 80 mg, Brukinsa®, BeiGene Aus Pty Ltd
PGSz 2022/2023	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2022/23 - dostępne on-line, https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskracji-plazmocytoowych-na-rok-2022-23-dostepne-on-line [dostęp: 22.12.2022]
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium. Medicines advice/zanubrutynib (Brukinsa). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-bru-kinsa-resub-smc2528/ [dostęp: 15.12.2022]
ZN 2022	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel zanubrutinib (Bru-kinsa®) voor de behandeling van de ziekte van Waldenström

Pozostałe publikacje

	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Brukinsa
ChPL Brukinsa	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf			
TLI Brukinsa 2022	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, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 2/2022			
PTOK 2020	Ewa Lech-Marańda – Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytoowy, Wytczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego 2020			
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.			

