



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Brukinsa (zanubrutynib)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.37.2024

Data ukończenia: 7.08.2024 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 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 2022r., 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IRC	niezależna komisja centralna (ang. independent central review)
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LY	lata życia (ang. life years)
MAIC	porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MALT	pozawęzłowy chłoniak tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (ang. mucosa-associated lymphoid tissue)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MID	minimalnie istotna różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia

MZL	chłoniak strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma)
N/O	nie osiągnięto
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak nieziarniczy (ang. non-Hodking lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMZL	węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. nodal marginal zone lymphoma)
NOS	bliżej nieokreślony (ang. not otherwise specified)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEER	baza Surveillance, Epidemiology, and End Results
SMZL	śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. splenic marginal zone lymphoma)
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
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
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.

Spis treści

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	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.3.1. Zapadalność wg KRN	14
3.3.2. Liczebność populacji wg danych NFZ	14
3.3.3. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla zanubrutynibu	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zanubrutynibu	29
4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC)	30
4.2.1.4. Wyniki zestawienia jakościowego	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2. Wyniki analizy progowej	38
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	40
5.3.3. Ocena walidacji.....	40
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	40
6. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	41
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	41
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	44
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	44
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	45
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	46
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	47
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	49
10. Kluczowe informacje i wnioski	50
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	55
12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	56
13. Źródła	57
14. Załączniki	60
14.1. Zestawienie proponowanych zmian przez MZ w zakresie monitorowania leczenia w PL B.12.FM ...	60
14.2. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu	62

1. Informacje o wniosku

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

03.06.2024 r.
PLR.4500.918.2024.16.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Brukinsa (zanubrutynib), 120 kapsulek twardych, 80 mg, GTIN 08720598340112

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:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

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.
ul. rondo Ignacego Daszyńskiego 2b
00-843 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.06.2024 r., znak PLR.4500.918.2024.16.PRU (data wpływu do AOTMiT 03.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), 120 kapsułek twardych, 80 mg, GTIN 08720598340112, we wskazaniu leczenia chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Dodatkowo Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o ocenę, czy zasadna jest zmiana w częstotliwości wykonywania badań dotyczących monitorowania skuteczności leczenia dla terapii objętych aktualnie refundacją w programie lekowym B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” (ICD-10: C82, C83, C85).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.07.2024 r. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 25.07.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Zanubrutynib (Brukinsa) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej, wersja 1.0, HTA Consulting sp. z o.o., Kraków, 28.02.2024 r.
- Analiza kliniczna. Zanubrutynib (Brukinsa) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej, wersja 1.0, HTA Consulting sp. z o.o., Kraków, 29.02.2024 r.
- Analiza ekonomiczna. Zanubrutynib (Brukinsa) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej, wersja 1.0, HTA Consulting sp. z o.o., Kraków, 12.03.2024 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Zanubrutynib (Brukinsa) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej, wersja 1.0, HTA Consulting sp. z o.o., Kraków, 12.03.2024 r.

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 GTIN	Brukina, 120 kapsułek twardych, 80 mg, GTIN 08720598340112
Kod ATC	L01EL03 (środki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona)
Substancja czynna	zanubrutynib
Droga podania	doustna
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). Leczenie produktem leczniczym Brukina należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. potwierdzone rozpoznanie chłoniaka strefy brzeżnej, niezależnie od jego podtypu i lokalizacji, zgodnie z obowiązującymi klasyfikacjami; 2. wiek 18 lat i powyżej; 3. stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 4. zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia systemowego, w tym zawierającej przeciwciało anti-CD20; 5. nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 6. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; 7. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 8. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni zanubrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Źródło: ChPL Brukina; projekt programu lekowego MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej: 22.11.2021 r. Poszerzenie wskazań o leczenie pacjentów z MZL: 28.10.2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Brukinsa w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> • makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemoimmunoterapii; • chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma, MZL), którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anty-CD20; • przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL). Produkt leczniczy Brukinsa w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Brukinsa

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Brukinsa był dwukrotnie przedmiotem opinii Agencji, tj. w ramach wskazań:

- leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10 C88.0),
- leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1).

W zakresie wskazania makroglobulinemii Waldenströma, Brukinsa otrzymała pozytywną opinię Prezesa Agencji oraz stanowisko Rady Przejrzystości wskazując na zasadność pogłębienia mechanizmu RSS i zawężenia populacji docelowej.

W przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej, Brukinsa otrzymała negatywną opinię Prezesa Agencji oraz stanowisko RP sygnalizując m.in. duże obciążenie płatnika, brak korzyści w zakresie przeżyć całkowitych w porównaniu z komparatorami oraz brak efektywności kosztowej lub stosowanie danego produktu było droższe od analizowanych komparatorów.

Źródło: stanowisko RP nr 7/2023; rekomendacja Prezesa Agencji nr 7/2023; stanowisko RP nr 79/2023; rekomendacja Prezesa Agencji nr 80/2023

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1166.2 Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas) to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, ang. non-Hodgkin lymphomas) wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania. Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne. Wśród dorosłych wymienia się:

- śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, ang. splenic marginal zone lymphoma),
- węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (NMZL, ang. nodal marginal zone lymphoma)
- pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej, tj. chłoniaka tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT, ang. mucosa-associated lymphoid tissue).

Obraz kliniczny

MZL to chłoniak o małej dynamice a początkowo można nie dostrzec żadnych objawów. Rzadko obserwuje się powiększone węzły chłonne, a o wiele częściej do rozpoznania dochodzi przy niespecyficznych dolegliwościach związanych z naciekami poza węzłowymi. Do typowego obrazu klinicznego należy dyskomfort i dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrowej. Mogą występować również dolegliwości ze strony układu oddechowego, suchość w jamie ustnej, objawy towarzyszące zaburzonej funkcji tarczycy, powiększenie śledziony czy zmiany w obrazie morfologii wskazujące na niedokrwistość aplastyczną.

Epidemiologia

Okolo 10-15% wszystkich chłoniaków stanowią MZL. Najczęściej występują u osób starszych (ok. 60. roku życia), podobnie często u kobiet i mężczyzn. Wśród najczęstszych MZL wymienia się chłoniaka MALT (ok. 70% przypadków) a blisko 50% z nich jest zlokalizowanych w żołądku. Natomiast wśród wszystkich chłoniaków, MALT stanowią ok. 8%. Zarówno SMZL, jak i NMZL są rzadko występującymi nowotworami i odpowiadają odpowiednio za ≤ 2% zachorowań na chłoniaki.

Zaobserwowano związek epidemiologiczny między występowaniem MZL a przewlekłymi infekcjami, chorobami autoimmunizacyjnymi czy reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, układowym toczniem rumieniowatym czy ziarniniakiem Wegenera.

Rokowanie

SMZL należy do chłoniaków indolentnych, często o wieloletnim przebiegu klinicznym. W analizie przeprowadzonej w bazie SEER (ang. Surveillance, Epidemiology, and End Results) wykazano, że 5-letnie przeżycie całkowite (OS) chorych wynosi 80%.

NMZL rokuję podobnie do chłoniaka grudkowego. Analiza przeprowadzona w bazie SEER wykazała, że 5-letnie OS chorych wynosi 76,5%.

Chłoniaki MALT charakteryzują się również indolentnym przebiegiem klinicznym a w przypadku odpowiedniego podejścia terapeutycznego pacjenci osiągają wieloletnie przeżycie (mediana ok. 10 lat), a nawet wyleczenie w stopniu zaawansowania I-II. W analizie SEER wykazano, że 5-letnie OS chorych wynosi 89%. Niekorzystnie na rokowanie wpływa stwierdzenie transformacji do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL).

Źródło: strona KRN; PTOK 2020; strona Hematoonkologia.pl

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

MZL jest chorobą rzadką i brak jest wiarygodnych i aktualnych danych epidemiologicznych dotyczących polskiej populacji. Dodatkowo w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób w wersji 10 (ICD-10, International Classification of Diseases 10th Revision) brak jest odrębnego kodu przypisanego do MZL. Według wnioskodawcy, w praktyce do rozpoznawania zwyczajowo stosuje się kody ICD-10: C83.0 – chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek lub C85.7 – inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego.

Zgodnie z korespondencją między Ministerstwem Zdrowia a Konsultant Krajową (KK) w dz. hematologii, na etapie akceptacji projektu programu lekowego przyjęto dla MZL kody C85.1 (chłoniak z komórek B, nie określony) i C85.7 (inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego), w celu zachowania spójności z przyjętymi kodami dla MZL w katalogu chemioterapii dla lenalidomidu (zał. C84.d). Dodatkowo KK podkreśliła, że aktualnie MZL są różnie kodowane przez klinicystów, jednak kody ICD-10 C85.1 i C85.7 są bardziej zbliżone do rozpoznania MZL, niż kody C83, które odnoszą się do chłoniaków rozlanych. W związku z powyższym, na podstawie danych NFZ, nie jest możliwe precyzyjne przedstawienie liczby pacjentów z MZL.

3.3.1. Zapadalność wg KRN

Poniżej przedstawiono dane dotyczące zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10 C83) oraz inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych (ICD-10 C85) w latach 2015-2021 zaczerpnięte z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Liczba nowych zachorowań na C83, C85 stanowiła podstawę w dalszych oszacowaniach populacji docelowej wg wnioskodawcy.

Tabela 4. Zachorowania na chłoniaki w latach 2015-2021

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
C83	1670	1522	1636	1672	1627	1502	1793
C85	885	885	885	889	955	819	926

C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany, C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 31.07.2024]

3.3.2. Liczebność populacji wg danych NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C83, C85, C85.1 oraz C85.7. Zgodnie z projektem programu lekowego MZL przypisane zostaną kody C85.1 oraz C85.7. Spośród wymienionych kodów ICD nie jest możliwe wyodrębnienie odsetka pacjentów z MZL.

Dodatkowo populacja docelowa będzie zawężona kryteriami włączenia/wyłączenia do programu lekowego.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C83, C85, C85.1 oraz C85.7 wg danych NFZ

Rozpoznanie ICD-10	Lata						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
C83	6254	5695	5492	4930	4867	4664	4664
C85	5140	5216	5454	5317	5283	5002	4740
C85.1	1904	1997	2094	1990	2269	2276	2476
C85.7	5480	6289	7417	7790	8079	8341	8922

C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany, C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych; C85.1 Chłoniak z komórek B, nie określony; C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego

Liczebność populacji stosująca chemioterapię i/lub immunoterapię

U pacjentów z MZL wykorzystywane są różne schematy immunochemioterapii opartej o rytuksymab. Według wytycznych klinicznych najczęściej stosowanymi w praktyce są rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną (RTX + BEND), rytuksymab z lenalidomidem (RTX + LEN) oraz R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Rzadziej natomiast u pacjentów wykorzystuje się rytuksymab w monoterapii (RTX) oraz w skojarzeniu z chlorambucylem (RTX + CLB) i cyklofosfamidem (RTX + C). Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów stosujących powyższe schematy,

jako 2 lub więcej linii leczenia, wśród pacjentów z kodami C83, C85, C85.1, C85.7, na podstawie bazy NFZ. Ze względu na brak przypisanego kodu ICD-10 nie ma pewności czy przedstawione poniżej liczby odnoszą się do pacjentów z MZL.

Tabela 6. Liczba pacjentów (ICD-10 C83, C85, C85.1, C85.7) stosujących wybrane komparatory jako 2 lub kolejna linia leczenia na podstawie bazy SWIAD

Opcje terapeutyczne	2020	2021	2022	2023
RTX + BEND	46	35	39	46
RTX + LEN	0	0	0	2
RTX + CLB	2	1	0	0
RTX + C	11	6	23	5
RTX	243	264	176	169
R-COP	51	51	33	40
R-CHOP	13	7	13	24

3.3.3. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi odnoszące się do liczebności populacji wnioskowanej.

Ekspert Narodowego Instytutu Onkologii (NIO), prof. Jurczak, szacuje, że ok. 200 chorych z nawrotowym lub opornym MZL będzie wymagać dalszego leczenia a blisko połowa z nich skorzysta z terapii zanubrutynibem (ZAN) w wyniku jego refundacji. Z kolei, KW w dz. hematologii, prof. Góra-Tybor zaznacza, że tych osób może być więcej – ok. 250-300 i u 30% z nich byłby stosowany ZAN.

Tabela 7. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których ZAN byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL po co najmniej jednej linii leczenia systemowego, w tym zawierającej przeciwciało anty-CD20				
prof. Wojciech Jurczak ekspert NIO^a	600, z których nie więcej niż 200 będzie wymagać leczenia (pozostali, to chorzy w obserwacji po zakończeniu kolejnych linii leczenia, lub w okresie W&W, przed jego rozpoczęciem)	200 pacjentów	50% z osób wymagających leczenia	KRN; Szumera-Ciećkiewicz 2014; szacunki własne
prof. Joanna Góra-Tybor KW w dz. hematologii	-	ok. 250-300 pacjentów	30%	szacunki własne

a) Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii w Krakowie

KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów; KW, konsultant wojewódzka; MZL, chłoniak strefy brzeżnej; W&W, strategia uważnej obserwacji (ang. watch and wait); ZAN, zanubrutynib

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *marginal zone lymphoma, MZL, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.07.2024 r.

Do niniejszej analizy włączono najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich dwóch latach, tj. 2022-2024 mając na uwadze fakt, że wnioskowana terapia została dopuszczona do obrotu w przedmiotowym wskazaniu w ostatnim kwartale 2022 r. Wyjątek stanowią jedyne dostępne wytyczne polskie w zakresie leczenia MZL, które włączono do analizy pomimo daty publikacji w 2020 r.

Oprócz ww. polskich wytycznych PTOK, włączono również dwa dokumenty wytycznych zagranicznych, tj. NCCN 2024 (USA) oraz BSH 2023 (UK). Zgodnie z wytycznymi amerykańskimi (NCCN 2024), zanubrutynib (ZAN) jest preferowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z opornym/nawrotowym MZL (R/R MZL), u których uprzednio zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20. W rekomendacjach brytyjskich BSH 2023 wskazuje się, że ZAN (jako terapia celowana, najlepiej w ramach badań klinicznych) może być oferowany pacjentom z wielokrotnymi nawrotami MZL, którzy nie kwalifikują się do standardowej terapii.

Zarówno ww. zagraniczne wytyczne, jak i polskie wskazują, że wśród najczęściej zalecanych metod leczenia po niepowodzeniu 1 linii jest immunochemioterapia (schemat w zależności od czasu wystąpienia wznowy, nie wykazano przewagi jednego nad drugim).

Wytyczne podkreślają jednak, że ważna jest ocena wskazań do leczenia przed wdrożeniem terapii w R/R MZL (PTOK 2020a, NCCN 2024). W przypadku niespełnienia ww. wskazań, jak np. objawy ogólne, choroba masywna, klinicznie istotna cytopenia, zagrożenie funkcji narządów wewnętrznych czy istotna progresja choroby, należy wdrożyć aktywną obserwację pacjenta (BSH 2023).

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
PTOK 2020a/ PTOK 2020b (Polska)	<p><u>Zalecenia zostały opracowane w podziale na poszczególne jednostki histokliniczne MZL w populacji dorosłych, tj. śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL), węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL) oraz pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót MZL powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację w agresywnego chłoniaka, szczególnie jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka lub objawy ogólne. • Leczenie w opornym/nawrotowym SMZL <ul style="list-style-type: none"> ○ Obecnie immunochemioterapia jest opcją terapeutyczną u chorych, u których doszło do objawowego nawrotu SMZL po leczeniu anti-HCV, splenektomii i monoterapii rytuksymabem. Nie ustalono optymalnego schematu immunochemioterapii, ale zwykle stosowane są schematy: R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid), R-B (rytuksymab, bendamustyna) (<i>rekomendacja B</i>). Dotychczas nie wykazano przewagi żadnego rodzaju terapii. ○ Nie stosuje się wysokodawkowanego leczenia wspomaganego przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). • Leczenie w opornym/nawrotowym NMZL <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się analogiczne schematy terapeutyczne jak stosowane w leczeniu chłoniaka grudkowego (głównie immunochemioterapię jak w 1. linii leczenia plus leczenie podtrzymujące rytuksymabem; bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem; R-B;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lenalidomid+/- rytuksymab; radioterapia; idelalisib lub copanlisib/duvelisib; schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL) (<i>rekomendacja B</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie w opornym/nawrotowym chłoniaku MALT <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku transformacji do chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL), należy postępować jak w pierwotnym DLBCL wysokiego ryzyka. ○ Dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii w leczeniu nawrotów chłoniaków MALT. ○ Wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem roku od zakończenia leczenia 1. linii wymaga zastosowania leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu [brak optymalnego schematu immunochemioterapii, choć zwykle są to: R-CVP, R-CHOP lub schematy oparte na analogach puryn (<i>rekomendacja B</i>)]. ○ U chorych w młodszym wieku można rozważyć wysokodawkowane leczenie wspomagane auto-HSCT. <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie</p>
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2024 v.2 (USA)	<p><u>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotowym MZL, tj. w 2. lub kolejnych liniach leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nawrotu lub postępującego MZL należy dokonać oceny wskazań do leczenia, tj. pod kątem wystąpienia potencjalnych objawów, zagrożenia funkcji narządów wewnętrznych, klinicznie istotnej lub postępującej cytopenii, klinicznie istotnej choroby masywnej, istotnej progresji choroby oraz czy chory może być kandydatem do badania klinicznego. Jeśli nie ma wskazań do leczenia należy pacjenta obserwować (ang. watch and wait), jeśli są należy kwalifikować do odpowiedniego leczenia. • Terapia w 2. i kolejnych liniach leczenia MZL: <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BEND+OBI (nie zaleca się, jeśli pacjent był wcześniej leczony BEND); ▪ BEND+RTX (nie zaleca się, jeśli pacjent był wcześniej leczony BEND); ▪ inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi): <ul style="list-style-type: none"> • kowalencyjne BTKi: <ul style="list-style-type: none"> ○ akalabrutynib; ○ zanubrutynib (po co najmniej 1 schemacie leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20) • niekowalencyjne BTKi: pirtobrutynib (po wcześniejszej terapii kowalencyjnymi BTKi). ▪ immunochemioterapia: R-CHOP; R-CVP, lenalidomid + RTX; ○ Inne rekomendowane opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ibrutynib; ▪ lenalidomid +OBI; ▪ RTX (jeśli dłuższy czas trwania remisji). • Terapia w 2. i kolejnych liniach leczenia MZL dla osób starszych lub w gorszym stanie ogólnym (jeśli zdaniem lekarza prowadzącego nie przewiduje się, że skojarzona immunochemioterapia będzie tolerowana): <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kowalencyjne BTKi: akalabrutynib lub zanubrutynib (po co najmniej 1 schemacie leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20); ▪ niekowalencyjne BTKi: pirtobrutynib (po wcześniejszej terapii kowalencyjnymi BTKi). ▪ lenalidomid + RTX; ▪ RTX 375 mg/m² co tydzień po 4 dawki. ○ Inne rekomendowane opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ chlorambucyl +/- RTX; ▪ cyklofosfamid +/-RTX; ▪ ibrutynib. <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSH 2023 (UK)	<p><u>Zalecenia dotyczą pacjentów z nawrotowym MZL leczonych w 2. linii i powyżej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aktywne monitorowanie należy rozważyć u pacjentów bezobjawowych z nawrotem choroby (w dowolnym stadium) (B1). Radioterapię należy rozważyć u pacjentów z miejscowym, objawowym nawrotem choroby (B1). RTX w monoterapii jest opcją dla pacjentów z objawowym nawrotem SMZL i chłoniaka MALT, u których wcześniej uzyskano trwałą odpowiedź na monoterapię RTX (B2). Splenektomia jest opcją dla wybranych pacjentów z nawrotem SMZL, gdy monoterapia RTX jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (B2). Immunochemioterapia (np. RTX+chlorambucyl, RCVP, BR, RCHOP) jest zalecana u pacjentów z objawowym nawrotowym MZL, którzy nie kwalifikują się do monoterapii radioterapią lub RTX z nawrotem <24 miesięcy po monoterapii RTX lub z klinicznie podejrzaną lub histologicznie potwierdzoną transformacją wysokiego stopnia (HGT) (B1). Leczenie konsolidacyjne ASCT jest opcją dla wybranych, w dobrym stanie ogólnym pacjentów z MZL, i gdy transformacja wysokiego stopnia została wykluczona u pacjentów doświadczających wczesnego nawrotu po immunochemioterapii (C2). Terapie celowane, najlepiej w ramach badania klinicznego, powinny być oferowane pacjentom z wielokrotnymi nawrotami MZL, którzy nie kwalifikują się do standardowej terapii. Dostępne opcje, w tym ibrutynib, zanubrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, nie są obecnie finansowane w UK, ale mogą być dostępne w ramach programów <i>compassionate-use</i> (mechanizmy wczesnego dostępu do leków niezarejestrowanych) (B2). <p><i>Kategorie rekomendacji zgodne z metodyką GRADE.</i></p>

BSC, najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care); BSH, British Society of Haematology; DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; MZL, chłoniak strefy brzeżnej; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, w których odniesiono się do rekomendowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Ekspert NIO, prof. Jurczak, podkreśla, że wnioskowana technologia medyczna (zanubrutynib, ZAN) ze względu na prezentację leku (tabletki doustne) i możliwość prowadzenia terapii ambulatoryjnie, może istotnie wpłynąć na zmniejszenie liczby chorych leczonych w dziennych oddziałach chemioterapii. Zgodnie z oszacowaniami własnymi eksperta, refundacja ZAN zmniejszy udział pacjentów w terapii rytuksymabem w skojarzeniu z bendamustyną (RTX+BEND) oraz rytuksymabem w skojarzeniu z lenalidomidem (RTX+LEN) o blisko połowę. Wpłynie również na redukcję udziałów pozostałych terapii, tj. schematu rytuksymab z cyklofosfamidem, winkrystyna i prednizonem (R-COP) oraz monoterapii RTX. Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii dodaje, że aktualnie stosowana immunochemioterapia może zostać zastąpiona ZAN u pacjentów nieleczonych wcześniej BTKi, w 2. i kolejnych liniach leczenia MZL.

Ekspert NIO zwraca również uwagę na brak ustalonego standardu leczenia wznowy/oporności MZL w Polsce.

Tabela 9. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
prof. Wojciech Jurczak ekspert NIO ^a	<p>Na podstawie szacunków własnych, wśród obecnie stosowanych technologii opcjonalnych do wnioskowanej, ekspert jako najskuteczniejszą wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapię RTX+BEND stosowaną u ok. 40% pacjentów (po refundacji ZAN: zmniejszy się do 20%). <p>Jako terapię najtańszą i stosowaną obecnie u ok. 10% pacjentów wskazuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapię RTX (po refundacji ZAN: zmniejszy się do 8%). <p>Wśród pozostałych opcji terapeutycznych ekspert wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> R-COP u ok. 30% pacjentów (po refundacji ZAN: zmniejszy się do 20%); RTX+LEN u ok. 20% pacjentów (po refundacji ZAN: zmniejszy się do 10%); oraz strategię uważnej obserwacji (W&W), gdzie refundacja ZAN nie wpłynie na wskazania do rozpoczęcia leczenia, dlatego pacjenci dotąd poddani jedynie W&W, nadal będą obserwowani. <p>Ekspert podkreśla brak ustalonego standardu leczenia wznowy/oporności MZL. Większość ze stosowanych schematów wymaga okresowych hospitalizacji pacjentów a wcześniej czy później pojawia się oporność na immunochemioterapię. Zaznacza również, że oceniania technologia lekowa nie wymaga zmiany infrastruktury, a powoduje zmniejszenie liczby chorych leczonych w dziennych oddziałach chemioterapii lub stacjonarnie (lek jest w tabletkach, a chorych można prowadzić wyłącznie ambulatoryjnie).</p>

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
	<p>Ekspert zaznacza, że w przypadku MZL wiarygodnym punktem końcowym jest ORR i CR u osób z nawrotem lub opornością na wcześniej stosowaną immunochemioterapię (ORR>60% jest wystarczająca, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia). MZL jest procesem nawrotowym a większość pacjentów jest leczona 4-5 liniami leczenia, stąd trudno w ocenie technologii medycznej opierać się na OS. Wiarygodna ocena PFS i TTNT (czas do kolejnego leczenia) wymagałaby badań randomizowanych, które w tak rzadkim podtypie chłoniaka nie mogą być przeprowadzone.</p>
<p>prof. Joanna Góra-Tybor KW w dz. hematologii</p>	<p>Na podstawie szacunków własnych, wśród obecnie stosowanych technologii opcjonalnych do wnioskowanej, ekspert wymienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwację (u 30% pacjentów); • radioterapię (u 10% pacjentów); • immunochemioterapię (tj. R-CHOP, R-COP, RTX+BEND oraz monoterapia RTX) stosowaną u 60% pacjentów. <p>W wyniku refundacji ZAN jedynie udział immunochemioterapii ulegnie zmianie, w 2. i kolejnych liniach leczenia MZL, u pacjentów nieleczonych wcześniej BTKi.</p> <p>Ekspert podkreśla, że blisko 20% pacjentów doświadcza progresji choroby w ciągu 24 mies. po I linii leczenia (POD24). W tej grupie chorych OS wynosi ok. 3-5 lat. Z kolei, u 5-10 % z nich MZL transformuje do DLBCL. Ryzyko tej transformacji jest wyższe u POD24. ZAN stanowiłby więc cenną, dodatkową opcję leczenia.</p> <p>Ekspert wskazuje, że istotnymi punktami końcowymi w kontekście wnioskowanego wskazania i technologii są ORR oraz PFS.</p>

a) Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii w Krakowie

BTKi, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; CR, całkowita odpowiedź na leczenie; KW, konsultant wojewódzka; MZL, chłoniak strefy brzeżnej; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji; TTNT, czas do kolejnego leczenia; W&W, strategia uważnej obserwacji (ang. watch and wait); ZAN, zanubrutynib

3.5. Refundowane technologie medyczne

Żaden z aktualnych programów lekowych nie obejmuje leczenia chłoniaka strefy brzeżnej (MZL). Natomiast w ramach katalogu chemioterapii refundowane są: bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, doksorubicyna, fludarabina, winkrystyna, lenalidomid i rytuksymab.

Bendamustyna dostępna jest dla pacjentów z opornością na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 mies. od zakończenia leczenia poprzedniej linii, natomiast lenalidomid dostępny wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej. Pozostałe terapie nie są ograniczone dodatkowymi kryteriami.

Prednizon w ramach listy otwartej podlega finansowaniu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) oraz w nowotworach złośliwych.

Obwieszczenie MZ zawierające ceny refundowanych leków znajduje się w rozdziale 14.2.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • standard postępowania (SoC, ang. standard of care), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie: <ul style="list-style-type: none"> ○ rytuksymab w monoterapii (RTX) ○ RTX z bendamustyną (RTX+BEND) ○ RTX z chlorambucylem (RTX+CLB) ○ RTX z cyklofosfamidem (RTX+C) ○ RTX z lenalidomidem (RTX+LEN) ○ schemat R-CHOP lub R-COP • rytuksymab w monoterapii (RTX) • ibrutynib w monoterapii (IBR) • akalabrutynib w monoterapii (ACA) 	<p>Wnioskodawca uzasadnia wybór potencjalnych komparatorów aktualną praktyką kliniczną w Polsce na podstawie [redacted] oraz treścią najnowszych wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu.</p> <p>[redacted]</p>	<p>Wybór prawidłowy, zgodny z aktualną wiedzą medyczną i statusem refundacyjnym.</p>

Komentarz analityków Agencji

Ekspertki kliniczni ankietowani przez Agencję wskazywali, że wśród alternatywnych technologii do wnioskowanej znajdują się głównie immunochemioterapie [>60% udziałów w leczeniu R/R MZL, schematy oparte o rytuksymab (RTX lub R), tj. RTX+BEND, R-COP, RTX+LEN, R-CHOP] oraz monoterapia RTX. Wśród opcji leczenia nie mających wpływu na udziały zanubrutynibu (ZAN) wskazują również uważną obserwację (strategia *watch and wait*) oraz radioterapię. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej również podkreślają, że wśród najczęściej zalecanych metod leczenia po niepowodzeniu 1 linii jest immunochemioterapia (schemat w zależności od czasu wystąpienia wznowy, nie wykazano przewagi jednego nad drugim). Dodatkowo w wytycznych NCCN 2024 wspomina się również o akalabrutynibie (ACA) jako preferowanej terapii analogicznie do ZAN i ibrutynibie jako ewentualnej opcji terapeutycznej.

Ekspertki kliniczni, jak i wytyczne praktyki klinicznej, nie są zgodne co do przewagi wchodzących w ww. zakres immunochemioterapii. Wybór uwzględnionych przez wnioskodawcę komparatorów prawidłowy.

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego* <p>* dopuszczano możliwość włączenia badań dla populacji zbliżonej do docelowej, w przypadku braku badań dot. populacji wnioskowanej</p>	<ul style="list-style-type: none"> populacja mieszana pod względem nowotworów hematologicznych, bez wyników w podgrupie dla MZL populacji mieszana pod względem linii leczenia, bez wyników w podgrupie dla pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami anti-CD20 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> zanubrutynib (Brukinsa) w dawkowaniu zgodnym z ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> inna niż wymieniona 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> standard postępowania (SoC), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. RTX, RTX+BEND, RTX+CLB, RTX+C, RTX+LEN, R-CHOP, R-COP) lub na inhibitorach kinaz Brutona (tj. IBR lub ACA) 	<ul style="list-style-type: none"> niezgodny z założonymi (ale dopuszczano uwzględnienie badań jednoramiennych) 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS) przeżycie całkowite (OS) odpowiedź na leczenie (ORR) czas do niepowodzenia leczenia (TTF) czas do następnej linii leczenia ukierunkowanej na chłoniak (TTNLT) jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż wymienione lub brak wyników 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane badania nierandomizowane badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne badania opublikowane w języku polskim lub angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne inne niż przeglądy systematyczne (np. prace pogładowe, komentarze i wywiady) przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu 	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZL, chłoniak strefy brzożnej

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dla zanubrutynibu dokonano przeszukania w bazach głównych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library, jak również przeszukano rejestry badań klinicznych, strony towarzystw naukowych oraz urzędów rejestracji leków. Jako datę wyszukiwania podano 11.03.2024 r. (tożsama dla porównania pośredniego).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 19.07.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wniosku przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego dla zanubrutynibu (ZAN) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność wnioskowanej technologii z wybranymi komparatorami. Do analizy natomiast włączono:

- 2 jednoramienne, nierandomizowane badania dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ZAN, tj. MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003,
- 9 badań dla komparatora, w tym:
 - 6 badań eksperymentalnych opisujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo pojedynczych schematów postępowania u pacjentów z nawrotowym/opornym MZL, tj.:
 - ACE-LY-003 (dla akalabrutynibu, ACA),
 - AUGMENT (dla rytuksymabu z lenalidomidem (RTX+LEN) vs RTX),
 - CHRONOS-3 (dla RTX),
 - MAGNIFY (dla RTX+LEN),
 - PCYC-1121 (dla ibrutynibu, IBR),
 - SELENE (dla RTX z bendamustyną (BEND) i schematu R-CHOP);
 - 3 badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla standardu postępowania w nawrotowym/opornym MZL:
 - Epperla 2022 dla IBR;
 - Lévy 2022 dla RTX lub RTX + chlorambucyl (CLB);

Uwzględniono również dokumenty opisujące wyniki porównań pośrednich metodą MAIC, odnalezione w ramach ww. przeglądu systematycznego (tj. dla ZAN vs IBR oraz vs RTX: Thieblemont 2023a, Thieblemont 2023b, Thieblemont 2023c, Thieblemont 2023d) oraz poufne uwzględnione przez wnioskodawcę [

Komentarz analityków Agencji

Jedno z badań rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. The Clinical Management and Outcome of Marginal Zone Lymphoma (MZL) with a Focus on Relapsed/Refractory Disease: A Report from the Haematological Malignancy Research Network zostało opublikowane 29.02.2024 r. na głównej stronie sieci badawczej HMRN. Nie zawierają one jednak szczegółowych danych poufnych prezentowanych przez wnioskodawcę i uwzględnionych w przedmiotowej analizie.

W zakresie opracowanego przez wnioskodawcę porównania pośredniego MAIC nie przekazano niezbędnych materiałów, tj. bazy oraz kodu, do powtórzenia obliczeń analitycznych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań dot. zanubrutynibu w opornym/nawrotowym MZL, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MAGNOLIA (Opat 2023, Opat 2021, EMA 2022, Opat 2023 ab. konf.)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BeiGene</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte, badanie fazy II</p> <p>Liczba ośrodków: 31 ośrodków (USA, Australia, Chiny, Czechy, Francja, Włochy, Korea Płd., Nowa Zelandia, UK)</p> <p>Randomizacja: nd</p> <p>Zaślepienie: nd</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> zanubrutynib (ZAN), doustnie, 2 kapsułki 2x dziennie (łącznie 320 mg/dzień; 1 kapsułka tj. 80 mg); jeden cykl trwa 28 dni <p>Komparator: nd</p> <p>Mediana follow up dla badania: 28 mies. (cut-off: 04.05.2022 r.)</p> <p>Liczba pacjentów: N=68</p> <ul style="list-style-type: none"> analiza skuteczności, n=66 (wykluczono 2 osoby z powodu transformacji MZL do DLBCL) analiza bezpieczeństwa, n=68 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie MZL, w tym SMZL, NMZL (max. 30 osób) i MALT; wcześniejsza co najmniej 1 linia terapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20; mierzalna choroba zdefiniowana jako ≥ 1 zmiany węzłowej $>1,5$ cm w najdłuższej średnicy i/lub ≥ 1 zmiany pozawęzłowej $>1,0$ cm w badaniu TK lub MRI; konieczność leczenia systemowego MZL zdaniem badacza w badaniu; ECOG 0-2; oczekiwana długość życia ≥ 6 mies.; odpowiednia funkcja szpiku kostnego i narządów; negatywny wynik testu ciążowego; w przypadku mężczyzn stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie i po 90 dniach od ostatniej dawki badanego leku; świadoma, pisemna zgoda. <p>Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy <i>Aneks C.1.1.</i></p> <p>Kryteria wykluczenia: Patrz AKL wnioskodawcy <i>Aneks C.1.1.</i></p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR, tj. wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie definiowany jako odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) i częściowych (PR) w ocenie niezależnej komisji centralnej (IRC); <p>Wybrane kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR w ocenie badacza, DOR, tj. czas trwania odpowiedzi na leczenie, PFS, tj. przeżycie wolne od progresji, OS, tj. przeżycie całkowite, bezpieczeństwo, jakość życia.
<p>BGB-3111-AU-003 (Phillips 2022, EMA 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BeiGene</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte, badanie fazy I i II fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 23 ośrodki (USA, Australia, Włochy, Korea Płd., Nowa Zelandia, UK)</p> <p>Randomizacja: nd</p> <p>Zaślepienie: nd</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN, doustnie, kapsułki w dawce 20/80 mg podawane 2x dziennie w dawce po 160 mg (łącznie 320 mg) lub 1x dziennie w dawce 320 mg; jeden cykl trwa 28 dni. <p>Komparator: nd</p> <p>Mediana follow up dla badania: 35,2 mies. (cut-off: 02.10.2020 r.)</p> <p>Liczba pacjentów: N=20</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznany oporny/nawrotowy MZL (lub inny rodzaj chłoniaka z komórek B, nie będący przedmiotem niniejszej analizy); wskazanie do podjęcia leczenia w opinii badacza; ECOG 0-2; odpowiednia funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby; stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w ciągu trwania badania oraz ≥ 90 dni po ostatniej dawce leku. <p>Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy <i>Aneks C.1.2.</i></p> <p>Kryteria wykluczenia: Patrz AKL wnioskodawcy <i>Aneks C.1.2.</i></p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo i farmakokinetyka; <p>Wybrane kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR w ocenie badacza i IRC; DOR, PFS, OS (wynik z dokumentu EMA 2022).

DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; MRI, rezonans magnetyczny; MZL, chłoniak strefy brzeżnej; TK, tomografia komputerowa; UK, Wielka Brytania; USA, Stany Zjednoczone, ZAN, zanubrutynib

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badań jednoramiennych MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 dla zanubrutynibu (ZAN) zgodnie ze skalą NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej. Wiarygodność oceniono na 7 w 8-punktowej skali NICE. Jeden punkt w obu przypadkach został odjęty za brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny.

W przypadku badań włączonych do porównania pośredniego MAIC oraz zestawienia jakościowego, wiarygodność badań randomizowanych z grupą kontrolną oceniono za pomocą narzędzia Cochrane'a – RoB2 a nierandomizowanych zgodnie ze skalą NICE. Ryzyko błędu systematycznego (RoB2) było niskie we wszystkich włączonych badaniach randomizowanych, natomiast badania nierandomizowane otrzymały identyczną ocenę jak badania dot. ZAN (NICE: 7/8 pkt).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- Zarówno w badaniu MAGNOLIA, jak i BGB-3111-AU-003 dla ZAN uczestniczyła ograniczona liczba chorych (odpowiednio 66 badanych i 20 badanych z MZL), co spowodowane jest w głównej mierze rzadkim rozpowszechnieniem MZL w populacji ogólnej (choroba rzadka).
- Okres obserwacji w ww. badaniach dla ZAN był stosunkowo krótki (mediana w badaniu MAGNOLIA: 28 mies., BGB-3111-AU-003: 35 mies.), stąd wnioskowanie o wieloletniej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania zanubrutynibu pozostaje ograniczone.
- W głównym badaniu rejestracyjnym MAGNOLIA, pierwszorzędnym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy – ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).
- Podobnie do badań dla ZAN, badania dla komparatorów charakteryzowały się małą liczebnością próby (28 do 63 pacjentów). Odnotowano też zróżnicowane okresy obserwacji, gdzie np. w badaniu ACE-LY-003 mediana wynosiła 10,8 mies. a w badaniu SELENE już 84 mies. W zidentyfikowanych badaniach uczestniczyli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL o stanie sprawności ogólnej ECOG 0-2, przy czym w większości z nich kryteria włączenia do badania obejmowały szerszą populację, tj. z chłoniakami nieziarniczymi, a pacjenci z MZL stanowili jedynie podgrupę.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- Włączone do analizy badania MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 dla ZAN zostały zaprojektowane jako nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej, co związane było z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego efektów względnych terapii, jak również porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne.
- Zidentyfikowane badania eksperymentalne dla komparatora dotyczyły wybranych schematów, wchodzących w skład standardu postępowania w Polsce i cechowały się ograniczoną liczebnością i znaczną heterogenicznością w stosunku do badań dla ZAN (zróżnicowane: charakterystyka populacji, okresy obserwacji, definicje punktów końcowych oraz braki danych), co ograniczało możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych.
- Nie odnaleziono badań eksperymentalnych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo RTX w skojarzeniu z CLB lub cyklofosfamidem oraz R-COP. Jest to równoznaczne z istotnymi ograniczeniami w zakresie dostępności danych dla schematów terapeutycznych wchodzących w skład standardu postępowania, dla których nie opublikowano badań eksperymentalnych.

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

Komentarz analityków Agencji

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. Włączone do analizy badania dla zanubrutynibu, tj. główne badanie rejestracyjne – MAGNOLIA i badanie BGB-3111-AU-003 (jednoramienne, 2 fazy) dotyczyły nielicznej populacji pacjentów z MZL oraz ograniczonego okresu obserwacji. Głównym punktem końcowym badania MAGNOLIA był odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie, który nie ma bezpośredniego znaczenia praktycznego w przypadku chłoniaków indolentnych. Jednak jak wskazuje ekspert kliniczny NIO, wiarygodna ocena klinicznie istotnych punktów końcowych jak np. przeżycie wolne od progresji (PFS) wymagałaby przeprowadzenia badań randomizowanych a w przypadku rzadkiego rodzaju chłoniaka jakim jest MZL może to być utrudnione. W związku z powyższym ocena punktów związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie może być uzasadniona.

Porównania pośrednie

Porównania pośrednie MAIC zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z metodyki porównania oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Wnioskodawca opracował je na podstawie różnych źródeł informacji, które mają bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki, przez co analiza porównawcza charakteryzuje się niskim poziomem wiarygodności. Badania różniły się zarówno pod względem metodycznym (badania jednoramienne, RWE, RCT), jak i populacyjnym (uwzględniając szerszą populację niż wnioskowana oraz małe liczebności pacjentów). Odnotowano też różnice w zakresie mediany okresu obserwacji, gdzie w jednym z badań wynosił on ok. 11 mies., co może mieć również istotny wpływ na niedojrzałość wyników i możliwość porównania z technologią wnioskowaną.

Ponadto, uwzględnione w analizie klinicznej porównania pośrednie nie uwzględniają wszystkich schematów terapeutycznych wchodzących w skład standardu postępowania w nawrotowym/opornym MZL, jak np. RTX+CLB, RTX+C czy R-COP, ale i ACA.

W zakresie ACA wnioskodawca przedstawia jedynie proste zestawienie wyników badań. Główną wadą danego przedstawienia danych jest ignorowanie mocy statystycznej oszacowań w poszczególnych badaniach i wykluczenie wnioskowania na podstawie przedziałów ufności.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla zanubrutynibu

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badania kliniczne MAGNOLIA (Opat 2023, Opat 2021, EMA 2022, Opat 2023 ab. konf.) oraz BGB-3111-AU-003 (Phillips 2022, EMA 2022), dotyczące leczenia zanubrutynibem (ZAN) pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem strefy brzeżnej (R/R MZL).

Charakterystyka populacji

W badaniu MAGNOLIA uczestniczyło 68 osób, którym podano co najmniej jedną dawkę ZAN. Mediana wieku wynosiła 70 lat, a blisko 53% stanowili mężczyźni. Największy odsetek stanowili chorzy ze stanem sprawności wg ECOG = 0 (ponad 57%). Najczęstszym rozpoznaniem był pozawęzłowy chłoniak MALT (ok. 38%) oraz NMZL (ok. 38%). U blisko 37% stwierdzono chorobę masywną, a u 29% odnotowano cytopenię. Zajęcie szpiku kostnego stwierdzono u 43% pacjentów. Wśród wcześniej stosowanych terapii najczęściej wymieniana była chemioterapia z RTX (u 88%), tj. schemat R-CVP (ok. 37%), RTX+BEND (ok. 32%) i R-CHOP (25%). Analizę skuteczności klinicznej ZAN przeprowadzono dla 66 pacjentów (2 pacjentów wykluczono ze względu na transformację MZL do DLBCL). Analizę bezpieczeństwa ZAN przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich pacjentów w badaniu.

W badaniu BGB-3111-AU-003 analizowano 385 osób z różnymi chłoniakami z komórek B, w tym 20 pacjentów z opornym/nawrotowym MZL (R/R MZL). W badanej grupie z R/R MZL, mediana wieku wynosiła 70 lat, a rozkład płci był równomierny (50/50). Największy odsetek stanowili chorzy ze stanem sprawności wg ECOG = 1 (55%). Podobnie jak w badaniu MAGNOLIA, najczęstszym rozpoznaniem był chłoniak MALT (45% chorych). Chorobę masywną stwierdzono u 25% chorych a u 30% odnotowano cytopenię. Zajęcie szpiku kostnego potwierdzono u 70% pacjentów. Wśród wcześniej stosowanych terapii dominowały schematy oparte na RTX (95%), a najczęściej wymieniano R-CVP (65% chorych) oraz R-CHOP (25%) i BEND+RTX (20%) czy RTX w monoterapii (20%). Zarówno analizę skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa przeprowadzono dla 20 osób z R/R MZL.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy przedstawiono poniżej wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach, tj. pierwszorzędowego punktu – ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR wg IRC z zastosowaniem PET i/lub CT) oraz drugorzędowych punktów końcowych jak czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Wyniki te przedstawiono dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji, tj. w przypadku badania MAGNOLIA dla 28 mies. (cut-off: 04.05.2022 r.) a w przypadku badania BGB-3111-AU-003 dla 35,2 mies. (cut-off: 02.10.2020 r.). Dodatkowo przedstawiono wyniki w zakresie jakości życia pacjentów, na podstawie badania MAGNOLIA.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniach znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 6 oraz aneks D.1.

Punkty końcowe dot. odpowiedzi na leczenie – ORR (w tym CR) oraz DOR wg oceny IRC

Ogólna odpowiedź na leczenie ZAN (ORR wg IRC) wyniosła ponad 68% ($p < 0,001$) przy wskaźniku całkowitej odpowiedzi (CR wg IRC) wynoszącym blisko 26% w badaniu MAGNOLIA. Wynik ORR w badaniu BGB-3111-AU-003 osiągnął wyższą wartość, tj. 80% a CR uzyskano u 20% badanych, natomiast trzeba mieć na uwadze, że populację docelową z R/R MZL stanowiło 20 chorych (tj. ok. 70% mniej badanych niż w badaniu MAGNOLIA). Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie była porównywalna dla wszystkich badanych podtypów MZL (największy jednak odsetek odnotowano dla podtypu NMZL w obu badaniach). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy, w aneksie D.1.2.

Zgodnie z oceną korzyści klinicznej zaproponowaną przez ESMO dla nowotworów hematologicznych – *Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies* (ESMO-MCBS: H) wyniki w zakresie ORR w obu badaniach były istotne klinicznie (ORR $\geq 60\%$).

W obydwu badaniach, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,8 mies. Z kolei, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR wg IRC) nie została osiągnięta. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią do 24 mies. był zbliżony w obu badaniach (ok. 72-73%), natomiast odpowiedź ta utrzymywała się do 36 mies. na zbliżonym poziomie, ale tylko w badaniu BGB-3111-AU-003.

Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kluczowe punkty końcowe dot. odpowiedzi na leczenie w badaniach MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

Parametr		Zanubrutynib	
		MAGNOLIA (N=66)	BGB-3111-AU-003 (N=20)
ORR wg IRC	n (%)	45 (68)	16 (80)
CR wg IRC	n (%)	17 (26)	4 (20)
DOR wg IRC	mediana w mies. (95%CI)		NE (8,4; NE)
	prawdopodobieństwo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w czasie 12 mies. – % (95%CI)	93,3 (80,74; 97,80)	71,6 (40,3; 88,4)
	prawdopodobieństwo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w czasie 24 mies. – % (95%CI)	72,9 (54,42; 84,90)	71,6 (40,3; 88,4)
	prawdopodobieństwo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w czasie 36 mies. – % (95%CI)	NE (NE; NE)	71,6 (40,3; 88,4)

a) wynik pochodzi z materiałów poufnych wnioskodawcy, [REDACTED]

CI, przedział ufności; CR, całkowita odpowiedź na leczenie; DOR, czas trwania odpowiedzi; IRC, ocena niezależnej komisji centralnej; NE, niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable); ORR, ogólna odpowiedź na leczenie

Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS)

Zarówno w badaniu MAGNOLIA, jak i w BGB-3111-AU-003, mediany OS i PFS nie zostały osiągnięte w analizowanych najdłuższych okresach obserwacji. Szacowane prawdopodobieństwo PFS w 24 mies. wyniosło ok. 71% w badaniu MAGNOLIA i ok. 72% w badaniu BGB-3111-AU-003. Natomiast szacowane prawdopodobieństwo OS w 24 mies. było wyższe, tj. ok. 86% dla badania MAGNOLIA i ok. 84% dla BGB-3111-AU-003. W przypadku badania BGB-3111-AU-003, zarówno wartości PFS, jak i OS utrzymywały się w czasie (do 36 mies.).

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS) i wolne od progresji (PFS) w badaniach MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

Parametr		Zanubrutynib	
		MAGNOLIA (N=66)	BGB-3111-AU-003 (N=20)
OS	mediana w mies. (95%CI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
	prawdopodobieństwo utrzymania OS w czasie 12 mies. – % (95%CI)	95,4 (86,30; 98,48)	100,0 (NE; NE)
	prawdopodobieństwo utrzymania OS w czasie 24 mies. – % (95%CI)	85,9 (74,69; 92,42)	83,9 (57,9; 94,5)
	prawdopodobieństwo utrzymania OS w czasie 36 mies. – % (95%CI)		83,9 (57,9; 94,5)
PFS ^a	mediana w mies. (95%CI)	NE (27,56; NE)	NE (20,3; NE)
	prawdopodobieństwo utrzymania PFS w czasie 12 mies. – % (95%CI)	82,7 (70,96; 90,05)	84,0 (57,9; 94,6)
	prawdopodobieństwo utrzymania PFS w czasie 24 mies. – % (95%CI)	70,9 (57,20; 80,95)	72,0 (45,0; 87,4)
	prawdopodobieństwo utrzymania PFS w czasie 36 mies. – % (95%CI)	NE (NE; NE)	72,0 (45,0; 87,4)

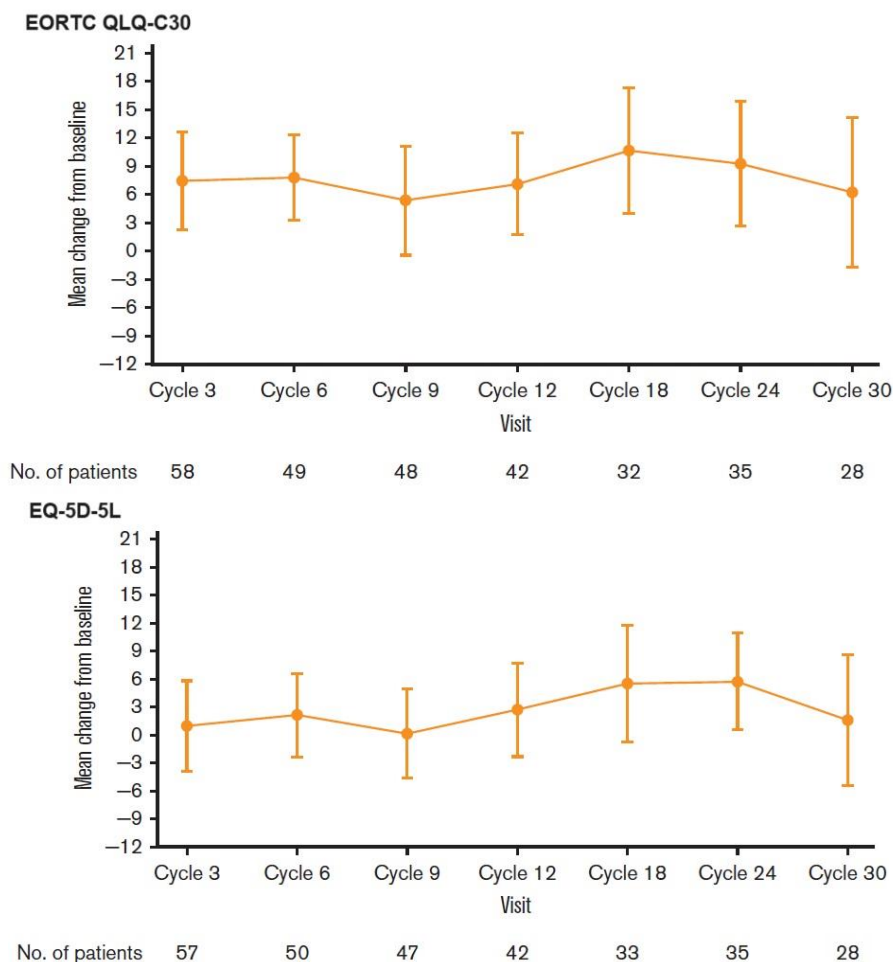
a) PFS w ocenie niezależnej komisji (IRC) z zastosowaniem PET i/lub CT

b) wynik pochodzi z materiałów poufnych wnioskodawcy, tj. [REDACTED]

CI, przedział ufności; NE, niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable); OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji

Jakość życia

W ramach badania MAGNOLIA oceniano również poprawę ogólnej jakości życia związanej ze stanem zdrowia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30¹ oraz EQ-5D-5L². W wyniku pomiaru EORTC-QLQ-C30, w populacji z R/R MZL leczonych ZAN stwierdzono istotną statystycznie poprawę ogólnej jakości życia, już od 3. cyklu leczenia, za wyjątkiem 9. i 30. cyklu. Największą poprawę zaobserwowano w przypadku terapii w 18. i 24. cyklu leczenia. W zakresie własnej oceny stanu zdrowia w oparciu o skalę wzrokowo-analogową kwestionariusza EQ-5D-5L odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych jedynie w 24. cyklu leczenia.



Rysunek 1. Zmiana jakości życia mierzonej EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych w badaniu MAGNOLIA

Wykres pochodzi z publikacji: Opat 2023

¹ EORTC-QLQ-C30 ocenia jakość życia pacjenta w domenach: ogólna jakość życia, domena funkcjonalna, domena objawowa oraz dla pojedynczych elementów w skali punktowanej w zakresie 0–100. Dodatnia zmiana względem wartości wyjściowej dla ogólnej jakości życia i domeny funkcjonalnej oznacza poprawę jakości życia, a dla domeny objawowej i pojedynczych elementów oznacza pogorszenie jakości życia.

² EQ-5D-5L ocenia jakość życia w 5 opisowych domenach (mobilność, samoobsługa, zwykłe codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja) oraz przy użyciu skali wzrokowo-analogowej (własna ocena zdrowia). W odniesieniu do własnej oceny zdrowia wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia. Dodatnia zmiana względem wartości wyjściowej oznacza poprawę jakości życia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zanubrutynibu

W analizowanych badaniach MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 dot. leczenia zanubrutynibem (ZAN) odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) u wszystkich pacjentów z R/R MZL (w tym TEAE o nasileniu ≥ 3 st. u 50% chorych). TEAEs związane z leczeniem odnotowano u blisko 64% badanych a u 12% z nich przerywano leczenie ZAN na okres >1 dnia. Ciężkie TEAEs odnotowano dla 44% badanych, natomiast zgodnie z wynikami badania MAGNOLIA, u 10% pacjentów były one związane z leczeniem. Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z leczeniem ZAN. W toku badania MAGNOLIA odnotowano 5 zgonów z powodu TEAEs uznanych za niezwiązane z leczeniem.

Do najczęstszych TEAEs zgłaszanych w analizie zbiorczej badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 ($\geq 15\%$) należały: ból mięśniowo-szkieletowy (36% wg EMA 2022), biegunka (25%), stłuczenie (24% wg EMA 2022), gorączka, zakażenia górnych dróg oddechowych i zaparcia (po 17%). W badaniu MAGNOLIA odnotowywano również częste przypadki siniaczenia (24%). Wśród TEAEs o nasileniu ≥ 3 st. najczęściej zgłaszano neutropenię (15%), anemię (6% wg EMA 2022) i zapalenie płuc związane z COVID-19 (6%). Z kolei najczęściej występującymi ciężkimi TEAEs była gorączka (8%, wg EMA 2022).

Najczęstszymi TEAEs związanymi z leczeniem ZAN (wg EMA 2022, analiza zbiorcza) były stłuczenia (19%), biegunka (9%) i neutropenia (8%).

W ramach analizy bezpieczeństwa terapii ZAN zidentyfikowano też TEAEs o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. adverse events of special interest), które są charakterystyczne dla stosowania BTKi. W analizie zbiorczej populacji MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003, najczęstszymi AESI były zakażenia (52%), krwotoki (42%), neutropenia (17%) i trombocytopenia (15%).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.7.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN) dla zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniach MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 oraz ich analizie zbiorczej

Zdarzenia niepożądane ^a		MAGNOLIA (N=68)	BGB-3111-AU-003 (N=20)	Analiza zbiorcza: MAGNOLIA + BGB-3111-AU-003 ^b (N=88)
		n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs ogółem		68 (100)	20 (100)	85 (97)
	związane z leczeniem	bd	bd	56 (64) ^c
	prowadzące do przerwania leczenia^d	25 (37)	10 (50)	35 (40)
	związane z ZAN prowadzące do przerwania leczenia	8 (12) ^e	bd	bd
TEAEs ≥ 3 stopnia		33 (49)	11 (55)	44 (50)
	związane z leczeniem	10 (15) ^e	bd	bd
Ciężkie TEAEs		30 (44)	9 (45) ^b	39 (44)
	związane z leczeniem	7 (10) ^e	bd	bd
Zgony	związane z TEAEs ogółem	5 (7) ^f	0	5 (6)
	związane z leczeniem	0	0	0

a) Data odcięcia (mediana obserwacji): MAGNOLIA: 04.05.2022 (28,04 mies.); BGB-3111-AU-003: 02.10.2020 (35,24 mies.)

b) Dane na podstawie wycień wnioskodawcy, jeśli nie wskazano inaczej

c) Dane z EMA 2022 (EPAR) z uwzględnieniem wyników badania MAGNOLIA z 18.01.2021 (mediana obserwacji: 15,7 mies.) oraz BGB-3111-AU-003 z 02.10.2020 (mediana obs.: 35,24 mies.)

d) Przerwanie terapii zdefiniowane jako przerwa >1 dni z powodu TEAE.

e) Dane z MAGNOLIA (mediana obs. 28 mies.) na podstawie Opat 2023 ab. konf.

f) Zgony z powodu TEAEs uznanych za niezwiązane z leczeniem: zapalenie płuc w związku z COVID-19 (n=2), ostra białaczka szpikowa (n=1), zawał mięśnia sercowego (n=1), encefalopatia septyczna (n=1).

TEAEs, zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia; ZAN, zanubrutynib

4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego (MAIC)

Ze względu na brak bezpośrednich porównań ZAN z analizowanymi komparatorami wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison). Wnioskodawca zaznacza jednak, że wnioskowanie w przedstawionej analizie klinicznej zostało oparte przede wszystkim o porównanie MAIC

Natomiast pozostałe porównania MAIC z RTX w monoterapii czy z IBR oraz zestawienia naiwne (jakościowe) z uwzględnieniem m.in. komparatora ACA są analizami uzupełniającymi ze względu na wysoką heterogeniczność badań oraz zastosowanie u niewielkiego odsetka wśród polskich pacjentów (<8% wg ekspertów klinicznych wnioskodawcy). Wyniki zestawienia jakościowego zostały przedstawione w rozdziale 4.2.1.4 AWA. Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

4.2.1.4. Wyniki zestawienia jakościowego

W ramach uzupełnień analiz wnioskodawca przedstawił porównanie o charakterze jakościowym dla analizowanych komparatorów z uwzględnieniem 6 badań eksperymentalnych i 3 badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Szczegółowe informacje dot. wspomnianych badań zostały opisane w rozdz. 4.1.3 niniejszej AWA oraz w AKL wnioskodawcy – aneksy C.2 oraz D.2.

Mając na uwadze dużą heterogeniczność ww. badań oraz charakter naiwnego zestawienia jakościowego wyników cechującego się ograniczoną wiarygodnością, wyniki porównania należy interpretować z dużą ostrożnością. Ponadto, trzeba zaznaczyć, że zestawienie jakościowe danych nie daje możliwości stwierdzenia czy różnice w raportowanych wynikach między terapiami są istotne statystycznie.

Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono wyniki zestawienia jakościowego uwzględnionych przez wnioskodawcę badań eksperymentalnych, a wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) omówiono skrótkowo oddzielnie

Mediana PFS u pacjentów leczonych ZAN nie została osiągnięta, a wśród pacjentów leczonych w grupie komparatora nie przekroczyła 28 mies. (wyjątek BEND+RTX lub R-CHOP, badanie SELENE, gdzie mediana PFS wyniosła 91,6 mies. natomiast pacjenci z R/R MZL stanowili tutaj grupę 28 chorych). Szacowane odsetki 24 mies. PFS wg IRC były wyższe w grupie leczonych ZAN (ok. 71-72%) niż w pozostałych analizowanych terapiach (monoterapia RTX – 27-60%, RTX w skojarzeniu z immunochemioterapią – ok. 52%, IBR – 44% wg oceny badacza, ACA – 55% wg oceny badacza).

Mediana OS dla ZAN również nie została osiągnięta, podobnie w przypadku pozostałych komparatorów. Prawdopodobieństwo 24 mies. OS wynosiło 84-86% dla ZAN i było ono porównywalne z RTX+LEN (82%), IBR (79%) oraz ACA (86%). W przypadku RTX w monoterapii prawdopodobieństwo 24 mies. OS było wyższe (91-94%).

Osiągnięcie ORR, podobnie jak PFS, było wyższe w przypadku ZAN (68-80%) niż w pozostałych analizowanych terapiach dla których wyniki ORR były dostępne (RTX w monoterapii: 41-44%; RTX+LEN: 59-65%; IBR: 58% i ACA: 53%). Jedynie w przypadku badania SELENE w zakresie BEND+RTX/R-CHOP odpowiedź ta była wyższa, tj. 82% wg oceny badacza, dla n=28.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dla ww. punktów końcowych w analizowanych przez wnioskodawcę badaniach.

Tabela 17. Wyniki zestawienia jakościowego badań eksperymentalnych w zakresie skuteczności klinicznej dla porównania zanubrutynibu z analizowanymi komparatorami

Parametr	ZAN		RTX		RTX+LEN		BEND+RTX/ R-CHOP	IBR	ACA
	MAGNOLIA	BGB-3111- AU-003	AUGMENT	CHRONOS-3	AUGMENT	MAGNIFY	SELENE	PCYC- 1121	ACE-LY- 003
Mediana okresu obserwacji (mies.)	28,04	35,24	28,93	19,2	25,23	bd (cut-off: 1.05.2017)	84	33,1	13,3
Liczba pacjentów	66	20	32	29	31	39	28	60	40
ORR wg IRC (%)	68	80	44	41	65	-	-	-	-
ORR wg badacza (%)	■	-	-	-	-	59	82	58	53

Parametr	ZAN		RTX		RTX+LEN		BEND+RTX/ R-CHOP	IBR	ACA
	MAGNOLIA	BGB-3111- AU-003	AUGMENT	CHRONOS-3	AUGMENT	MAGNIFY	SELENE	PCYC- 1121	ACE-LY- 003
Mediana OS (mies.)	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o
OS 24-mies. (%)	85,9	83,9	93,6	90,7	81,8	-	-	79,2	85,8
Mediana PFS (mies.)	n/o	n/o	25,2	11,5	24,9	-	91,6 ^a	15,7 ^a	27,4 ^a
PFS 24-mies. wg IRC (%)	70,9	72,0	60,0	26,7	51,7	-	-	-	-
PFS 24-mies. wg badacza (%)		-	39,2	-	45,5	-	-	44,1	54,9

a) wynik podany tylko wg oceny badacza

Kolorem czerwonym oznaczono wartości na korzyść komparatora.

ACA, akalabrutynib; bd, brak danych; BEND, bendamustyna; IBR, ibrutynib; IRC, ocena niezależnej komisji centralnej; LEN, lenalidomid; n/o, nie osiągnięta; OS, przeżycie całkowite, ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; PFS, przeżycie wolne od progresji; RTX, rytuksymab; R-CHOP, schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem; ZAN, zanubrutynib

Do analizy klinicznej włączono również wspomniane wcześniej badania RWE, tj. Lèvy 2022 obejmujące populację pacjentów leczonych schematami opartymi na RTX oraz Epperla 2022 dotyczące stosowania IBR. W badaniu dot. terapii opartych na RTX osiągnięto ORR dla 100% pacjentów, natomiast populację badaną stanowiło tylko 15 chorych a definicja odpowiedzi na leczenie była odmienna od tej w badaniach dla ZAN. Z kolei, w badaniu dot. IBR uzyskana ORR wyniosła 58% na 109 chorych. Zarówno prawdopodobieństwo 24-mies. OS, jak i PFS było porównywalne do wyników ZAN, natomiast mediana OS i PFS wynosiła odpowiednio 71,4 mies. i 29 mies.

Bezpieczeństwo

W ramach zestawienia jakościowego przedstawiono również dane składające się na profil bezpieczeństwa analizowanych technologii. Wynikiem czego porównywalny odsetek pacjentów doświadczył co najmniej jednego TEAE. Ryzyko występowania poszczególnych TEAEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia było niższe u pacjentów leczonych ZAN w porównaniu do leczonych RTX w skojarzeniu z immunochemioterapią (odpowiednio 50% vs 76–96%) oraz do leczonych IBR (odpowiednio 50% vs 71%). W pozostałych przypadkach odsetki te różniły się nieznacznie.

Szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w przypadku ZAN rzadziej odnotowywano neutropenię, zaparcia i zmęczenie niż w trakcie stosowania schematów opartych o RTX. W porównaniu do IBR czy ACA, u chorych leczonych ZAN rzadziej występowały nudności i zmęczenie, a także biegunki w (z IBR) oraz kaszel (z ACA).

W zakresie odnalezionych RWE nie odniesiono się profilu bezpieczeństwa badanych technologii.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla zanubrutynibu (ZAN) w monoterapii

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi ZAN stosowanego w monoterapii były: zakażenia górnych dróg oddechowych (36%), zasinienie (32%), krwotok/krwiak (30%), neutropenia (30%), bóle mięśniowo-szkieletowe (27%), wysypka (25%), zapalenie płuc (24%), biegunka (21%) i kaszel (21%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego ($>3\%$) ZAN stosowanego w monoterapii były: neutropenia (21%), zapalenie płuc (14%), nadciśnienie tętnicze (8%), małopłytkowość (6%), niedokrwistość (6%) i krwotok/krwiak (4%).

Spśród 1550 osób leczonych ZAN 4,8% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc (2,6%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 5% pacjentów.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na danych dotyczących 1550 pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B, w tym 93 pacjentów z MZL, którzy otrzymywali ZAN w monoterapii. Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w analizowanej populacji.

Tabela 18. Działania niepożądane zgłaszane jako bardzo częste lub częste u pacjentów leczonych Brukinsa (zanubrutynib) w monoterapii wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie płuc ^a Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia serca	Migotanie i trzepotanie przedsionków	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia układu oddechowego	Kaszel	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Zasinienie Krwotok/krwiak ^a Nadciśnienie tętnicze	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Zaparcia	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe (bóle stawów i pleców)	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby neutrofilii Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Bardzo często

a) obejmuje również przypadki zakończone zgonem

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*Ryzyko krwotoku*

Brukinsa może zwiększać ryzyko krwotoku u pacjentów stosujących leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe, dlatego pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych krwawienia i kontrolować morfologię krwi. Równocześnie nie należy stosować leku Brukinsa z warfaryną ani z innymi antagonistami witaminy K.

Ryzyko zakażeń

Należy sprawdzić status zakażenia HBV u pacjenta, gdyż może wystąpić reaktywacja wirusa prowadząca do zakażeń. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń należy rozważyć leczenie profilaktyczne zgodne ze standardem postępowania.

Ryzyko cytopenii

Należy monitorować morfologię krwi raz w miesiącu.

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe

Najczęstszym drugim nowotworem złośliwym był rak skóry, dlatego zaleca się stosowanie środków chroniących przed słońcem.

Ryzyko migotania i trzepotania przedsionków

Szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, należy zapewnić monitorowanie pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych migotania i trzepotania przedsionków oraz wdrożyć stosowne leczenie.

Zespół rozpadu guza nowotworowego

Należy ocenić istotne zagrożenia tj. duża masa nowotworu, stężenie kwasu moczowego we krwi oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Wiek rozrodowy

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Brukinsa przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. W przypadku URPL czy EMA nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Na podstawie danych uzyskanych z systemu raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS, ang. FDA Adverse Event Reporting System) z okresu styczeń–marzec 2023 r. odnotowano problem w zakresie działania hepatotoksycznego leku Brukinsa³. Nie został on jednak włączony do wykazu leków wywołujących ciężkie i toksyczne uszkodzenie wątroby (DILIST, ang. Drug induced liver injury severity and toxicity dataset)

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii ZAN. Na dzień 10.07.2024 r. zgłoszono 1587 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziła z regionu amerykańskiego (51%) i dotyczyła głównie populacji po 65 r.ż. (ok. 33%). Jednak dla największego odsetka działań niepożądanych wiek pacjentów był nieznany (55%).

Poniżej przedstawiono najczęściej (>10%) raportowane działania niepożądane wg WHO.

Tabela 19. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu zanubrutynibu wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	388 (12%)
zmęczenie	76
gorączka	61
astenia	44
progresja choroby	44

³ Pozyskano z: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 10.07.2024]

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
zgon	38
Zakażenia i zarażenia	370 (11%)
COVID-19	47
zapalenie płuc	43
sepsa	29
infekcje	27
zakażenia dróg moczowych	25
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	364 (11%)
stosowanie off-label	124
stłuczenia	95
pominięcie dawki	49
przepisanie niedostatecznej dawki	45
niedostateczna dawka	37

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 10.07.2024

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

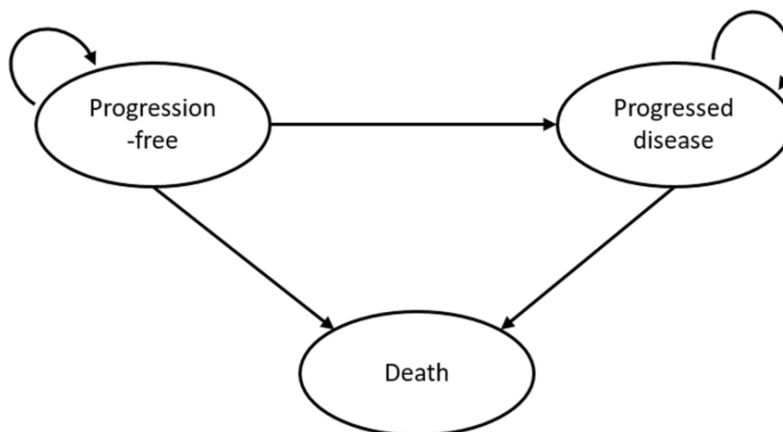
Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Terapię ZAN porównano w analizie użyteczności kosztów ze:

- standardem postępowania (SoC, ang. standard of care) – terapia oparta na rytuksymabie w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną, chlorambucylem, cyklofosfamidem lub lenalidomidem, schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- rytuksymabem w monoterapii,
- ibrutynibem.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-konsekwencji względem akalabrutynibu w monoterapii.

Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy [redacted] Model Markowa wnioskodawcy uwzględniał stan wolny od progresji, stan po progresji oraz zgon.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie analizy MAIC wnioskodawcy w oparciu o badania MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003 (ZAN), [redacted]

Porównanie z ACA na podstawie badań MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 (ZAN) oraz ACE-LY-003 (ACA).

Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania MAGNOLIA oraz analizy NICE TA627. Dodatkowo model uwzględnia korektę użyteczności ze względu na wiek pacjentów (za Hernandez 2022).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analiza użyteczności kosztów

Kategoria	ZAN	RTX	IBR	SoC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted] bez RSS: 614 087	[redacted] bez RSS: 369 064	[redacted] bez RSS: 186 487

Stosowanie ZAN w miejsce RTX, IBR i SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i od 186 do 614 tys. zł bez RSS. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 190 380 zł/QALY.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analiza kosztów konsekwencji

Kategoria	ZAN	ACA
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]

W analizie kosztów konsekwencji wnioskodawca wskazuje, że stosowanie ZAN wiąże się z kosztami na poziomie [redacted] odpowiednio z i bez RSS, oraz efektem na poziomie [redacted]. Koszty ACA wynoszą natomiast [redacted]. Dodatkowo wnioskodawca oszacował roczny koszt terapii ZAN na [redacted] odpowiednio z i bez RSS, natomiast ACA na [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano progowe ceny zbytu netto leku Brukinsa, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Wnioskowana cena zbytu netto leku Brukinsa to [REDACTED]

Tabela 22. Progowe ceny zbytu netto leku Brukinsa [zł]

ZAN vs.	Progowa CZN Brukinsa
RTX	[REDACTED]
IBR	[REDACTED]
SoC	[REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Komparatorem z najniższym CUR jest RTX.

Wnioskodawca początkowo przedstawił cenę zrównującą CUR, następnie jako uzupełnienie wymagań minimalnych cenę zrównującą koszty całkowite oszacowane w analizie użyteczności kosztów. Należy jednak zaznaczyć, że taki sposób oszacowania cen z art. 13 powoduje, że np. technologia przedłużająca życia i przez to stosowana dłużej musi być tańsza. Zgodnie z przyjętym w Agencji konsensusem zrównanie kosztów stosowania opisane w art. 13 ust. 3 UoR należy rozumieć jako analizę minimalizacji kosztów.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając koszty leków, koszty podania oraz koszty monitorowania (wszystkie koszty i założenia jak w analizie podstawowej wnioskodawcy). Przyjęto roczny horyzont czasowy. Cena wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, [REDACTED] czy alternatywne rozkłady krzywych PFS, TTD i OS (łącznie 26 scenariuszy). Do zmiany wnioskowania doszło [REDACTED]

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi [REDACTED] w porównaniu z RTX, [REDACTED] w porównaniu z IBR oraz [REDACTED] w porównaniu z SoC.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. 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?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe.

Należy mieć na uwadze, że głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z refundowanymi komparatorami, konieczność wnioskowania na podstawie badań jednoramiennych oraz pozostałe ograniczenia analizy klinicznej (patrz rozdział 4.1.3.2 *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*). Wnioskodawca wskazuje ponadto na szereg mniej istotnych ograniczeń jak brak danych odnośnie TTD dla komparatorów, źródło udziałów poszczególnych schematów w SoC czy źródło danych dotyczących intensywności dawkowania (wszystkie ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę znajdują się na s. 127-128 AE). Ograniczenia te zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości i nie wpływają na wnioskowanie z analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych oceniających zastosowanie wnioskowanej interwencji. W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przedstawił porównania z danymi rzeczywistymi dotyczącymi przeżycia całkowitego 76 pacjentów ze

Analitycy Agencji zwracają jednak na brak informacji o terapiach stosowanych w analizowanej grupie pacjentów.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Po sprawdzeniu rzeczywistych kosztów komparatorów uznano, że oszacowania wnioskodawcy nie wymagają aktualizacji. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Brukinsa (zanubrutynib, ZAN) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym). Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

Komparatorem w analizie jest standard postępowania (SoC, ang. standard of care), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną lub chlorambucylem lub cyklofosfamidem lub lenalidomidem lub schemat R-CHOP lub R-COP) lub ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie odnalezionych danych literaturowych oraz informacji uzyskanych w ramach konsultacji klinicznych. Określenie populacji docelowej przeprowadzono wieloetapowo, rozpoczynając od wyznaczenia rocznej liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z kodami rozpoznania wg ICD-10 C83 (Chłoniaki nieziarnicze rozlane) oraz C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych), na podstawie danych KRN. Następnie na podstawie publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 uwzględniono odsetek pacjentów z danym podtypem MZL. Zgodnie z publikacją Defranesco 2017 określono odsetek pacjentów z MZL skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy. Na kolejnym etapie wyznaczono odsetki min. pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w 1. linii leczenia i u których zastosowane zostanie leczenie 2. linii (w tym anti-CD20) i analogicznie u których zastosowane zostanie leczenie 3. i 4. linii (na podstawie publikacji Yang 2022 i opinii ekspertów klinicznych).

Udziały

Udziały opcji leczniczych w scenariuszu istniejącym oraz nowym przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się m.in. leczeniem pacjentów z MZL. Według wnioskodawcy ze względu na brak skutecznego leczenia finansowanego w powszechnej refundacji (SoC) założono szybkie przejmowanie rynku przez ZAN w analizowanej populacji docelowej. Dodatkowo analizie wrażliwości przyjęto alternatywne wartości rozpowszechnienia ZAN.

Koszty

Koszt produktu Brukinsa wnioskodawca określił na podstawie informacji otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego. Pozostałe koszty przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną, min. koszty leków, koszty monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln]				
Prawdopodobny	■	■	■	■
Scenariusz nowy [mln]				
Minimalny	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■
Koszty leku Brukinsa [mln]				
Minimalny	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■
Koszty inkrementalne [mln]				
Minimalny	■	■	4,27	14,32
Prawdopodobny	■	■	8,81	29,18
Maksymalny	■	■	10,71	35,37

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa spowoduje ■ i wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 8,81 mln zł w I roku i o 29,18 mln zł w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Brukinsa wynosi ■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. 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?	?	Oszacowanie liczebności populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo, opierając się o kilka różnych źródeł, zatem istnieje niepewność w zakresie tego oszacowania. Jednocześnie populacja docelowa wg wnioskodawcy jest zbieżna z liczbą pacjentów wskazaną przez ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
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?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zmiany zostały uzasadnione, przy czym należy mieć na uwadze, że założenia dotyczące potencjalnego przejścia udziałów w rynku oparto na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Przyjęcie alternatywnego rozpowszechnienia ZAN w analizie wrażliwości ma największy wpływ na zmianę wyników analizy wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jednocześnie należy zauważyć, że w AE wnioskodawcy, RTX w monoterapii został dodatkowo uwzględniony w obliczeniach oddzielnie od SoC.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Ze względu na brak możliwości identyfikacji wnioskowanego wskazania wg ICD-10, nie jest możliwe określenie liczby pacjentów z MZL wg danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Niepewność stanowi oszacowanie populacji docelowej, przeprowadzone wieloetapowo i w oparciu o różne źródła, m.in. dane KRS, opinie ekspertów, dane literaturowe.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich). Niemniej jednak zasadność przeprowadzonych na podstawie zidentyfikowanych danych oszacowań została poddana ocenie i potwierdzona przez czołowych polskich ekspertów klinicznych podczas posiedzenia Rady Doradczej dla ZAN, a niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- udziały opcji terapeutycznych w scenariuszu istniejącym i nowym określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla tego parametru.
- prognozowane wydatki zostały oszacowane na podstawie kosztów i innych parametrów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej oraz modelowania przebiegu choroby przyjętego w analizie ekonomicznej, zatem część ograniczeń analizy ekonomicznej dotyczą również analizy wpływu na budżet.
- w analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy”.

Uwagi analityków:

Największą niepewnością obarczone są oszacowania liczebności populacji docelowej. MZL jest chorobą rzadką i brak jest wiarygodnych i aktualnych danych epidemiologicznych dotyczących polskiej populacji. Dodatkowo w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób w wersji 10 (ICD-10, ang. International Classification of Diseases 10th Revision) brak jest odrębnego kodu przypisanego do MZL. Według wnioskodawcy „w praktyce do rozpoznawania zwyczajowo stosuje się kody ICD-10: C83.0 – chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek lub C85.7 – inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego”.

Zgodnie z korespondencją między Ministerstwem Zdrowia a Konsultant Krajową w dz. hematologii, na etapie akceptacji projektu programu lekowego przyjęto dla MZL kody C85.1 i C85.7, w celu zachowania spójności z przyjętymi kodami dla MZL w katalogu chemioterapii dla lenalidomidu (zał. C.84.d). Dodatkowo KK podkreśliła, że aktualnie MZL są różnie kodowane przez klinicystów, jednak kody ICD-10: C85.1 i C85.7 są bardziej zbliżone do rozpoznań MZL, niż kody C83, które odnoszą się do chłoniaków rozlanych.

Ponadto, ze względu na brak innych wiarygodnych danych, wnioskodawca w swoich oszacowaniach opierał się o dane literaturowe, m.in. publikacje Szumera-Ciećkiewicz 2014, w którym zaprezentowano dane z Krajowego Rejestru Histopatologicznego Chłoniaków z lat 2007-2012 (dane z 24 ośrodków z Polski), publikacje Defranesco 2017, w której zawarto dane z okresu od lipca 2010 r. do lipca 2017 r. obejmujące populacje włoską i amerykańską publikacje Yang 2022. Istnieje duża niepewność, czy dane sprzed 10 lat lub obejmujące populacje inną niż polska odzwierciedlają aktualną sytuację polskich pacjentów z MZL.

Niemniej ostateczne oszacowania populacji docelowej zostały zaakceptowane przez ekspertów w ramach spotkania Rady Doradczej i są spójne z opiniami ekspertów klinicznych, do których zwróciła się Agencja.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla wszystkich kluczowych parametrów. Przyjęto analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Uwzględniono min. zmiany w parametrach populacyjnych, tj. zmiana odsetka pacjentów leczonych kolejnymi liniami, w tym leczonych przeciwciałami anti-CD20 w kolejnych liniach, dotyczących udziału leków, kosztów monitorowania, podawania, średniej masy i powierzchni ciała pacjentów.

Analiza wrażliwości wykazała stabilność uzyskanych wyników. Największy wpływ na zmianę oszacowań miało przyjęcie alternatywnych wartości dla rozpowszechnienia ZAN w scenariuszu nowym. W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskowanie nie uległo zmianie.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Po sprawdzeniu rzeczywistych kosztów komparatorów uznano, że oszacowania wnioskodawcy nie wymagają aktualizacji. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

1. Ekspert NIO, prof. Jurczak, wskazuje, że w kryteriach kwalifikacji do projektu programu lekowego brakuje jednoznacznej informacji, że pacjent musi mieć wskazania do leczenia (stąd istnieje potencjalne ryzyko leczenia osób ze wznową procesu, którzy powinni być dalej w obserwacji, a nie leczeni). Według wytycznych NCCN 2024 za wskazania do rozpoczęcia leczenia uznaje się m.in.: obecność objawów ogólnych, ryzyko uszkodzenia innych narządów, klinicznie istotną cytopenię, dużą masę guza, istotną progresję choroby.
2. W zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia, ekspert NIO zaznacza, że w projekcie brakuje dokładnej informacji, co należy zrobić w razie wyniku dodatniego badania w kierunku WZW C (stosunkowo częste współistnienie z SMZL). Ekspert zaznacza, że odnośnik do ChPL nie jest wystarczający, a ww. dodatni wynik u części chorych nie powinien być przeciwwskazaniem do uczestnictwa w programie lekowym.
3. W zakresie monitorowania bezpieczeństwa leczenia, KW w dz. hematologii wskazuje za zasadne zredukowanie częstotliwości badań do raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy, a nie przez 12 miesięcy jak w przypadku analizowanego projektu programu lekowego.

Ponadto, w związku z prośbą Ministra Zdrowia o ocenę, czy zasadna jest zmiana w częstotliwości wykonywania badań dotyczących monitorowania skuteczności leczenia dla terapii objętych aktualnie refundacją w programie lekowym B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, Agencja poprosiła o opinię ekspertów klinicznych w ww. zakresie.

- Prof. Jurczak podsumował, że aktualne zapisy programu odnoszące się do monitorowania skuteczności leczenia są prawidłowe i nie ma potrzeby zmian w tym zakresie. Podkreślił również, że dla terapii tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem czy też w monoterapii ibrutynibem, uściślenie terminu wykonania badań monitorowania skuteczności leczenia jest zbyt rygorystyczne i nie ma uzasadnienia w codziennej praktyce klinicznej.
- Prof. Góra-Tybor podkreśla, że w zakresie leczenia podtrzymującego pacjentów z chłoniakiem grudkowym wymienione badania powinny być wykonywane tylko w przypadku podejrzenia progresji choroby.

Szczegółowe uwagi znajdują się w załącznikach – rozdz. 14 niniejszej AWA.

Propozycja MZ obejmuje dwa dodatkowe badania TK, PET-TK lub MR rocznie w przypadku pacjentów leczonych obinutuzumabem, dwa w przypadku leczenia tafasytamabem i jedno w przypadku leczenia ibrutynibem. Na podstawie danych NFZ za lata 2022-2023 i pierwsze półrocze 2024 roku ustalono, że dodatkowe badania mogą dotyczyć 931 pacjentów leczonych obinutuzumabem, 64 leczonych tafasytamabem i 187 leczonych ibrutynibem, przy czym każdorazowo wykorzystano najwyższą wartość. Ostatecznie w obliczeniach przyjęto, że zmiana programu będzie się wiązać z wykonaniem dodatkowych 5 910 badań obrazowych u 1 182 pacjentów. Koszt świadczeń TK, PET-TK i MR jak w analizie głównej.

Należy zwrócić uwagę, że koszty ww. badań znacznie się różnią, a Agencja nie dysponuje danymi pozwalającymi określić jakie badania rzeczywiście będą wykonywane w rozpatrywanej populacji. Dodatkowo analitycy Agencji zwracają uwagę, że monitorowanie skuteczności leczenia finansowane jest w ramach zryczałtowanego świadczenia, zatem zmiana kosztów ponoszonych przez NFZ nastąpiłaby dopiero po aktualizacji wyceny tego świadczenia.

Oszacowane wydatki NFZ związane z dodatkowymi badaniami TK, PET-TK i MR wyniosły od 0,84 mln zł do 14,15 mln zł. Najniższą kwotę uzyskano zakładając, że wszystkie dodatkowe badania to TK bez wzmocnienia kontrastowego, najwyższą że PET z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II. Wykonanie badania PET u wszystkich pacjentów w programie wydaje się mało prawdopodobne, także ze względu na niewielką liczbę ośrodków wykonujących to badanie. Zakładając arbitralny udział TK, MR i PET na odpowiednio 60%, 30% i 10% oraz uśredniając koszty świadczeń obejmujących dane badanie uzyskano kwotę dodatkowych wydatków na poziomie 2,86 mln zł.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Brukinsa (zanubrutynib) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 09.07.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Brukinsa” oraz „zanubrutynib”. Odnaleziono dwie opublikowane rekomendacje refundacyjne – francuską HAS 2023 i niemiecką G-Ba 2023. Zarówno wytyczne HAS 2023, jak i G-Ba 2023 podkreślały brak dodatkowych korzyści klinicznych terapii zanubrutynibem w porównaniu do standardu leczenia MZL. Jednak HAS 2023 zaleca włączenie ZAN do wykazu leków refundowanych (poziom refundacji: 100%) ze względu na istotną rzeczywistą korzyść w leczeniu MZL.

W przypadku wytycznych brytyjskich NICE 2024 i irlandzkich NCPE 2024 prace nadal są w toku. NCPE 2024 wskazuje na potrzebę wykonania pełnej HTA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	Dorośli pacjenci z MZL u których zastosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20	Pozytywna rekomendacja, ale brak dodatkowych korzyści klinicznych Zanubrutynib (ZAN) jest rekomendowany do włączenia w wykaz leków stosowanych w lecznictwie szpitalnym oraz na listę leków refundowanych (ang. retail formulary list of reimbursed proprietary medicinal products). Poziom refundacji to 100%. Rzeczywiste korzyści ze stosowania ZAN są znaczące w MZL. Natomiast nie potwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych związanych z zastosowaniem ZAN w porównaniu do aktualnych metod leczenia (ASMR V). Zwrócono uwagę na ograniczenia związane z brakiem badań porównawczych oraz niewielką liczebnością badanej próby (n=66) związaną z ograniczoną medianą okresu obserwacji. Głównym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie, który nie jest najbardziej istotnym punktem końcowym w chorobie indolentnej.
G-Ba 2023 (Niemcy)	Dorośli pacjenci z MZL u których zastosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20	Brak dodatkowych korzyści w odniesieniu do komparatorów Wyniki badań jednoramiennych MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 nie nadawały się do oceny dodatkowych korzyści, z względu na brak możliwości porównania z wybranymi komparatorami. Nie udowodniono zatem dodatkowej korzyści ze stosowania ZAN w populacji dorosłych z MZL po co najmniej jednej wcześniejszej terapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20. Wśród analizowanych komparatorów były: bendamustyna; schematy immunochemioterapii lub chemioterapii (CHOP, CVP, FCM+RTX), chlorambucyl, cyklofosfamid.
NICE 2024 (UK)	Dorośli pacjenci z MZL u których zastosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20	Ocena w toku Ocena zasadności refundowania ZAN dla pacjentów z MZL pozostaje w toku, spodziewana data wydania rekomendacji to 17.07.2024 r. Obecnie analizowana jest skuteczność kliniczna i efektywność kosztowa ZAN w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MZL. Wśród porównywanych technologii alternatywnych wymieniane są RTX z lub bez chemioterapii, chemioterapia, BSC oraz splenektomia (ale tylko dla SMZL).

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
<p>NCPE 2024 (Irlandia)</p>	<p>Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie MZL u których zastosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20</p>	<p><u>Wymagana jest pełna HTA</u> Zaleca się przeprowadzenie pełnej HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności ZAN w porównaniu z obecnym standardem leczenia.</p>

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu); ASMR V, brak klinicznej poprawy (ang. no clinical improvement); CHOP, cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon; CVP, cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon; FCM+RTX, fludarabina-cyklofosfamid-mitoksantron + rytuksymab; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; MZL, chłoniak strefy brzeżnej; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; ZAN, zanubrutynib

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania leku Brukinsa w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	TAK	TAK		
Bulgaria	TAK	NIE ^a		
Chorwacja	NIE	NIE		
Cypr	NIE	NIE		
Czechy	TAK	NIE ^a		
Dania	TAK	NIE ^a		
Estonia	NIE	NIE		
Finlandia	TAK	NIE ^a		
Francja	TAK	TAK		
Grecja	TAK	TAK		
Hiszpania	TAK	TAK		
Holandia	TAK	NIE ^a		
Irlandia	TAK	NIE ^a		
Islandia	TAK	NIE ^a		
Liechtenstein	TAK	NIE ^a		
Litwa	NIE	ND		
Luksemburg	TAK	TAK		
Łotwa	NIE	ND		
Malta	NIE	ND		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	TAK	NIE ^a		
Portugalia	NIE	ND		
Rumunia	TAK	NIE		
Słowacja	NIE	ND		
Słowenia	TAK	NIE ^a		
Szwajcaria	TAK	NIE ^a		
Szwecja	TAK	NIE ^a		
Węgry	NIE	ND		
Włochy	TAK	TAK		

a) refundowany we wskazaniach innych niż wnioskowane

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Brukinsa (zanubrutynib) w ocenianym wskazaniu refundacyjnym jest dostępny w obrocie i finansowany w 8 krajach UE i EFTA. Instrumenty podziału ryzyka w tych krajach są stosowane, za wyjątkiem 2 krajów, tj. Grecji i Luksemburga.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.06.2024 r., znak PLR.4500.918.2024.16.PRU (data wpływu do AOTMiT: 03.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), 120 kapsułek twardych, 80 mg, GTIN 08720598340112, we wskazaniu leczenia chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Dodatkowo Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o ocenę, czy zasadna jest zmiana w częstotliwości wykonywania badań dotyczących monitorowania skuteczności leczenia dla terapii objętych aktualnie refundacją w programie lekowym B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” (ICD-10: C82, C83, C85).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla wnioskowanej technologii jest standard postępowania (SoC, ang. standard of care), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie, rytuksymab w monoterapii (RTX), ibrutynib w monoterapii (IBR) oraz akalabrutynib w monoterapii (ACA).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego dla zanubrutynibu (ZAN) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność ZAN z wybranymi komparatorami (brak RCT).

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej do analizy klinicznej włączono:

- 2 jednoramienne, wielośrodkowe badania dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ZAN, tj. MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003;
- 9 badań dla komparatora (uwzględnionych m.in. w ramach porównania pośredniego MAIC wnioskodawcy i zestawienia jakościowego wyników), tj. 6 badań eksperymentalnych (ACE-LY-003, AUGMENT, CHRONOS-3, MAGNIFY, PCYC-1121 oraz SELENE) i 3 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Epperla 2022, Lévy 2022 oraz brytyjskie dane rejestrowe HMRN);
- 2 opublikowane porównania pośrednie MAIC dla ZAN vs IBR oraz ZAN vs RTX (Thieblemont 2023a, Thieblemont 2023b, Thieblemont 2023c, Thieblemont 2023d).

Dodatkowo wykorzystano dane poufne w opracowanym przez wnioskodawcę MAIC [tj. PrecisionHEOR 2023 oraz Beigene 2023 dla ZAN vs SoC (w tym terapię oparte o RTX) na podstawie danych pochodzących z MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003 oraz HMRN].

Wyniki dla ZAN w badaniach jednoramiennych MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

Zarówno do badania MAGNOLIA, jak i do BGB-3111-AU-003 włączono ograniczoną liczbę chorych (odpowiednio $n=68$ [ocenę skuteczności klinicznej dla 66 badanych] oraz $n=20$), z krótkim okresem obserwacji (MAGNOLIA: mediana = 28 mies., BGB-3111-AU-003: mediana = 35 mies.). Charakterystyka populacji włączonej do ww. badań była zbliżona, gdzie głównie były to osoby w wieku ok. 70 lat, w dobrym stopniu sprawności ECOG=0-1 a najczęstszym rozpoznaniem był chłoniak MALT.

W głównym badaniu rejestracyjnym MAGNOLIA, pierwszorzędowym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy – ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). W przypadku badania BGB-3111-AU-003 pierwszorzędowymi punktami był profil bezpieczeństwa i farmakokinetyka. Jednak ekspert kliniczny poproszony przez Agencję o opinię podkreśla, że wiarygodna ocena klinicznie istotnych punktów końcowych jak np. przeżycie wolne od progresji (PFS) wymagałaby przeprowadzenia badań randomizowanych a w przypadku rzadkiego rodzaju chłoniaka jakim jest MZL może to być utrudnione. Dlatego też ocena punktów związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie może być uzasadniona.

Poniżej przedstawiono głównie wyniki dotyczące ORR w ocenie niezależnej komisji (IRC) oraz przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), jakości życia i profilu bezpieczeństwa ZAN.

Punkty końcowe w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR - pierwszorzędowy punkt końcowy, CR i DOR)

Ogólna odpowiedź na leczenie ZAN (ORR wg IRC) wyniosła ponad 68% ($p<0,001$) przy wskaźniku całkowitej odpowiedzi (CR wg IRC) wynoszącym blisko 26% w badaniu MAGNOLIA. Wartość ORR w badaniu BGB-3111-

AU-003 była wyższa, tj. 80% a CR uzyskano u 20% badanych, ale trzeba mieć na uwadze, że populację docelową z R/R MZL stanowiło 20 chorych (tj. ok. 70% mniej badanych niż w badaniu MAGNOLIA). Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie była porównywalna dla wszystkich badanych podtypów MZL. W obu przypadkach wyniki w zakresie ORR były istotne klinicznie (ORR $\geq 60\%$).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,8 mies. w obu badaniach, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR wg IRC) nie została osiągnięta. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią do 24 mies. był zbliżony w obu badaniach (ok. 72-73%).

Punkty końcowe dotyczące przeżycia pacjentów (OS i PFS)

Mediany OS i PFS nie zostały osiągnięte w analizowanych najdłuższych okresach obserwacji, w obu badaniach. Szacowane prawdopodobieństwo PFS w 24 mies. wyniosło ok. 71% w badaniu MAGNOLIA i ok. 72% w badaniu BGB-3111-AU-003. Natomiast szacowane prawdopodobieństwo OS w 24 mies. było wyższe, tj. ok. 86% dla badania MAGNOLIA i ok. 84% dla BGB-3111-AU-003. W przypadku badania BGB-3111-AU-003, zarówno wartości PFS, jak i OS utrzymywały się w czasie (do 36 mies.).

Jakość życia

W ramach badania MAGNOLIA oceniano również poprawę ogólnej jakości życia związanej ze stanem zdrowia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L. W wyniku pomiaru EORTC-QLQ-C30, w populacji z R/R MZL leczonych ZAN stwierdzono istotną statystycznie poprawę ogólnej jakości życia, już od 3. Cyklu leczenia, za wyjątkiem 9. i 30. Cyklu. Największą poprawę zaobserwowano w przypadku terapii w 18. i 24. Cyklu leczenia. W zakresie własnej oceny stanu zdrowia w oparciu o skalę wzrokowo-analogową kwestionariusza EQ-5D-5L odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych jedynie w 24. Cyklu leczenia.

Bezpieczeństwo

Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z leczeniem ZAN. W badaniu MAGNOLIA odnotowano 5 zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs), ale uznanych za niezwiązane z terapią ZAN. TEAEs związane z leczeniem odnotowano u blisko 64% badanych a u 12% z nich przerywano leczenie ZAN na okres >1 dnia. Ciężkie TEAEs odnotowano dla 44% badanych, natomiast zgodnie z wynikami badania MAGNOLIA, u 10% pacjentów były one związane z leczeniem.

Najczęstszymi TEAEs związanymi z leczeniem ZAN (wg EMA 2022, analiza zbiorcza) były stłuczenia (19%), biegunka (9%) i neutropenia (8%). Wśród TEAEs o szczególnym znaczeniu, które są charakterystyczne dla stosowania BTKi, najczęściej wymieniano zakażenia (52%), krwotoki (42%), neutropenię (17%) i trombocytopenię (15%).

Zgodnie z bazą VigiAccess (WHO, stan na 10.07.2024) wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych ZAN są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (np. zmęczenie, gorączka), zakażenia i zarażenia (np. COVID-19, zapalenie płuc) oraz urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne (np. stosowanie off-label, stłuczenia).

Wyniki porównania pośredniego techniką MAIC

Ze względu na brak bezpośrednich porównań ZAN z analizowanymi komparatorami, wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich z korektą dopasowania MAIC.

Skuteczność kliniczna



Bezpieczeństwo



Wyniki zestawienia jakościowego

W ramach uzupełnień analiz wnioskodawca przedstawił porównanie o charakterze jakościowym dla analizowanych komparatorów z uwzględnieniem 6 badań eksperymentalnych i 3 badań RWE (). Zestawienie to charakteryzuje się jednak ograniczoną wiarygodnością a wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością. Wyniki badań eksperymentalnych i RWE podsumowano osobno.

Wyniki badań eksperymentalnych dla ZAN vs wybrane komparatory

Mediana PFS u pacjentów leczonych ZAN nie została osiągnięta, a wśród pacjentów leczonych w grupie komparatora nie przekroczyła 28 mies. (wyjątek BEND+RTX lub R-CHOP, badanie SELENE, gdzie mediana PFS wyniosła 91,6 mies. natomiast pacjenci z R/R MZL stanowili tutaj grupę 28 chorych). Szacowane odsetki 24 mies. PFS wg IRC były wyższe w grupie leczonych ZAN (ok. 71-72%) niż w pozostałych analizowanych terapiach (monoterapia RTX – 27-60%, RTX w skojarzeniu z immunochemioterapią – ok. 52%, IBR – 44% wg oceny badacza, ACA – 55% wg oceny badacza).

Mediana OS dla ZAN również nie została osiągnięta, podobnie w przypadku pozostałych komparatorów. Prawdopodobieństwo 24 mies. OS wyniosło 84-86% dla ZAN i było ono porównywalne z RTX+LEN (82%), IBR (79%) oraz ACA (86%). W przypadku RTX w monoterapii prawdopodobieństwo 24 mies. OS było wyższe (91-94%).

Osiągnięcie ORR, podobnie jak PFS, było wyższe w przypadku ZAN (68-80%) niż w pozostałych analizowanych terapiach a jedynie w przypadku badania SELENE w zakresie BEND+RTX/R-CHOP odpowiedź ta była wyższa, tj. 82% wg oceny badacza.

W zakresie profilu bezpieczeństwa, porównywalny odsetek pacjentów doświadczył co najmniej jednego TEAE. Ryzyko występowania poszczególnych TEAEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia było niższe u pacjentów leczonych ZAN w porównaniu do leczonych RTX w skojarzeniu z immunochemioterapią (odpowiednio 50% vs 76–96%) oraz do leczonych IBR (odpowiednio 50% vs 71%). W pozostałych przypadkach odsetki te różniły się nieznacznie.

W przypadku terapii ZAN rzadziej odnotowywano wystąpienie neutropenii, zaparć i zmęczenia niż w trakcie stosowania schematów opartych o RTX. W porównaniu do IBR czy ACA, u chorych leczonych ZAN rzadziej występowały nudności i zmęczenie, a także biegunki (z IBR) oraz kaszel (z ACA).

Wyniki badań RWE dla ZAN vs wybrane komparatory

W badaniu Lèvy 2022 dot. terapii opartych na RTX osiągnięto ORR dla 100% pacjentów, natomiast populację badaną stanowiło tylko 15 chorych a definicja odpowiedzi na leczenie była odmienna od tej w badaniach dla ZAN. Z kolei, w badaniu Epperla 2022 dot. IBR uzyskano ORR u 58% na 109 chorych. Zarówno prawdopodobieństwo 24-mies. OS, jak i PFS było porównywalne do wyników ZAN, natomiast mediana OS i PFS wynosiła odpowiednio 71,4 mies. i 29 mies.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Do niniejszej analizy włączono najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich dwóch latach, tj. 2022-2024 mając na uwadze fakt, że wnioskowana terapia została dopuszczona do obrotu w przedmiotowym wskazaniu w ostatnim kwartale 2022 r. Wyjątek stanowią jedyne dostępne wytyczne polskie w zakresie leczenia MZL, które włączono do analizy pomimo daty publikacji w 2020 r.

Oprócz ww. polskich wytycznych PTOK, włączono również dwa dokumenty wytycznych zagranicznych, tj. NCCN 2024 (USA) oraz BSH 2023 (UK). Zgodnie z wytycznymi amerykańskimi (NCCN 2024), zanubrutynib (ZAN) jest

preferowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z opornym/nawrotowym MZL (R/R MZL), u których uprzednio zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20. W rekomendacjach brytyjskich BSH 2023 wskazuje się, że ZAN (jako terapia celowana, najlepiej w ramach badań klinicznych) może być oferowany pacjentom z wielokrotnymi nawrotami MZL, którzy nie kwalifikują się do standardowej terapii.

Zarówno ww. zagraniczne wytyczne, jak i polskie wskazują, że wśród najczęściej zalecanych metod leczenia po niepowodzeniu 1 linii jest immunochemioterapia (schemat w zależności od czasu wystąpienia wznowy, nie wykazano przewagi jednego nad drugim).

Wytyczne podkreślają jednak, że ważna jest ocena wskazań do leczenia przed wdrożeniem terapii w R/R MZL (PTOK 2020a, NCCN 2024). W przypadku niespełnienia ww. wskazań, jak np. objawy ogólne, choroba masywna, klinicznie istotna cytopenia, zagrożenie funkcji narządów wewnętrznych czy istotna progresja choroby, należy wdrożyć aktywną obserwację pacjenta (BSH 2023).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie ZAN w miejsce RTX, IBR i SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i od 186 do 614 tys. zł bez RSS. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 190 380 zł/QALY. W analizie kosztów konsekwencji wnioskodawca wskazuje, że stosowanie ZAN wiąże się z kosztami na poziomie [redacted] odpowiednio z i bez RSS, oraz efektem na poziomie [redacted]. Koszty ACA wynoszą natomiast [redacted]. Dodatkowo wnioskodawca oszacował roczny koszt terapii ZAN na [redacted] odpowiednio z i bez RSS, natomiast ACA na [redacted].

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Komparatorem z najniższym CUR jest RTX. Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji cena wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [redacted].

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, [redacted] czy alternatywne rozkłady krzywych PFS, TTD i OS (łącznie 26 scenariuszy). Do zmiany wnioskowania doszło [redacted].

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi [redacted] w porównaniu z RTX, [redacted] w porównaniu z IBR oraz [redacted] w porównaniu z SoC.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z refundowanymi komparatorami.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Brukinsa (zanubrutynib, ZAN) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym). Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa spowoduje [redacted] i wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 8,81 mln zł w I roku i o 29,18 mln zł w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Brukinsa wynosi [redacted].

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie opublikowane rekomendacje refundacyjne – francuską HAS 2023 i niemiecką G-Ba 2023. Zarówno wytyczne HAS 2023, jak i G-Ba 2023 podkreślały brak dodatkowych korzyści klinicznych terapii

zanubrutynibem w porównaniu do standardu leczenia MZL. Jednak HAS 2023 zaleca włączenie ZAN do wykazu leków refundowanych (poziom refundacji: 100%) ze względu na istotną rzeczywistą korzyść w leczeniu MZL.

W przypadku wytycznych brytyjskich NICE 2024 i irlandzkich NCPE 2024 prace nadal są w toku. NCPE 2024 wskazuje na potrzebę wykonania pełnej HTA.

Uwagi do programu lekowego

Prof. Jurczak, wskazuje, że w kryteriach kwalifikacji do projektu programu lekowego brakuje jednoznacznej informacji, że pacjent musi mieć wskazania do leczenia (stąd istnieje potencjalne ryzyko leczenia osób ze wznową procesu, którzy powinni być dalej w obserwacji, a nie leczeni). Według wytycznych NCCN 2024 za wskazania do rozpoczęcia leczenia uznaje się m.in.: obecność objawów ogólnych, ryzyko uszkodzenia innych narządów, klinicznie istotną cytopenię, dużą masę guza, istotną progresję choroby.

Prof. Jurczak zaznacza ponadto, że w projekcie brakuje dokładnej informacji, co należy zrobić w razie wyniku dodatniego badania w kierunku WZW C (stosunkowo częste współistnienie z SMZL). Ekspert zaznacza, że odnośnik do ChPL nie jest wystarczający, a ww. dodatni wynik u części chorych nie powinien być przeciwwskazaniem do uczestnictwa w programie lekowym.

W zakresie monitorowania bezpieczeństwa leczenia prof. Góra-Tybor wskazuje za zasadne zredukowanie częstotliwości badań do raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy, a nie przez 12 miesięcy jak w przypadku analizowanego projektu programu lekowego.

Ankietowani eksperci są przeciwni zmianom dot. monitorowania zaproponowanym przez MZ.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Wnioskodawca zadeklarował, że obliczenia analizy ekonomicznej oparto na wynikach porównania MAIC zaprezentowanego w ramach analizy klinicznej, jednak nie przekazał kodu i bazy danych umożliwiającego powtórzenie tych kalkulacji (**§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia**). W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnia, że nie dysponuje ww. kodem i bazą danych, ponieważ nie zostały one przekazane przez autorów modelu globalnego.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zasadniczo zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne dla ZAN

MAGNOLIA	Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Clin Cancer Res. 2021 Dec 1;27(23):6323-6332.
	Opat S, Tedeschi A, Hu B, et al. Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study. Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):6801-6811.
	Opat, S. et al. 2023. Long-term efficacy and safety of zanubrutinib (ZANU) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) marginal zone lymphoma (MZL): final analysis of the MAGNOLIA (BGB-3111-214) trial. Abstract no. P1084 presented at the 2023 EHA Congress, June 8-11, 2023.
BGB-3111-AU-003	Phillips T, Chan H, Tam CS, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2022 Jun 14;6(11):3472-3479.
EMA 2022	EMA. 2022. Brukinsa: Committee for Medicinal Products for Human Use assessment report. 15 September 2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp 12.07.2024]

Badania pierwotne i wtórne dla komparatorów

ACE-LY-003	Strati P, Coleman M, Champion R, et al. (2022) A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. Br J Haematol 199(1):76–85.
AUGMENT	Leonard et al. (2019) AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. JCO 37(14):1188–1199.
CHRONOS-3	Matasar MJ, Capra M, Özcan M, i in. (2021) Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology 22(5):678–689.
MAGNIFY	EMA 2019. Revlimid - Committee for Medicinal Products for Human Use assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0107-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp 12.07.2024]
PCYC-1121	Noy A, De Vos S, Thieblemont C, et al. (2017) Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood 129(16):2224–2232.
	Noy A, et al. (2020) Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv. 4(22):5773–5784.
SELENE	Nastoupil LJ, Hess G, Pavlovsky MA, et al. (2023) Phase 3 SELENE study: ibrutinib plus BR/R-CHOP in previously treated patients with follicular or marginal zone lymphoma. Blood Advances 7(22):7141–7150.
Epperla 2022	Epperla N, Zhao Q, Chowdhury SM, et al. (2022) Predictive factors and outcomes for ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: a multicenter cohort study. J Hematol Oncol 15(1):96.
Lévy 2022	Lévy M, Dupuis J, Charpy C, et al. (2022) Rituximab or rituximab plus chlorambucil for translocation (11;18)-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a monocentric non-randomized observational study. Leukemia & Lymphoma 63(11):2597–2603.

Publikacje MAIC

Thieblemont 2023a	Thieblemont et al. (2023) Comparative efficacy of zanubrutinib (ZANU) versus rituximab (RTX) in relapsed marginal zone lymphoma (MZL): matching-adjusted indirect comparison (MAIC). Abstract no. P1113 presented at the 2023 EHA Congress, June 8-11, 2023.
Thieblemont 2023b	Thieblemont et al. (2023) Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of zanubrutinib (ZANU) versus ibrutinib (IBRU) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma (R/R MZL). Abstract no. P1093 presented at the 2023 EHA Congress, June 8-11, 2023.
Thieblemont 2023c	Thieblemont C, Wang K, Keeping S, i in. (2023) Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of zanubrutinib (ZANU) versus ibrutinib (IBRU) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma (R/R MZL). JCO 41(16_suppl):e19527–e19527.
Thieblemont 2023d	Thieblemont C, Wang K, Keeping S, i in. (2023) Comparative efficacy of zanubrutinib (ZANU) versus rituximab (RTX) in relapsed marginal zone lymphoma (MZL): Matching-adjusted indirect comparison (MAIC). JCO 41(16_suppl):e19526–e19526.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BSH 2023	Walewska R, Eyre TA, Barrington S, Brady J, Fields P, Iyengar S, et al. Guideline for the diagnosis and management of marginal zone lymphomas: A British Society of Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024;204(1):86–107.
G-Ba 2023	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Zanubrutinib (new therapeutic indication: marginal zone lymphoma (MZL), after min. 1 prior anti-CD20 therapy) of 15 June 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-9567/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-896_TrG_EN.pdf [dostęp 09.07.2024]
HAS 2023	HAS 2023 Zanubrutinib – BRUKINSA 80 mg, hard capsules. Initial inclusion. Original French opinion adopted by the Transparency Committee on 19 July 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-12/brukinsa_19072023_summary_ct20231_en.pdf [dostęp 09.07.2024]
NCCN 2024 v.2	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 2.2024 — April 30, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [dostęp 09.07.2024]
NCPE 2024	National Centre for Pharmacoeconomics Zanubrutinib (Brukina®) for marginal zone lymphoma. HTA ID: 23072. https://www.ncpe.ie/zanubrutinib-brukinsa-for-marginal-zone-lymphoma-hta-id-23072/ [dostęp 09.07.2024]
NICE 2024	National Institute For Health And Care Excellence. Health Technology Evaluation: Zanubrutinib for treating relapsed or refractory marginal zone lymphoma. Final scope. September 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10962/documents/final-scope [dostęp 09.07.2024] [prace w toku]
PTOK 2020a	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (aktualizacja z 26.05.2020). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: Kalinka, E. Rozdział 2.7. Chłoniaki strefy brzeżnej. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.7.Chloniaki_strefy_brzeznej_200520.pdf [dostęp 08.07.2024]
PTOK 2020b	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (aktualizacja z 26.05.2020). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Lech-Marañda, E. Rozdział 2.11. Chłoniak grudkowy. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf [dostęp 09.07.2024]

Pozostałe publikacje

Defrancesco 2017	Defrancesco I, Marcheselli L, Rattotti S, Cesaretti M, Frigeni M, Sciarra R, Cavallo F, Tedeschi A, Cabras MG, Merli M, Ferrari A, Re F, Spina M, Cencini E, Annibaldi O, i in. (2017) Real Life Data on Clinical Aspects and Treatment of Marginal Zone Lymphoma: An Analysis from the NF10 Project, an International, Prospective, Observational Study of the Fondazione Italiana Linfomi.
Hernandez 2022	Hernandez Alava M, Pudney S, Wailoo A. (2022) Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d
NICE TA627	Technology Appraisal [TA627]. Lenalidomide for treated follicular lymphoma and marginal zone lymphoma [ID1374]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/documents/committee-paper
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 7/2023	Rekomendacja nr 7/2023 z dnia 17 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Brukina (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/115/REK/2023_01_17_BP_RP_07_2023%20Brukina_OT%20PUBLIKACJA_REOPTR.pdf [dostęp 08.07.2024]

Rekomendacja Prezesa Agencji nr 80/2023	<p>Rekomendacja nr 80/2023 z dnia 18 lipca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”.</p> <p>https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/041/REK/RP%2080_2023%20Brukinsa%20BIP_REOPT_R.pdf [dostęp 08.07.2024]</p>
Stanowisko RP nr 7/2023	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”.</p> <p>https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/115/SRP/U_3_9_16012023_s_7_Brukinsa_zanubrutynib_w_ref_zacz.pdf [dostęp 08.07.2024]</p>
Stanowisko RP nr 79/2023	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.</p> <p>https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/041/SRP/U_28_201_17072023_s_79_Brukinsa_zanubrutynibum_w%20ref_REOPTR.pdf [dostęp 08.07.2024]</p>
Strona Hematoonkologia.pl	<p>Łojko, A. Nowe terapie celowane i komórkowe w leczeniu pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej – podsumowanie wykładu prof. Andreasa Viardota podczas EBMT Lymphoma Working Party Educational Course 15-17.11.2023.</p> <p>https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/6610-nowe-terapie-celowane-i-komorkowe-w-leczeniu-pacjentow-z-chloniakiem-strefy-brzeznej [dostęp 08.07.2024]</p>
Strona KRN	<p>Krajowy Rejestr Nowotworów – Chłoniak strefy brzeżnej. https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-strefy-brzeznej-czym-jest [dostęp 08.07.2024]</p>
Szumera Ciećkiewicz 2014	<p>Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. (2014) Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. Int J Clin Exp Pathol 7(6):3280–3286.</p>
Yang 2022	<p>Yang K, Liu T, Tang B, Shah B. (2022) P1158: REAL-WORLD TREATMENT PATTERNS AND ECONOMIC BURDEN OF PATIENTS WITH MARGINAL ZONE LYMPHOMA. HemaSphere 6:1045–1046.</p>

14. Załączniki

14.1. Zestawienie proponowanych zmian przez MZ w zakresie monitorowania leczenia w PL B.12.FM

Tabela 29. Zestawienie proponowanych zmian w programie lekowym B.12.FM oraz opinia ekspertów klinicznych

Terapia	Aktualny zapis	Propozycja zapisu	Uwagi/ocena zmian wg eksperta klinicznego	
			prof. W. Jurczak (ekspert NIO ^a)	prof. J. Góra-Tybor (KW w dz. hematologii)
1) obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w I linii leczenia, 2) obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w II lub kolejnych liniach leczenia	Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukującego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia): 1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).	Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukującego, a następnie co 6 miesięcy przez 2 lata w przypadku leczenia podtrzymującego oraz w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia): 1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).	Aktualny zapis jest lepszy – nie ma potrzeby dokonywania badań obrazowych co 6 miesięcy w trakcie leczenia podtrzymującego u chorych, u których nie podejrzewamy wznowy/progresji.	W mojej opinii w trakcie leczenia podtrzymującego pacjentów z chłoniakiem grudkowym wymienione badania obrazowe powinny być wykonywane jedynie w przypadku podejrzenia progresji choroby.
tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia – po 3. cyklach leczenia, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby: 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).	Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia – po 3. cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia), po 12 cyklach leczenia (w trakcie 13. miesiąca leczenia) oraz po każdym kolejnych 6 cyklach leczenia, a także w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby: 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).	Aktualny zapis jest lepszy – nie ma potrzeby dokonywania badań obrazowych co 6 miesięcy w trakcie leczenia podtrzymującego u chorych, u których nie podejrzewamy wznowy /progresji. Z kolei rygorystyczne stwierdzenie, że badanie musi być wykonane w czasie 4 miesiąca, czy 7 miesiąca leczenia, wprowadza niepotrzebny chaos, np. w razie konieczności odroczenia cyklu w związku z cytopenią czy infekcją. Takie rozwiązania są stosowane w badaniach klinicznych, ale nie są praktyczne w codziennej praktyce.	Nie mam uwag.

ibrutinib w monoterapii	Badania wykonywane w trakcie 4. oraz 7. miesiąca leczenia, a następnie w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu: 1) TK lub PET-TK lub NMR – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.	Badania wykonywane po 3. cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia), po 12 cyklach leczenia (w trakcie 13. miesiąca leczenia), po 24 cyklach leczenia (w trakcie 25. miesiąca leczenia) oraz w przypadku podejrzenia progresji/ nawrotu: 1) TK lub PET-TK lub NMR – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.	Jw.	Wymienione badania są adekwatne u pacjenta z chłoniakiem strefy płaszcza. Natomiast u chorego na przewlekłą białaczkę limfatyczną nie ma potrzeby wykonywania tak częstych badań obrazowych TK, PET, NMR. Wystarczająca jest ocena limfadenopatii za pomocą USG.
-------------------------	--	---	-----	--

a) Prof. Wojciech Jurczak, Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii w Krakowie

14.2. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu

Tabela 30. Produkty lecznicze i substancje czynne refundowane w przedmiotowym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 17.06.2024)

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Substancje czynne refundowane w ramach katalogu chemioterapii							
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	362,50	391,50	414,99	414,99
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2075,00	2241,00	2375,46	1659,96
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	518,75	560,25	593,87	414,99
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	776,00	838,08	888,36	888,36
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	194,00	209,52	222,09	222,09
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990345618	71,00	76,68	81,28	81,28
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	50,89	54,96	58,26	58,26
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	13,50	14,58	15,45	11,65
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	67,15	72,52	76,87	76,87
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	34,00	36,72	38,92	38,92
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,12	10,93	11,59	7,78
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,00	8,64	9,18	7,78
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	76,00	82,08	87,00	77,84
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	152,00	164,16	174,01	155,68
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	38,00	41,04	43,50	38,92
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	112,00	120,96	128,22	128,22

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	9,40	10,15	10,76	7,78
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	57,00	61,56	65,25	65,25
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	930,00	1004,40	1064,66	1064,66
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	42,00	45,36	48,08	38,92
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909991183325	1439,00	1554,12	1647,37	1647,37
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1038,00	1121,04	1188,30	686,88
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1557,00	1681,56	1782,45	1030,32
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	2076,00	2242,08	2376,60	1373,76
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	2595,00	2802,60	2970,76	1717,20
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	519,00	560,52	594,15	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	966,00	1043,28	1105,88	686,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	483,00	521,64	552,94	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1029,00	1111,32	1178,00	686,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991472207	1543,50	1666,98	1767,00	1030,32

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991472245	2572,50	2778,30	2945,00	1717,20
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	514,50	555,66	589,00	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1029,00	1111,32	1178,00	686,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1543,50	1666,98	1767,00	1030,32
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	2572,50	2778,30	2945,00	1717,20
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	514,50	555,66	589,00	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	03838989737627	600,00	648,00	686,88	686,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	03838989737634	900,00	972,00	1030,32	1030,32
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	03838989737641	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	03838989737658	300,00	324,00	343,44	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	966,00	1043,28	1105,88	686,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	483,00	521,64	552,94	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	945,00	1020,60	1081,84	686,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1417,50	1530,90	1622,75	1030,32
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	2362,50	2551,50	2704,59	1717,20
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	472,50	510,30	540,92	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991451431	1029,00	1111,32	1178,00	686,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991451455	1543,50	1666,98	1767,00	1030,32
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991451493	2572,50	2778,30	2945,00	1717,20
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394	514,50	555,66	589,00	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	966,00	1043,28	1105,88	686,88

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258	483,00	521,64	552,94	343,44
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830	1806,00	1950,48	2067,51	686,88
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793	903,00	975,24	1033,75	343,44
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301	1029,00	1111,32	1178,00	686,88
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991480318	1543,50	1666,98	1767,00	1030,32
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991480332	2572,50	2778,30	2945,00	1717,20
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991480288	514,50	555,66	589,00	343,44
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2036,70	2199,64	2331,61	1097,86
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	5093,10	5500,55	5830,59	2744,65
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	959,00	1035,72	1097,86	1097,86
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	441,00	476,28	504,86	504,86
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	33,23	35,89	38,04	30,60
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	133,64	144,33	152,99	152,99
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	8,90	9,61	10,18	13,03	9,07
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	25,00	27,00	28,62	36,26	36,26