

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.60.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Brukina (zanubrutynib) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikty interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Dominik Golicki

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Brukina (zanubrutynib) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)” .....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
Nr: OT.4231.60.2022.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.), tj.:
  - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

HealthQuest Sp. z o.o. (wykonawca raportów HTA) – partner w firmie; udziałowiec; współautor raportu HTA ocenianego przez AOTMiT (OT.4231.60.2022)

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

**Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).**

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Str. 24, 65, 70, 81	<p>W analizie weryfikacyjnej odniesiono się do braku porównania z właściwym komparatorem w populacji pacjentów, [REDACTED]</p> <p>Faktycznie w wytycznych klinicznych w populacji pacjentów, [REDACTED], a terapia inhibitorami BTK nie jest dostępna, możliwe opcje leczenia obejmują monoterapię rytuksymabem (PGSz 2021). W rzeczywistości jednak rytuksymab w monoterapii nie jest powszechnie [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Wytyczne kliniczne DGHO 2022 wskazują także, że odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi wówczas 20% - 50%, a mediana czasu wolnego od progresji (PFS) jest znacznie krótsza w porównaniu do immunochemioterapii. Dodatkowo monoterapia rytuksymabem związana jest z ryzykiem wystąpienia tzw. IgM flare - zwiększenia stężenia IgM i wzrostu lepkości surowicy (DGHO 2022, BSH 2022). Zjawisko IgM flare może wystąpić u 50% pacjentów z WM, którzy otrzymują rytuksymab w monoterapii (MSAG 2022, IWWM 2020).</p> <p>Zgodnie z opinią Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego w makroglobulinemii Waldenströma, jak w każdym indolentnym chłoniaku, zwykle zachowana jest pewna chemiowrażliwość. A jeśli tej chemiowrażliwości pacjent nie wykazuje, to staje się on tym bardziej kandydatem do leczenia BTKi. Ponadto chorzy, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii mogą kwalifikować się do samej chemioterapii np. CVP, bendamustyna w monoterapii czy bortezomib z deksametazonem - to w przypadku przeciwwskazań lub nadwrażliwości na rytuksymab. Więc niekoniecznie musi to być postępowanie paliatywne. A jeśli już rzeczywiście pacjent nie kwalifikuje się do żadnego leczenia wówczas najprawdopodobniej również nie powinien być leczony BTKi czyli samo leczenie paliacyjne nie powinno być uznane za komparator dla zanubrutynibu.</p> <p>Przytaczany w AWA Prof. Walewski wskazuje na najczęściej stosowane leczenie wśród pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do proponowanego programu lekowego i nie wymienia stosowania rytuksymabu w monoterapii, nie precyzuje również specyficznego leczenia wśród [REDACTED], co może sugerować, że dotyczy to znikomego odsetka pacjentów stanowiących populację docelową dla wnioskowanego wskazania.</p> <p>Wreszcie sami Analitycy Agencji przyznają, że nie udało im się odnaleźć danych o dawkowaniu i czasie stosowania rytuksymabu w</p>

	<p>monoterapii w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, stąd też odstąpili od własnych obliczeń dla takiego wyboru komparatora.</p> <p>Wobec powyższych wydaje się zasadne nie uwzględnienie rytuksymabu w monoterapii jako komparatora w przedłożonych analizach HTA.</p>
Str. 24	<p>W analizie weryfikacyjnej ekspert kliniczny wskazuje na najczęściej stosowane formy leczenia WM u pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do wnioskowanego PL. Wśród nich wymienia obserwację (40%).</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, populację docelową będą stanowić chorzy, którzy mają wskazania do zastosowania leczenia zgodnie z zaleceniami IWWM, a zatem kryteria te nie obejmowałyby pacjentów kwalifikujących się do obserwacji.</p> <p>Stąd należałoby najpewniej przeliczyć wspomniane odsetki udziału poszczególnych form leczenia następująco: schemat bendamustyna + rytuksymab (50%), schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon (25%), schemat kladrybina + rytuksymab (25%) oraz plazmafereza (b/d).</p> <p>Opinia eksperta klinicznego podziela zatem uzasadnienie Wnioskodawcy odnośnie najczęściej stosowanych schematów leczenia jakimi są bendamustyna + rytuksymab oraz cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 70	<p>W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant innego sposobu modelowania przebiegu krzywych OS i PFS w porównaniu z ibrutynibem zakładając, że po czasie obserwacji z badania ASPEN (30 miesięcy) przyjęte zostałyby założenie o braku różnic w przebiegach krzywych (HR = 1).</p> <p>Rzeczywiście model ekonomiczny jest wrażliwy na zmianę tego parametru, niemniej jednak należy rozważyć zasadność jego przyjęcia. W rezultacie jego zastosowania i jednocześnie długim horyzoncie analizy (przy założeniu że WM jest chorobą przewlekłą) wykazana skuteczność kliniczna z badania ASPEN wskazująca na</p>

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy 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.)

	<p>korzyść zanubrutynibu względem ibrutynibu jest niemal całkowicie zniwelowana (potwierdza to obserwacja przebiegu krzywych OS i PFS). Mimo iż oba leki (zanubrutynib i ibrutynib) należą do tej samej klasy i wg opinii ekspertów klinicznych można spodziewać się ich podobnej skuteczności, to jednak wyniki badania ASPEN bezpośrednio porównującego oba z nich wskazują na tendencję na korzyść zanubrutynibu względem ibrutynibu. Założenie zatem scenariusza o braku różnic między lekami (HR=1) niemal całkowicie pomija wpływ wyników z badania klinicznego na końcowy wynik efektywności kosztowej.</p>
Str. 64, 71	<p>Rzeczywiście w obliczeniach pojawił się błąd w oszacowaniu ceny progowej. Wynikał z błędnego przeklejenia jednego z wariantów kosztu leku i w konsekwencji doprowadził do błędnego oszacowania parametrów zależności liniowej wyników ICUR od kosztów. Jeśli chodzi natomiast o koszt deksametazonu, to faktycznie nie powinien zostać w nim uwzględniony koszt podania dożylnego. Zmiana tych parametrów, zgodnie z obliczeniami Analityków Agencji, nie wpływa znacząco na zmianę końcowych wyników efektywności kosztowej i tym bardziej nie zmienia wniosku o porównaniu efektywności kosztowej zanubrutynibu względem schematu DCR.</p>
Str. 71	<p>W ramach odpowiedzi na wymagania minimalne zamieszczono wyniki porównania zanubrutynibu z ibrutynibem zakładając jego cenę „efektywną”. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

## Referencje:

- 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 macroglobulinaemia-A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022 Jan 12.
- DGHO 2022** Buske C, Heim D, Herold M et al. Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom). DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html#ID0EEBAE> [dostęp: 29.11.2022]
- IQVIA 2022** IQVIA. Oncology Dynamics. CLL & NHL report. EU4 + UK. Prepared for Beigene – November 2022.
- IWWM 2020** Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. Lancet Haematol. 2020 Nov;7(11):e827-e837.
- MSAG 2022** Talaulikar D, Joshua D, Ho PJ et al. Consensus clinical practice guidelines for the treatment of patients with WaldenströmMacroglobulinaemia. MSAG Guidelines. <https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/06/MSAG-waldenstrom-guidelines-jun22.pdf> [dostęp: 24.11.2022]
- PGSz 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> [dostęp: 30.11.2022]
- The Rory Morrison Registry Report 2021** The Rory Morrison Registry. Second UK Waldenström's Macroglobulinaemia Registry Report 2021. <https://wmuk.org.uk/wp-content/uploads/2021/11/Rory-Morrison-Report-2021-2-11-21-Final-Version.pdf> [dostęp: 29.11.2022]