



Zanubrutynib (Brukinsa®) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę BeiGene. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01 - 625 Warszawa
tel. / fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<https://healthquest.pl/>

Zamawiający

BeiGene Switzerland GmbH
Aeschengraben 27
4051 Basel

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	12
2 Problem zdrowotny.....	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.1.1 Etiologia i patogenezę	15
2.1.2 Rozpoznanie	16
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	19
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	22
2.1.4.1 Chorobowość w Polsce	22
2.1.4.2 Zapadalność w Polsce	22
2.1.4.3 Chorobowość na świecie	22
2.1.4.4 Zapadalność na świecie	22
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	23
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
2.2 Wybór populacji docelowej.....	41
3 Interwencja - zanubrutynib (Brukinsa®)	43
3.1 Charakterystyka interwencji.....	43
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	43
3.1.2 Działania niepożądane	44
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	46
3.1.4 Kompetencje personelu.....	46
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	46
3.2.1 Warunki refundacji zanubrutynibu	46
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla zanubrutynibu	47
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	48
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	50
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	56
4 Komparator.....	58
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	58
4.2 Charakterystyka komparatora	64
4.2.1 Ibrutynib	64
4.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji	65
4.2.1.2 Działania niepożądane	65
4.2.1.3 Monitorowanie stosowania technologii.....	66
4.2.1.4 Kompetencje personelu.....	66

4.2.2	Schemat leczenia BR (bendamustyna + rytuksymab)	66
4.2.3	Schemat leczenia DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid)	67
5	Efekty zdrowotne	69
6	Rodzaj i jakość dowodów	71
7	Podsumowanie	72
8	Aneks	73
8.1	Uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT	73
Spis rycin		76
Spis tabel		77
Piśmiennictwo		79

Skróty i akronimy

AMSAG	<i>Australia Medical and Scientific Advisory Group</i>
anty-GM1	przeciwciała przeciwko gangliozydowi M1
anty-MAG	przeciwciała przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną (ang. <i>myelin-associated glycoprotein</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplant</i>)
BCL2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BCR	receptor limfocytu B (ang. <i>B-cell antigen receptor</i>)
BDR	bortezomib + deksametazon + rytuksymab
BM	szpik kostny (ang. <i>bone marrow</i>)
BR	bendamustyna + rytuksymab
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
BTk	kinaza Brutona (ang. <i>Bruton kinase inhibitor</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CHAD	choroba zimnych aglutynin (ang. <i>cold hemagglutinin disease</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CXCR4	<i>C-X-C motif chemokine receptor 4</i>
del	delecja
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>
DRC	deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
EMN	<i>European Myeloma Network</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FL	chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
FLC	wolny łańcuch lekki (ang. <i>free light chain</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	hemoglobina
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HSV	zespół nadlepkości (ang. <i>hyperviscosity syndrome</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IgA	immunoglobulina typu A
IgG	immunoglobulina typu G
IGH	Gen kodujący łańcuch ciężki Ig (ang. <i>immunoglobulin heavy locus</i>)

IgM	immunoglobulina typu M
IPSSWM	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma (ang. <i>International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IWMF	<i>International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation</i>
IWWM	Międzynarodowe Warsztaty dotyczące makroglobulinemii Waldenströma (ang. <i>International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia</i>)
LPL	chłoniak limfoplazmocytowy (ang. <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i>)
MGUS	gammapatia IgM o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MR	mniejsza odpowiedź (ang. <i>minor response</i>)
mSMART	<i>Mayo Stratification for Macroglobulinemia And Risk-adapted Therapy</i>
mTOR	kinaza, ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>)
MYD88	<i>myeloid differentiation primary response 88</i>
MZL	chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFκB	jądrowy czynnik transkrypcyjny κB (ang. <i>nuclear factor kappa B</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>)
OeGHO	<i>Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PLT	hemoglobina
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SGH-SSH	<i>Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie Société Suisse d'Hématologie</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMZL	śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>splenic B-cell marginal zone lymphoma</i>)
SSMO	<i>Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie</i>
SV	lepkość surowicy (ang. <i>serum viscosity</i>)
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TLRs	receptory Toll-podobne (ang. <i>toll-like receptors</i>)
TNFAIP3	<i>tumor necrosis factor α-induced protein 3</i>
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WM	makroglobulinemia Waldenströma (ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych zanubrutynibu (Brukinsa®) w ramach kategorii dostępności refundacyjnej program lekowy - „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0)”. Program lekowy ma obejmować [REDAKTOWANE]

(Zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, **makroglobulinemia Waldenströma** (ang. *Waldenström macroglobulinemia*, WM) jest chorobą rzadką, która zgodnie z klasyfikacją opracowaną w 2017 r. przez Światową Organizację Zdrowia, jest definiowana jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozy (ang. *lymphoplasmacytic lymphoma*, LPL) zajmującego szpik kostny (ang. *bone marrow*, BM) z gammapatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego. Makroglobulinemia Waldenströma, u pacjentów w podeszłym wieku (64 - 73 lat), manifestuje się potencjalnie zagrażającymi życiu objawami klinicznymi i występowaniem wtórnych powikłań.

Mimo braku regulacji prawnych wrowadzających odrębny tryb finansowania leków stosowanych w chorobach rzadkich, takich jak makroglobulinemia Waldenströma, w zakresie oceny ich przesłanek refundacyjnych, Minister Zdrowia każdorazowo bierze pod uwagę kwalifikację danej choroby jako rzadkiej. Zauważenie szczególnego statusu tej choroby pozostaje również w zgodzie z Narodowym Planem na rzecz Chorób Rzadkich, który również odnosi się do kwestii dostępności do leków stosowanych w tych chorobach.

Makroglobulinemia Waldenströma wywodzi się z komórki B pamięci immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i / lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tzw. etap zmiany klasy syntezowanych przeciwciał. **U większości pacjentów (97%) z WM potwierdzono wystąpienie mutacji L265P typu gain-of-function w genie MYD88.** Powoduje ona konstytutywną aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona i czynnik transkrypcyjny NF-κB. U około 40% chorych na WM zidentyfikowano dodatkowe mutacje w genie *CXCR4* dotyczące C-końcowego fragmentu receptora dla chemokiny CXCL12.

Makroglobulinemia Waldenströma jest rzadką postacią chłoniaka niezziarniczego, którego roczna zapadalność nie przekracza 1/10 000 pacjentów. **Szacuje się, że w Europie z WM żyje obecnie około 50 000 osób - roczna wartość zapadalności na WM znajduje się w przedziale 3,8 - 4,6/1 000 000/rok.** Około jedna trzecia pacjentów z WM jest diagnozowana przed 65 rokiem życia, a blisko jedna czwarta chorych w momencie postawienia diagnozy ma 75 lub więcej lat. Mężczyźni są bardziej narażeni na rozwój WM - wskaźniki zapadalności są blisko dwukrotnie wyższe u mężczyzn w porównaniu z kobietami. **W populacji europejskiej zapadalność na WM u mężczyzn szacuje się na 7,3/1 000 000, zaś u kobiet na 4,2/1 000 000.** Surowe wskaźniki zapadalności na WM znajdują się w przedziale 3,8 - 12,24/1 000 000/rok, ze średnią wartością oszacowaną na 8,8/1 000 000/rok. Dane te są zbliżone do wartości opublikowanych na liście nowotworów rzadkich RARECARE - 8,1/1 000 000/rok.

Obecność objawów WM przypisuje się rozwojowi guza. Obejmują one szereg wyniszczających i potencjalnie zagrażających życiu powikłań związanych z naciekaniem szpiku kostnego i wysokim stężeniem białka monoklonalnego klasy IgM. Intensywność objawów i rokowanie zależy od profilu genetycznego guza - status mutacji *MYD88^{WT}* oraz nabycie mutacji C-końcowego fragmentu genu *CXCR4* są związane z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i zwiększoną opornością na leczenie.

Jednymi z najczęstszych objawów makroglobulinemii Waldenströma są cytopenie, głównie anemia, która stanowi najczęstszy powód, dla którego pacjenci z WM wymagają leczenia. W praktyce klinicznej, w momencie rozpoczęcia leczenia anemia występuje u 72% pacjentów. Obecność białka monoklonalnego IgM może prowadzić do objawów zespołu nadlepkości (ang. *hyperviscosity syndrome*, HSV), którego symptomy początkowo mogą być niespecyficzne, powodując osłabienie i zawroty głowy. Kolejne pojawiające się objawy dotyczą zaburzeń widzenia (pogorszenie ostrości wzroku), bólu głowy, upośledzenia słuchu, krwawienia z jamy nosowo - gardłowej, zaburzenia równowagi oraz ataksji.

Zaburzenia świadomości, otępienie, encefalopatia, a także śpiączka mogą wystąpić w przypadku ostrego HSV. U części chorych na WM, obecność IgM może manifestować się jako neuropatia (ok. 20% - 25% chorych), krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin czy amyloidoza.

Wraz z postępowaniem makroglobulinemii Waldenströma, dochodzi do rozwoju choroby pozaszpikowej, która stwarza zagrożenie uszkodzenia narządów wewnętrznych. **Pacjenci zgłaszają także związane z WM upośledzenie aktywności fizycznej i zdrowia psychicznego, prowadzące do ogólnego pogorszenia jakości życia.** Wśród chorych z WM, u których diagnozę postawiono przed 60 rokiem życia wskazuje się, że 68% osób zgłasza upośledzenie zdolności do poruszania się, 61% depresję, 52% konieczność spędzania części lub większości dnia w łóżku, 13% konieczność pomocy, a 2% całkowitą zależność od innych osób w zakresie opieki osobistej. Dostępne dane wskazują, że blisko 61% pacjentów z WM czuje się przygnębionych, a 48% chorych w związku z postawioną diagnozą doświadcza poważnych trudności finansowych.

Do rozpoznania makroglobulinemii Waldenströma **konieczne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforze surowicy krwi lub immunofiksacji**, niezależnie od jego stężenia oraz nacieku chłoniaka limfoplazmocytozy w szpiku kostnym. Biorąc pod uwagę obecność objawów klinicznych, stężenie białka monoklonalnego IgM oraz stopień nacieczenia szpiku kostnego, wyróżnia się **objawową WM, bezobjawową WM, gammopatię IgM o nieustalonym znaczeniu** (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS*) **oraz zespoły chorobowe zależne od białka IgM** (ang. *IgM - related disorders*). Bezobjawowa makroglobulinemia Waldenströma rozpoznawana jest, gdy w trepanobiopsji szpiku stwierdzona zostaje obecność $\geq 10\%$ nacieku LPL i / lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu ≥ 3 g / dl, ale bez współistnienia objawów klinicznych i cech uszkodzenia narządów charakterystycznych dla WM. Gammopatie IgM o nieustalonym znaczeniu rozpoznawane są u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM < 3 g / dl, naciek LPL $< 10\%$ oceniony w trepanobiopsji szpiku, a także prawidłowe stężenie hemoglobiny oraz prawidłową liczbę płytek krwi. Celem leczenia makroglobulinemii Waldenströma jest złagodzenie objawów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań i uszkodzenia narządów wewnętrznych. Wśród obecnie dostępnych opcji terapeutycznych wymienia się chemioterapię środkami alkilującymi, terapię biologiczną przeciwciałami monoklonalnymi, inhibitory proteasomu, terapie celowane oraz zabiegi chirurgiczne i inne, w tym splenektomia (chirurgiczne usunięcie śledziony), plazmafereza czasowo usuwająca IgM z surowicy (zwłaszcza w przypadku zespołu nadlepkoci), celowana radioterapia obniżająca rozmiar węzłów chłonnych lub mas w komórkach WM i transplantacja komórek macierzystych. W przypadku chorych z nawrotem lub opornością rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT.

WM jest chorobą nieuleczalną. Przy obecnym standardzie leczenia pacjenci z objawową WM mają krótszą przewidywaną długość życia w porównaniu z populacją ogólną. **Pięcioletnie przeżycie całkowite wynosi zazwyczaj poniżej 80%. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z WM znajduje się w zakresie 5 - 10 lat.** Szacuje się, że około 60% pacjentów umiera z przyczyn związanych z WM.

Pacjenci z objawową WM wymagają szybkiej kontroli guza, aby zmniejszyć ryzyko powikłań i uszkodzenia narządów wewnętrznych. W trakcie trwania terapii, chorzy otrzymują kilka linii leczenia. W związku z tym zamiast bardziej agresywnych metod, preferuje się opcje terapeutyczne, których celem jest osiągnięcie zarówno trwałej skuteczności, jak i tolerowanego profilu bezpieczeństwa. Dostępne wytyczne kliniczne zalecają wybór odpowiedniej metody leczenia na podstawie charakterystyki pacjenta, obrazu choroby i spodziewanych powikłań. Ze względu na przewlekły, indolentny charakter WM, bezpieczeństwo i tolerancja leczenia odgrywają ważną rolę w procesie terapeutycznym.

Do niedawna nie istniały żadne leki stosowane w monoterapii, ani terapie skojarzone zatwierdzone do stosowania w leczeniu WM. Do połowy 2021 roku, ibrutynib stanowił jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z WM. W sierpniu (FDA) i listopadzie (EMA) 2021 r. zanubrutynib został zarejestrowany,

odpowiednio na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy, do stosowania we wskazanym leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Obecnie dostępnych i finansowanych *off label* w Polsce, w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0), jest 21 substancji czynnych. W ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarybina, ifosfamid, merkaptouryna, metotreksat, oksaliplatyna, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny, bortezomib. **Należy tu nadmienić, iż wyżej wskazane substancje stosowane są poza ich wskazaniami rejestracyjnymi z powodu braku refundowanej terapii label.**

Wnioskuje się o dostępność terapii zanubrutynibem (Brukinsa®) w ramach kategorii dostępności refundacyjnej program lekowy - „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0)” za odpłatnością bezpłatnie. Program lekowy ma obejmować [REDACTED]

Dotychczas zidentyfikowano jednaście (HAS, G-BA, IQWiG, ZN, Swissmedic, Medicinrådet, PBAC, NCPE, CADTH, NICE, SMC) Agencji HTA/institucji działających w ochronie zdrowia, które w latach 2021 - 2022, opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla zanubrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma. **Wydano siedem pozytywnych (NICE 2022, SMC 2022, Swissmedic 2022, Medicinrådet 2022, PBAC 2022, NCPE 2021, CADTH 2021) i jedną pozytywną warunkową (ZN 2022) rekomendację refundacyjną.** Na stronach niemieckich agencji oceny technologii medycznych (G-BA 2022, IQWiG 2022) odnaleziono analizę kliniczną i ekonomiczną produktu leczniczego Brukinsa.

Ze względu na oszacowane w Wielkiej Brytanii wartości ICER rzędu < 30 000 £/QALY, który stanowi wartość akceptowalną dla NHS, pozytywna decyzja *National Institute for Health and Care Excellence* o refundacji zanubrutynibu została ograniczona do populacji dorosłych pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedno wcześniejsze leczenie oraz u których terapia schematem BR jest odpowiednia. Szkocka agencja *Scottish Medicines Consortium* argumentuje swoją decyzję postępowaniem terapeutycznym, który stanowi zanubrutynib - zapewnia podobną skuteczność do ibrutynibu i potencjalnie lepszy profil działań niepożądanych ze strony serca. Komisja podkreśla, że stosowanie doustnej monoterapii zanubrutynibem może przynieść korzyści w porównaniu z obecnie stosowanymi lekami podawanymi dożylnie.

Szwajcarska *Swissmedic* rekomenduje finansowanie zanubrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub jako terapia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii. Preparat Brukinsa® został dopuszczony do obrotu na podstawie art. 13 *Therapeutic Products Act* (TPA) - oznacza to, że produkt leczniczy jest już dopuszczony do obrotu w innym kraju, w którym kontrola produktów leczniczych jest na zbliżonym poziomie. W związku z tym, podejmując decyzję o dopuszczeniu preparatu Brukinsa® do obrotu w Szwajcarii, *Swissmedic* zaakceptował część oceny i decyzji wydanej przez organ kanadyjski (*Health Canada*). Duńska *Medicinrådet* rekomenduje finansowanie zanubrutynibu u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma oraz wskazuje, że zastosowane leczenie może spowolnić rozwój choroby. Agencja podkreśla, że działanie i skutki uboczne wynikające ze stosowania zanubrutynibu są porównywalne do osiągniętych w trakcie terapii ibrutynibem. *Medicinrådet* wskazuje także, że leczenie zanubrutynibem wiąże się z mniejszą częstością występowania migotania przedsionków, krwawień i zapalenia płuc w porównaniu z ibrutynibem, co może mieć wpływ na liczbę i charakterystykę pacjentów, którym oferowane będzie leczenie. W szczególności mniejsza częstość występowania migotania przedsionków może oznaczać, że więcej pacjentów może pozostać przy leczeniu zanubrutynibem.

W 2022 r. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) dokonał ponownej oceny wniosku dotyczącego refundacji zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii oraz pacjentów z nawrotem choroby lub opornością na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedną

wcześniejszą terapię. PBAC uznał, że istnieje duża i niezaspokojona potrzeba skutecznego leczenia WM. W kontekście ograniczonych danych klinicznych dotyczących tej rzadkiej choroby PBAC uznał, że przedstawiony model ekonomiczny jest wystarczająco wiarygodny do podjęcia decyzji refundacyjnej, a prezentowane wyliczenia wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej terapii.

W 2021 roku, *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) oraz *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH) wskazały na zasadność finansowania terapii zanubrutynibem. W Irlandii (NCPE) przygotowano tzw. *rapid HTA* (skrótowa forma raportu), na podstawie którego stwierdzono, że nie jest konieczne przeprowadzenie pełnej oceny technologii. W związku z tym możliwe było rozpoczęcie negocjacji dotyczących ceny preparatu. Obecnie zanubrutynib (Brukinsa®) jest refundowany w Irlandii. CADTH wskazało na konieczność spełnienia dodatkowych kryteriów, tj. pacjenci muszą uzyskać wynik ≤ 2 w skali ECOG oraz u pacjentów nie może występować żadne z następujących - wcześniejsza ekspozycja na inhibitor BTK oraz transformacja choroby. CADTH uznało, że istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba zwiększenia liczby opcji leczenia WM, zwłaszcza w przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie WM, dla których nie ma obecnie jasnego standardu leczenia, a leczenie uzupełniające z zastosowaniem chemioimmunoterapii ma ograniczoną skuteczność. Biorąc pod uwagę całość dowodów uznano, że zanubrutynib spełnia potrzeby wskazane przez pacjentów, ponieważ stanowi dodatkową opcję leczenia, z możliwością wystąpienia mniejszej liczby działań niepożądanych i bez widocznego pogorszenia jakości życia.

W 2022 r. Zorginstituut (ZN) wydał pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną. ZN zaleca włączenie zanubrutynibu do pakietu świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Waldenströma, u których zastosowano co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lub jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii. ZN podkreśla konieczność spełnienia warunku związanego z ceną, tj. cena netto po pomysłnych negocjacjach cenowych nie przekroczy ceny netto dotychczasowego leczenia ibrutynibem.

Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK). Tworzy on 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. Zanubrutynib jest inhibitorem BTK drugiej generacji o większej dostępności biologicznej i selektywności, a także korzystniejszym profilem interakcji lekowych w porównaniu z ibrutynibem. **Preparat Brukinsa® stanowi alternatywę dla inhibitora BTK pierwszej generacji - ibrutynibu, w szczególności dla pacjentów, u których stosowanie ibrutynibu jest przeciwwskazane.** Produkt leczniczy Brukinsa® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy leczenia makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0) w populacji chorych z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii oraz w populacji wcześniej nieleczonej u chorych nie kwalifikujących się do standardowych schematów chemioimmunoterapii.

Pięć wytycznych klinicznych zostało opublikowanych po dopuszczeniu zanubrutynibu do leczenia WM, w tym wytyczne europejskie *British Society for Haematology* (BSH 2022) i *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (DGHO 2022), amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2023), australijskie *Medical and Scientific Advisory Group* (MSAG 2022) oraz międzynarodowe wytyczne *International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation* (IWMF 2021). **Wytyczne te rekomendują stosowanie zanubrutynibu zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w terapii wcześniej leczonej WM.** Panel ekspertów *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wskazuje na zanubrutynib, jako preferowany schemat w terapii podstawowej WM, jak i do stosowania u wcześniej leczonych pacjentów, przypisując mu kategorię rekomendacji 1. Kategoria ta wskazuje na istnienie wysokiej jakości dowodów oraz jednogłośnego konsensusu zalecającego interwencję. Wszystkie pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane przez NCCN jako preferowane schematy w terapii podstawowej oraz stosowane w ramach leczenia kolejnych linii, w tym BR, BDR, DRC, posiadają kategorię rekomendacji 2A, co wskazuje na jednogłośny konsensus zalecający interwencję, ale powstały w oparciu o dowody niższej jakości. Wytyczne *Medical and Scientific Advisory Group* 2022,

wśród rekomendowanych schematów I linii leczenia WM, z poziomem rekomendacji I, wymieniają terapię z zastosowaniem BR, monoterapię ibrutynibem oraz zanubrutynibem. Inhibitor BTK drugiej generacji - zanubrutynib, który uzyskał w drugiej połowie 2021 r. (FDA: sierpień, EMA: listopad) rejestrację do stosowania w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, uzyskał już refundację w Szwajcarii, Danii, Irlandii, Kanadzie oraz Australii w leczeniu pacjentów *fit* i *unfit*.

Siedem wytycznych klinicznych, które zostały opublikowane przed dopuszczeniem zanubrutynibu - inhibitora BTK drugiej generacji, do stosowania we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma, w tym wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021) i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020), europejskie *European Myeloma Network* (EMN 2018) i *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2018), amerykańskie *Mayo Stratification for Macroglobulinemia And Risk-adapted Therapy* (mSMART 2021), australijskie *Australia Medical and Scientific Advisory Group* (AMSAG 2017) oraz międzynarodowe wytyczne *International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia* (IWWM 2020), rekomendują stosowanie BTKi pierwszej generacji - ibrutynibu. Rekomendacja ta dotyczy szczególnie chorych wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii, a także populacji pacjentów z R/R WM.

Obecnie nie istnieje jeden standard leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (ang. *treatment-naive*) i kwalifikują się (pacjenci *fit*) do stosowania chemioimmunoterapii. W pierwszej linii leczenia, wśród rekomendowanych schematów wymieniana jest terapia inhibitorami BTK oraz terapia skojarzona z zastosowaniem DRC, BR, BRC oraz BDR. Schematy leczenia stosowane w R/R WM zawierają terapie podawane w ramach I linii leczenia - chemioimmunoterapia (DRC lub BR), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rytuksymabem (IWWM 2020, PGSz 2021, PTOK 2020, ESMO 2018, mSMART 2021). W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii (pacjenci *unfit*), z postacią WM wymagającą terapii, która była już wcześniej leczona, ibrutynib (BTKi pierwszej generacji) stanowi obecnie główny standard terapeutyczny w większości rozwiniętych systemów opieki zdrowotnej, który jest rekomendowany do stosowania zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia (BSH 2022, DGHO 2022, NCCN 2023, IWMF 2021, PGSz 2021, PTOK 2020, EMN 2018, ESMO 2018, mSMART 2021, IWWM 2020). Polskie wytyczne kliniczne również rekomendują stosowanie ibrutynibu, zarówno w ramach I linii leczenia (PTOK 2020), jak i terapii R/R WM (PGSz 2021, PTOK 2020).

W pozostałych przypadkach u pacjentów z R/R WM wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego pacjenta i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT. Zalecana jest również kwalifikacja pacjentów z R/R do badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków (PGSz 2021, PTOK 2020, ESMO 2018, AMSAG 2017, IWWM 2020).

Panel ekspertów *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wskazuje na ibrutynib +/- rytuksymab, jako preferowany schemat w terapii podstawowej WM, jak i do stosowania u wcześniej leczonych pacjentów, przypisując mu kategorię rekomendacji 1. Wszystkie pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane przez NCCN jako preferowane schematy posiadają kategorię rekomendacji 2A (NCCN 2023). Mimo iż w krajach Europy ibrutynib jest finansowany zarówno w leczeniu pacjentów z R/R WM, jak i TN WM, w krajach takich jak Anglia, Irlandia Północna, Norwegia, Portugalia, Szwecja oraz Walia, ibrutynib nie jest finansowany w leczeniu MW. Ibrutynib został ostatnio całkowicie usunięty z finansowania w Wielkiej Brytanii (*National Health Service*) - nawet z funduszu finansującego leki stosowane w leczeniu raka.

Komparatorami dla wnioskowanej interwencji (zanubrutynibu) będą: ibrutynib w monoterapii, schemat bendamustyna + rytuksymab (BR) oraz schemat deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid (DRC). Dostępny na rynku ibrutynib (Imbruvica®) został uznany przez Europejską Agencję Leków za odpowiedni komparator dla zanubrutynibu, który w 2021 r. został dopuszczony do obrotu we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma. Ibrutynib uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Mimo iż Rada Przejrzystości wydała negatywną rekomendację refundacyjną, AOTMiT w 2018 roku zarekomendował finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w sytuacji, gdy wykorzystane są wszystkie dostępne refundowane technologie. W 2022 roku, pomimo umieszczenia preparatu Imbruvica® na liście produktów

leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), pacjenci kontynuują rozpoczętą wcześniej refundowaną terapię ibrutynibem w ramach procedury RDTL. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych RDTL został zakwalifikowany jako świadczenie gwarantowane, co oznacza, iż finansowanie substancji czynnej ibrutynib w ramach RDTL jest finansowaniem terapii ze środków publicznych. Objęcie jej finansowaniem w ramach RDTL jest równoznaczne z przyjęciem, iż ta substancja jest substancją refundowaną w polskim systemie opieki zdrowotnej.

Preparat Brukinsa® (zanubrutynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach kategorii dostępności refundacyjnej program lekowy „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0)”, **dając szansę pacjentom na opanowanie ostrych, zagrażających życiu powikłań (nadlepkosć), złagodzenie różnorodnych objawów przewlekłych (chłoniak złośliwy), wydłużenie czasu przeżycia i zachowanie jakości życia.**

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych zanubrutynibu (Brukinsa®), w ramach kategorii dostępności refundacyjnej program lekowy - „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0)”. Program lekowy ma obejmować [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania zanubrutynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Makroglobulinemia Waldenströma (ang. *Waldenström macroglobulinemia*, WM), będąca chorobą rzadką i wolno rozwijającą się, zgodnie z klasyfikacją opracowaną w 2017 r. przez Światową Organizację Zdrowia, jest definiowana jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozy (ang. *lymphoplasmacytic lymphoma*, LPL) zajmującego szpik kostny (ang. *bone marrow*, BM) z gammopatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego (Swerdlow 2017, Wang 2020). Makroglobulinemia Waldenströma, u pacjentów w podeszłym wieku (64 - 73 lat), objawia się potencjalnie zagrażającymi życiu objawami klinicznymi i występowaniem wtórnych powikłań (Kyle 2012, Kastritis 2015).

Chłoniak limfoplazmocytozy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje on szpik kostny, czasami węzły chłonne oraz śledzionę. Jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytozy z różnicowaniem komórkowym. Większość przypadków chłoniaka limfoplazmocytozy przebiega z produkcją białka monoklonalnego klasy IgM (spełnione kryteria WM). U mniej niż 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub typ niewydzielający LPL (Swerdlow 2008, Swerdlow 2017, PGSz 2021).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) należy do grupy złośliwych chorób immunoproliferacyjnych (ICD-10: C88) (MSKCiPZ 2008).

Etiologia WM nie została w pełni poznana. Predyspozycje genetyczne i występowanie przewlekłych chorób zapalnych w wywiadzie wiążą się z podwyższonym ryzykiem rozwoju WM. Dotychczas nie odnotowano jednego schorzenia lub genu, który byłby ściśle związany z tą chorobą (Janz 2013). U większości pacjentów z WM potwierdzono wystąpienie mutacji typu wzmocnienia funkcji (*gain-of-function*) w genie *MYD88* (ang. *myeloid differentiation primary response 88*) zlokalizowanym na chromosomie 3p22.2. **Najczęstszą mutacją *MYD88* jest mutacja L265P, którą stwierdza się u około 97% pacjentów.** Powoduje ona konstytutywną aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona (ang. *Bruton's kinase inhibitor*, BTK) i czynnik transkrypcyjny NF-κB (ang. *nuclear factor kappa B*) (Paludo 2016, Castillo 2017). **U około 40% chorych na WM zidentyfikowano dodatkowe mutacje w genie *CXCR4*** dotyczące C-końcowego fragmentu receptora dla chemokiny CXCL12. Mutacja *CXCR4* prawie zawsze występuje u pacjentów z mutacją *MYD88*, jednak chorzy bez mutacji w genie *MYD88* mogą także wykazywać jej obecność (Trean 2020).

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia oraz nacieku LPL w BM (Swerdlow 2008, Swerdlow 2017).

Biorąc pod uwagę obecność określonych objawów klinicznych, stężenie białka monoklonalnego IgM oraz stopień nacieczenia szpiku kostnego, wyróżnia się:

- objawową WM,
- bezobjawową WM,

- MGUS - gammopatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*),
- zespoły chorobowe zależne od białka IgM (*IgM-related disorders*) (Dimopoulos 2014, Gertz 2019).

We wczesnych stadiach rozwoju WM nie daje objawów, a choroba przez wiele lat może nie zostać wykryta. W momencie postawienia diagnozy pacjenci mają około 64 - 73 lat. U 75% z nich występują objawy związane z chorobą i wskazane jest rozpoczęcie leczenia (Kyle 2012, Pophali 2019). Rozwój WM może być poprzedzony gammopatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS), charakteryzującą się obecnością IgM bez nacieku LPL do szpiku kostnego. **W ciągu pięciu lat, u około 5% pacjentów z rozpoznanym MGUS dochodzi do rozwoju makroglobulinemii Waldenströma** (Kyle 2013).

Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma można podzielić na te, które wynikają z nacieczenia szpiku kostnego przez komórki chłoniaka oraz objawy związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (ESMO 2018, Wang 2020). Najczęstszymi objawami występującymi w momencie rozpoznania są niedokrwistość i objawy konstytucyjne, takie jak gorączka, zmęczenie, nocne poty i utrata masy ciała (Buske 2018). Około 15% - 20% chorych może mieć powiększoną śledzionę i / lub wątrobę oraz limfadenopatię. Obecność białka monoklonalnego IgM może prowadzić do wystąpienia objawów zespołu nadlepkości (ang. *hyperviscosity syndrome*, HSV), który dotyczy do 35% pacjentów (Kapoor 2015). U części chorych z WM, obecność białka monoklonalnego IgM może manifestować się jako neuropatia (dotyczy ok. 20% - 25% chorych), krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin czy amyloidoza (Ghobrial 2012, D'Souza 2013).

WM jest rzadką postacią chłoniaka nieziarniczego, którego roczna zapadalność nie przekracza 1/10 000 pacjentów. Szacuje się, że w Europie z WM żyje obecnie około 50 000 osób - roczna wartość zapadalności na WM znajduje się w przedziale 3,8 - 4,6/1 000 000/rok (Materiały firmy). Około jedna trzecia pacjentów z WM jest diagnozowana przed 65 rokiem życia, a blisko jedna czwarta chorych w momencie postawienia diagnozy ma 75 lub więcej lat (Tomkins 2019, Leisten 2015, Kastritis 2015). Mężczyźni są bardziej narażeni na rozwój WM - wskaźniki zapadalności są blisko dwukrotnie wyższe u mężczyzn w porównaniu z kobietami (Paludo 2016, Garcia-Sanz 2001, Phekoo 2008, Leisten 2015, Brandefors 2018). W populacji europejskiej zapadalność na WM u mężczyzn szacuje się na 7,3/1 000 000, zaś u kobiet na 4,2/1 000 000 (Wang 2012, ESMO 2018). Surowe wskaźniki zapadalności na WM znajdują się w przedziale 3,8 - 12,24/1 000 000/rok, ze średnią wartością oszacowaną na 8,8/1 000 000/rok (Materiały firmy). Dane te są zbliżone do wartości opublikowanych na liście nowotworów rzadkich RARECARE - 8,1/1 000 000/rok (RARECARE 2002). Dane pochodzące z krajowych rejestrów prowadzonych w Stanach Zjednoczonych, które zostały dostosowane do populacji europejskiej wskazują, że roczny wskaźnik zapadalności na WM/LPL wynosi 3,9 - 4,6/1 000 000/rok (Materiały firmy).

Każdego roku w Stanach Zjednoczonych makroglobulinemię Waldenströma rozpoznaje się u około 1 000 - 1 500 osób (Teras 2016). Współczynnik zapadalności dostosowany do wieku wynosi 3,4/1 000 000 mężczyzn i 1,7/1 000 000 kobiet. **Zapadalność na WM wzrasta wraz z wiekiem.** U osób poniżej 45. roku życia szacowana jest na 0,1/1 000 000. U dorosłych w wieku powyżej 75 lat, zapadalność ta wzrasta do 36,3 przypadków na 1 mln na rok (Wang 2012, ESMO 2018).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

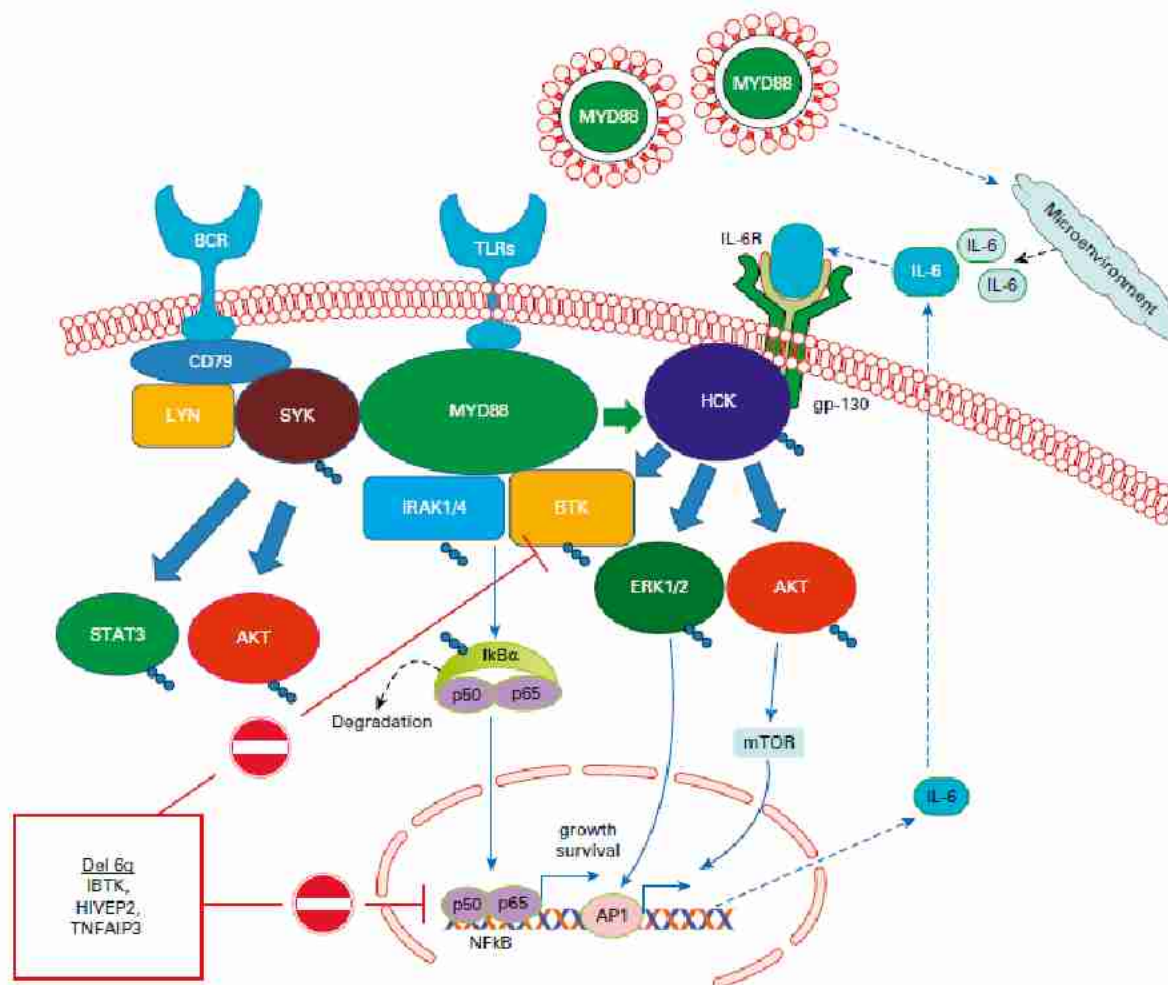
Makroglobulinemia Waldenströma wywodzi się z komórki B pamięci immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i / lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tzw. etap zmiany klasy syntezowanych przeciwciał (Braggio 2012).

U około 40% - 50% pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma stwierdza się występowanie del 6q21-25. Zlokalizowany w tym regionie gen *PRDM1* koduje czynnik transkrypcyjny, który hamuje aktywność genów zaangażowanych w proliferację komórkową i różnicowanie limfocytów B w kierunku komórek plazmatycznych. W regionie 6q21-25 zlokalizowany jest także gen supresorowy *TNFAIP3*. Jego inaktywacja prowadzi do konstytutywnej aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego kB, odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM (Braggio 2012).

W 2012 r. Treon i wsp. zidentyfikowali obecność mutacji pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* zlokalizowanego na chromosomie 3p22.2 (Treon 2012). Obecność mutacji *MYD88* L265P została odnotowana u ponad 90% chorych na WM. Mutacja ta może sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona oraz konstytutywną aktywację NF-kB (Ryc. 1; Treon 2011). Obecność mutacji *MYD88* L265P stwierdzono u 50% - 80% pacjentów z gammopatią IgM o nieustalonym znaczeniu (Treon 2012). Hunter i wsp. zidentyfikowali pierwszą w historii zgłoszoną mutację somatyczną w ludzkim raku z udziałem *CXCR4*. Występowanie tej mutacji stwierdzono u 30% pacjentów z WM - dotyczy C - końcowego fragmentu receptora dla chemokiny CXCL12 (Hunter 2014).

Rodzaj mutacji w genach *MYD88* i *CXCR4* może mieć implikacje kliniczne i wpływać na odpowiedź na leczenie. U pacjentów z obecnością mutacji *MYD88* L265P i mutacji nonsensownej w genie *CXCR4* częściej obserwowano zajęcie szpiku kostnego, wyższe stężenia IgM oraz objawy kliniczne WM, w tym zespół nadlepkoci. U pacjentów z mutacją *MYD88* L265P i mutacją typu *frameshift* (przesunięcie ramki odczytu) w genie *CXCR4* rzadziej stwierdzano limfadenopatię (Treon 2012, Treon 2015).

Ryc. 1 Udział mutacji genu *MYD88* w patogenezie makroglobulinemii Waldenströma (Treon 2020).



Delecje w chromosomie 6q powodują utratę ważnych regulatorów sygnalizacji *MYD88*, w tym inhibitora BTK oraz regulatorów NF-κB: *HIVEP2* i *TNFAIP3*. Komórki z makroglobulinemią Waldenströma eksportują zmutowany gen *MYD88* przez pęcherzyki zewnątrzkomórkowe w celu indukowania kaskad sygnalizacyjnych w komórkach tucznych i makrofagach, które tworzą wspomagające mikrośrodowisko prozapalne.

BCR - receptor komórek B; mTOR - *mammalian target of rapamycin*; TLRs - receptory Toll-podobne;

2.1.2 Rozpoznanie

Do rozpoznania makroglobulinemii Waldenströma **konieczne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji**. Do rozpoznania WM dochodzi niezależnie od wartości oznaczonego stężenia IgM oraz nacieku chłoniaka limfoplazmocytowego w szpiku kostnym (Swerdlow 2008, Swerdlow 2017).

Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny WM, podczas 8-ych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących makroglobulinemii Waldenströma (*8th International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia, IWWM-8*) opracowano wytyczne dotyczące wstępnej oceny pacjentów z podejrzeniem lub ustalonym rozpoznaniem WM. Ocena ta ma na celu dokładne określenie charakterystyki choroby i rozpoznania związanych z nią powikłań (Treon 2015, Castillo 2016). W 2018 roku, wytyczne kliniczne dotyczące oceny pacjentów z WM opublikowane zostały również przez *European Society for Medical Oncology (ESMO)* (ESMO 2018).

W tabeli Tab. 1 przedstawiono zasady diagnostyki pacjentów z WM zgodnie z rekomendacjami ESMO oraz IWWM-8.

Tab. 1 Diagnostyka pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma zgodnie z rekomendacjami 8th International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia oraz European Society for Medical Oncology (Castillo 2016, ESMO 2018).

Historia choroby	Wywiad rodzinny w kierunku WM i innych zaburzeń limfoproliferacyjnych z komórek B.
Badanie fizykalne	Objawy: gorączka, nocne poty i utrata masy ciała, organomegalia, objawy nadlepkoci, neuropatia, choroba Raynauada, wysypka, obrzęki obwodowe, nieprawidłowości skórne, duszność. W przypadku wysokiego poziomu IgM i podejrzewania nadlepkoci należy wykonać badanie dna oka.
Badania laboratoryjne	Pełne badanie morfologii krwi: <ul style="list-style-type: none"> • pełny panel metaboliczny, • stężenie Ig w surowicy (IgA, IgG, IgM), • elektroforeza i immunofiksacja surowicy krwi, • stężenie beta-2-mikroglobuliny w surowicy krwi, • diagnostyka serologiczna (HBV, HCV i HIV).
Aspiracja i biopsja szpiku kostnego	<ul style="list-style-type: none"> • immunohistochemia, • cytometria przepływowa, • badanie mutacji L265P genu <i>MYD88</i>,
Jeśli są wskazania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • krioglobuliny, • miano zimnych aglutynin, • lepkość surowicy krwi, • badanie przesiewowe w kierunku choroby von Willebranda, • oznaczanie ilościowe białka w 24-godzinnej zbiorce moczu, • FLC w surowicy krwi, • NTproBNP, troponiny sercowe, • EMG, anty-MAG, anty-GM1 (konsultacja z neurologiem),
Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z podaniem dożylnego kontrastu u pacjentów, u których rozważa się zastosowanie terapii.	

anty-GM1 - przeciwciała anty-GM1; anty-MAG - przeciwciała przeciwko osłonce mielinowej; beta-2M - beta-2 mikroglobulina; BM - szpik kostny; CT - tomografia komputerowa; EMG - elektromiografia; FLC - wolny łańcuch lekki; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B; HCV - wirus zapalenia wątroby typu C; HIV - ludzki wirus niedoboru odporności; IHC - immunohistochemia; Ig - immunoglobulina; NTproBNP - N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B; WM - makroglobulinemia Waldenströma;

Biorąc pod uwagę obecność objawów klinicznych, stężenie białka monoklonalnego IgM oraz stopień nacieczenia szpiku kostnego, **wyróżnia się objawową WM, bezobjawową WM, gammopatię IgM o nieustalonym znaczeniu** (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) oraz **zespoły chorobowe zależne od białka IgM** (ang. *IgM - related disorders*) (Dimopoulos 2014, Gertz 2019; Tab. 2).

Bezobjawowa makroglobulinemia Waldenströma rozpoznawana jest, gdy w trepanobiopsji szpiku stwierdzona zostaje obecność $\geq 10\%$ nacieku LPL i / lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu ≥ 3 g / dl, ale bez współistnienia objawów klinicznych i cech uszkodzenia narządów charakterystycznych dla WM. Gammopatie IgM o nieustalonym znaczeniu rozpoznawane są u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM < 3 g / dl, naciek LPL $< 10\%$ oceniony w trepanobiopsji szpiku, a także prawidłowe stężenie hemoglobiny oraz prawidłową liczbę płytek krwi (Dimopoulos 2014, Gertz 2019).

Transformacja IgM MGUS do WM dotyczy około 5% pacjentów (Kyle 2013). U niektórych chorych mogą występować objawy kliniczne wynikające z obecności nieprawidłowego białka IgM, jednak nie stwierdza się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów

przez komórki chłoniakowe. U takich pacjentów rozpoznaje się zespoły chorobowe zależne od IgM, które manifestują się jako obwodowe neuropatie, krioglobulinemia lub pierwotna amyloidoza (Dimopoulos 2014, Gertz 2019).

Tab. 2 Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM (Dimopoulos 2014, Gertz 2019).

Kryteria	MGUS IgM	Bezobjawowa WM	Objawowa WM	Zespoły chorobowe zależne od IgM
Białko monoklonalne IgM	< 3 g / dl	≥ 3 g / dl	+	+
Nacieczenie szpiku	< 10%	≥ 10%	≥ 10%	+ / - *
Objawy związane z naciekami chłoniaka	-	-	+	-
Objawy związane z IgM	-	-	+ / -	+

* klon limfocytów B wykrywany metodami cytometrii przepływowej lub PCR, przy braku morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka;

MGUS IgM (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) - gammopatia IgM o nieustalonym znaczeniu; WM (ang. *Waldenström macroglobulinemia*) - makroglobulinemia Waldenströma;

W diagnostyce różnicowej makroglobulinemii Waldenströma należy uwzględnić szpiczaka plazmocytozy (ang. *plasma cell myeloma*, PCM) oraz chłoniaki B-komórkowe wytwarzające monoklonalne białko IgM. U chorych na szpiczaka plazmocytozy klasy IgM stwierdza się nacieczenie szpiku kostnego przez patologiczne plazmocyty, a także obecność zmian osteolitycznych w kościach, a u niektórych pacjentów niewydolność nerek (Dimopoulos 2014, Gertz 2019).

W diagnostyce różnicowej wykorzystuje się badania cytogenetyczne. Obecność del 13q, t(11;14) lub t(4;14) stwierdza się u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Na rozpoznanie PCM wskazuje także obecność klonalnych rearanżacji w genie kodującym łańcuch ciężki Ig (IGH), które w WM są nieobecne. Różnicując między WM, a MZL, w szczególności śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. *splenic B - cell marginal zone lymphoma*, SMZL), należy zwrócić uwagę na wyniki badania immunofenotypowego komórek. Nadekspresja antygenów CD22+ i CD11c+ obserwowana jest w SMZL - w WM częściej stwierdzana jest ekspresja CD25+ (88% vs 44%). W SMZL dominuje również splenomegalia oraz może dochodzić do zajęcia węzłów chłonnych czy tkanki pozawęzłowej (D'Souza 2013, Dimopoulos 2014, Gertz 2019).

W makroglobulinemii Waldenströma głównym markerem cytogenetycznym jest del6q, a mutacja MYD88 L265P występuje u większości pacjentów z WM. W SMZL stwierdza się obecność del7q, +3q czy +5q, a u około 10% chorych identyfikuje się mutację MYD88 L265P. W MCL obserwuje się nacieczenie szpiku przez monomorficzne komórki, powiększenie węzłów chłonnych i śledziony oraz nacieki w narządach pozawęzłowych, najczęściej w przewodzie pokarmowym. U większości chorych na MCL występuje t(11;14). Chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) charakteryzuje się naciekiem szpiku przez małe monomorficzne limfocyty B z wpuklonym jądrem, a u 70% - 90% chorych stwierdza się klonalne rearanżacje genu BCL2 (Ghobrial 2012, D'Souza 2013, Dimopoulos 2014, Gertz 2019).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obecność objawów WM przypisuje się rozwojowi guza. Obejmują one szereg wyniszczających i potencjalnie zagrażających życiu powikłań związanych z naciekaniem szpiku kostnego i wysokim stężeniem białka monoklonalnego klasy IgM. Intensywność objawów i rokowanie zależy od profilu genetycznego guza - status mutacji *MYD88^{WT}* oraz nabycie mutacji C-końcowego fragmentu genu *CXCR4* są związane z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i zwiększoną opornością na leczenie (Materiały firmy).

Co najmniej 25% pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma nie ma żadnych objawów związanych z chorobą, a nowotwór zostaje zdiagnozowany na podstawie nieprawidłowych wyników badań krwi zleconych podczas rutynowej wizyty. Z czasem u pacjentów mogą rozwinąć się powikłania związane z WM (LLS 2018). Chorzy zgłaszają związane z WM upośledzenie aktywności fizycznej i zdrowia psychicznego, prowadzące do ogólnego pogorszenia jakości życia (Tohidi-Esfahani 2019, Tomkins 2019, SILLC 2014). Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma wynikają z nacieczenia szpiku kostnego przez komórki chłoniaka oraz obecności białka monoklonalnego klasy IgM (ESMO 2018, Wang 2020; Tab. 3).

U ponad połowy pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, w momencie rozpoznania występują niespecyficzne objawy konstytucyjne, takie jak zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka i nocne poty, które wynikają z nacieku LPL w BM (Buske 2018). Około 15% - 20% chorych może mieć powiększoną śledzionę i / lub wątrobę oraz limfadenopatię (Ghobrial 2012, D'Souza 2013). **Jednym z najczęstszych objawów makroglobulinemii Waldenströma są cytopenie, głównie anemia** (LLS 2018). Upośledzenie hematopoezy z powodu naciekania LPL w BM, w połączeniu z niedoborem żelaza spowodowanym nadprodukcją hepcydyny przez komórki limfoplazmocytarne, powszechnie prowadzi do niedokrwistości (Wang 2020, Maqbool 2020). Niedokrwistość stanowi najczęstszy powód, dla którego pacjenci z WM wymagają leczenia - w praktyce klinicznej występuje ona u 72% pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia (Buske 2018). Bardziej rozległy nacieki nowotworowy BM może powodować inne cytopenie (tj. małopłytkowość, leukopenię) (Wang 2020, Maqbool 2020).

Na samoocenę zdrowia pacjentów z WM negatywnie wpływa obciążenie objawami choroby (Frustaci 2020). Wśród najczęściej raportowanych, zgłaszanych przez prawie połowę pacjentów z WM, są zmęczenie i osłabienie mięśni (Tohidi-Esfahani 2019, SILLC 2014). Dostępne dane zgromadzone wśród chorych, u których diagnozę postawiono przed 60 rokiem życia wskazują, że 68% osób zgłaszało upośledzenie zdolności do poruszania się, 61% depresję, 52% konieczność spędzania części lub większości dnia w łóżku, 13% konieczność pomocy, a 2% całkowitą zależność od innych osób w zakresie opieki osobistej (Tomkins 2019).

W międzynarodowym, przekrojowym badaniu pacjentów z WM, w którym dokonano pomiaru jakości życia u 355 pacjentów z WM pochodzących z 17 krajów, za pomocą kwestionariusza jakości życia *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30), skali *Impact of Event Scale* dla objawów zespołu stresu pourazowego (PTSD) oraz pytań dotyczących poszczególnych objawów. Wśród 156 pacjentów, którzy udzielili odpowiedzi w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, średnia ocena ogólnego stanu zdrowia wyniosła 5,1, a średnia ocena ogólnej jakości życia 5,8 w skali od 1 (bardzo zła) do 7 (doskonala) (Tohidi-Esfahani 2019).

W 2014 roku, francuskie stowarzyszenie zajmujące się CLL i WM, SILLC (*association de Soutien et d'Information à la Leucemie Lymphode Chronique et la Maladie de Waldenström*), przeprowadziło wśród 134 pacjentów z WM badanie ankietowe dotyczące jakości życia. Pacjenci zgłaszali istotny wpływ obciążenia objawami choroby, w szczególności zmęczenia i osłabienia mięśniowego, na ich ogólne samopoczucie. Pacjenci raportowali ponadto istotny wpływ na ich ogólny nastrój i funkcjonowanie w życiu rodzinnym (SILLC 2014). W badaniu *Rory Morrison WM Registry* oceniano wyniki zgłaszane przez pacjentów, u których rozpoznano WM w wieku 60 lat lub wcześniej. Spośród 62 chorych zgłaszających swój stan funkcjonalny, 42 pacjentów (68%) raportowało upośledzenie zdolności do poruszania się, 32 pacjentów (52%) zgłosiło potrzebę spędzania części lub większości dnia w łóżku, 8 pacjentów (13%) potrzebę pomocy w samoopiece, a 1 pacjent (2%) zgłosił całkowitą zależność od innych osób w zakresie opieki osobistej. Około 29 pacjentów (48%) raportowało, że w związku z diagnozą doświadcza poważnych trudności finansowych. Spośród 59 chorych, którzy ocenili swoje samopoczucie, 36 pacjentów (61%) zgłosiło, że czuje się przygnębionych. Około 27 osób (46%) zgłosiło, że jest lekko przygnębionych, 8 (14%) - umiarkowanie przygnębionych, a 1 pacjent (2%) - bardzo przygnębiony (Tomkins 2019).

Obecność białka monoklonalnego IgM może prowadzić do objawów zespołu nadlepkości (ang. *hyperviscosity syndrome*, HSV), co zostało wyjaśnione bardziej szczegółowo poniżej. U części chorych na WM, obecność IgM może manifestować się jako neuropatia (ok. 20% - 25% chorych), krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin czy amyloidoza. W WM można także zaobserwować nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej, kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej), jelitach (zespół złego wchłaniania, biegunki, krwawienia) oraz w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią zespołu Bing-Neel (Ghobrial 2012, D'Souza 2013). U niektórych pacjentów, białko monoklonalne IgM obecne we krwi i tkankach może powodować objaw Raynauda (LLS 2018). Wraz z postępem WM coraz częściej dochodzi do rozwoju choroby pozaszpikowej, która stwarza zagrożenie uszkodzenia narządów wewnętrznych (Maqbool 2020).

Tab. 3 Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma (ESMO 2018, Wang 2020).

Przyczyna	Objawy
Nacieczenie przez komórki chłoniaka	<ul style="list-style-type: none"> • cytopenie, • objawy ogólne (gorączka, nocne poty, utrata masy ciała), • powiększenie węzłów chłonnych, • powiększenie śledziony, wątroby,
Białko monoklonalne IgM	<ul style="list-style-type: none"> • zespół nadlepkości, • krioglobulinemia, • choroba zimnych aglutynin, • neuropatia, • amyloidoza,

Zespół nadlepkości występuje u około 10% - 30% chorych na WM. Pacjenci, u których stężenie IgM wynosi > 50 g / l znajdują się w grupie wysokiego ryzyka rozwinięcia HSV. U chorych, poza obserwacją pojawiających się objawów, należy wykonać badanie dna oka oraz oznaczyć lepkość surowicy krwi (ang. *serum viscosity*, SV). U pacjentów, u których stężenie IgM wynosi < 40 g / l, objawy kliniczne HSV pojawiają się rzadko i początkowo mogą być

niespecyficzne, powodując osłabienie i zawroty głowy. Kolejne pojawiające się objawy dotyczą zaburzeń widzenia (pogorszenie ostrości wzroku), bólu głowy, upośledzenia słuchu, krwawienia z jamy nosowo - gardłowej, zaburzenia równowagi oraz ataksji. Zaburzenia świadomości, otępienie, encefalopatia, a także śpiączka mogą wystąpić w przypadku ostrego HSV (LLS 2018, Ghobrial 2012, D'Souza 2013).

Choroba zimnych aglutynin (ang. *cold hemagglutinin disease*, CHAD) występuje u mniej niż 10% chorych na WM - w większości przypadków miano zimnych aglutynin przekracza wartość 1:1 000. Choroba zimnych aglutynin jest rzadko występującą postacią niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, w której autoprzeciwciała reagują z antygenem I / i krwinek czerwonych w temperaturze poniżej 37°C, prowadząc do ich aglutynacji i lizy. W CHAD hemoliza jest zwykle przewlekła i umiarkowana, ale zaostrza się po ekspozycji na zimno. Rzadko stężenie hemoglobiny osiąga wartości poniżej 7 g / dl, rzadko też dochodzi do hemoglobinurii. Aglutynacja krwinek czerwonych w drobnych, obwodowych naczyniach prowadzi do akrocyanozy, objawów zespołu Raynauda i siności siatkowatej (Ghobrial 2012, D'Souza 2013, Dimopoulos 2014).

Krioglobuliny, czyli immunoglobuliny ulegające precypitacji pod wpływem zimna, występują u około 1% osób, u których stwierdza się obecność monoklonalnego białka w surowicy krwi. U chorych powstają kompleksy immunologiczne IgM - IgG, które z powodu swoich rozmiarów i ograniczonej rozpuszczalności ulegają krioprecypitacji. Kompleksy immunologiczne przylegają do ściany drobnych naczyń i aktywują układ dopełniacza. Skutkiem tych procesów może być zapalenie drobnych naczyń skóry, nerek, wątroby i nerwów obwodowych. Najczęstsze objawy krioglobulinemii obserwowane u pacjentów z WM to plamica, owrzodzenia skóry, zapalenie naczyń, zapalenia stawów, obwodowa neuropatia, krwimocz i kłębuszkowe zapalenie nerek (Ghobrial 2012, D'Souza 2013, Dimopoulos 2014, Gertz 2019).

Zespół Raynauda jest związany zarówno z chorobą zimnych aglutynin, jak i krioglobulinemią. Zespół ten charakteryzuje się objawami słabego krążenia czerwonych krwinek w naczyniach krwionośnych w okolicy nosa, uszu, palców rąk i nóg w odpowiedzi na niską temperaturę. Cechy charakterystyczne zespołu Raynauda to uczucie zimna, drętwienia, mrowienia, przebarwienia dotkniętych obszarów oraz ból dłoni i stóp w niskich temperaturach. W rzadkich przypadkach autoprzeciwciało IgM może być skierowane przeciwko antygenom błony podstawnej kłębuszków nerkowych, skóry czy siatkówki i prowadzić odpowiednio do kłębuszkowego zapalenia nerek, paranowotworowej pęcherzycy czy zapalenia siatkówki (LLS 2018).

Amyloidoza - nierozpuszczalne białko (amyloid) może gromadzić się w organach takich jak serce lub nerki, powodując ich uszkodzenie. Jeśli amyloid nagromadzi się w mięśniu sercowym, może spowodować jego osłabienie. W WM amyloidoza jest zwykle powodowana przez fragmenty łańcuchów lekkich wytwarzanych przez monoklonalną IgM (LLS 2018).

U około 10% - 15% pacjentów z WM choroba przekształca się w agresywnego chłoniaka nieziarniczego. Powikłanie to jest zwykle związane z wyraźnym powiększeniem węzłów chłonnych i / lub śledziony, wzrostem stężenia dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, utratą masy ciała, gorączką i nocnymi potami. W momencie transformacji stwierdza się nieprawidłowości cytogenetyczne w tkankach objętych chorobą - na przykład w węzłach chłonnych i / lub szpiku kostnym. **Częstość występowania transformacji u pacjentów z WM wynosi około 2% w ciągu 10 lat.** Transformacja może wystąpić w każdym momencie trwania choroby - podczas rozpoznania, przed rozpoczęciem terapii, w trakcie odpowiedzi na leczenie, a nawet 20 lat po rozpoznaniu WM (LLS 2018). Wtórne nowotwory łitte rozpoznaje się u 16% - 20% chorych, szczególnie w starszym wieku (Leleu 2009, Castillo 2015).

U pacjentów z bezobjawową WM, przeżycie całkowite jest podobne do przeżycia raportowanego w populacji ogólnej, jednak choroba objawowa wiąże się ze wzrostem śmiertelności (Advani 2019, Kastritis 2010). Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z WM znajduje się w zakresie 5 - 10 lat (Kastritis 2010). Szacuje się, że około 60% pacjentów umiera z przyczyn związanych z WM (Kastritis 2015).

Makroglobulinemia Waldenströma charakteryzuje się wieloletnim i powolnie postępującym przebiegiem klinicznym, jednak u części pacjentów może przebiegać gwałtownie. **Wskaźnikiem prognostycznym dla WM jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia, IPSSWM).** Obejmuje on pięć niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 65 lat, stężenie hemoglobiny $\leq 11,5$ g / dl, liczba płytek krwi ≤ 100 G / l, stężenie B2-mikroglobuliny w surowicy > 3 mg / l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM > 7 g / dl (Morel 2009; Tab. 4).

Przy obecnie dostępnych metodach terapii WM jest uważana za chorobę nieuleczalną. Medianę przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) liczoną od momentu rozpoznania WM oszacowano u młodych chorych na 10 lat. U starszych pacjentów jest krótsza, głównie z powodu powikłań chorób niezwiązanych z WM (Kastritis 2015).

Tab. 4 Stratyfikacja chorych według International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia (Morel 2009).

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka	Odsetek chorych z 5 - letnim OS
Niskie	0-1 czynnik i wiek ≤ 65 lat	87%
Pośrednie	2 czynniki lub wiek > 65 lat	68%
Wysokie	3-5 czynników	36%

OS (ang. *overall survival*) - przeżycie całkowite;

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Chorobowość w Polsce

Nie odnaleziono specyficznych danych dotyczących chorobowości na makroglobulinemię Waldenströma obejmujących populację polską.

2.1.4.2 Zapadalność w Polsce

Nie odnaleziono specyficznych danych dotyczących zapadalności na makroglobulinemię Waldenströma obejmujących populację polską.

2.1.4.3 Chorobowość na świecie

Nie odnaleziono badań epidemiologicznych dotyczących chorobowości na makroglobulinemię Waldenströma w Europie. Dostępne dane przedstawione w *European public assessment report* (EPAR) określają wartość chorobowości na 1/102 220 (EPAR 2021). Dla porównania, wartość chorobowości na WM w Korei w latach 2003-2016 wynosiła 0,22/100 000 (Jeong 2020).

2.1.4.4 Zapadalność na świecie

W 2018 roku w Belgii, zapadalność na makroglobulinemię Waldenströma była prawie dwukrotnie większa w populacji mężczyzn (1,1/100 000) w porównaniu do populacji kobiet (0,6/100 000). W Europie najniższa wartość zapadalności na WM wynosiła 0,38/100 000 i została odnotowana w Niemczech w 2010 roku. W porównaniu do populacji europejskiej,

wartości zapadalności na WM raportowane w Stanach Zjednoczonych były niższe i wynosiły 0,3/100 000 w latach 2011 - 2012 (Tab. 5).

Tab. 5 Zapadalność na makroglobulinemię Waldenströma na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Zapadalność
Europa		
Belgia (BCG 2021)	2018	M: 1,1/100 000 [^] K: 0,6/100 000 [^]
Niemcy (RKI 2013)	2010	0,38/100 000
Niemcy (G-BA 2016)	2002-2014	0,55/100 000
Szwecja (Brandefors 2016)	2000-2012	1,05/100 000
Szwecja (Brandefors 2018)	2000-2014	0,99/100 000
Holandia (Amaador 2022)	1989 - 2018	1,11 / 100 000 osobo - lat
Wielka Brytania, południowo - wschodnia (Phekoo 2008)	1999 - 2001	0,55 / 100 000 [^]
Ameryka		
USA (Teras 2016)	2011 - 2012	0,3 / 100 000
USA (Morton 2006)	1992 - 2001	0,35 / 100 000 osobo - lat ^{**}
USA (Sekhar 2012)	1988 - 2005	0,3 / 100 000
USA (Wang 2012)	1988 - 2007	0,38 / 100 000 osób
USA (Yin 2020)	1980 - 2016	0,48 / 100 000 osobo - lat
USA, Minnesota (Kyle 2018)	1961 - 2010	0,57 / 100 000 osobo - lat
Azja		
Korea (Jeong 2020)	2003 - 2016	0,06 / 100 000
Japonia (Iwanaga 2014)	1996 - 2003	0,043 / 100 000 osobo - lat [*] 0,065 / 100 000 osobo - lat ^{**}
Tajwan (Iwanaga 2014)	1996 - 2003	0,031 / 100 000 osobo - lat [*] 0,042 / 100 000 osobo - lat ^{**}

* współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku został dostosowany do światowej populacji standardowej WHO i wyrażony na 100 000 osobo - lat;

** współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku został dostosowany do standardowej populacji USA z 2000 r. i wyrażony na 100 000 osobo - lat;

[^] współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku został dostosowany do standardowej populacji europejskiej i wyrażony na 100 000 osób;

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia makroglobulinemii Waldenströma jest złagodzenie objawów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań i uszkodzenia narządów wewnętrznych (Paludo 2016).

Kryteria dotyczące rozpoczęcia leczenia u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma zostały opracowane w 2003 r. w ramach *Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia* (IWWM-2). Kryteria te są obecnie wymieniane w ramach międzynarodowych i krajowych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia WM (Tab. 6; Kyle 2003, ESMO 2018).

Jeśli chory nie spełnia wymienionych kryteriów, a jedynie wyniki badań laboratoryjnych, takie jak nieznaczne zmniejszenie stężenia Hb (powyżej 10 g / dl) lub umiarkowany wzrost

stężenia IgM wskazują na możliwy rozwój choroby objawowej, zaleca się regularną obserwację chorego (Dimopoulos 2014, Gertz 2019). Pacjenci z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 2 - 3 miesiące przez 1 rok od rozpoznania, w celu ustalenia ewentualnego tempa progresji choroby. Jeśli choroba jest stabilna, odstępy pomiędzy wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe (ESMO 2018, NCCN 2022, Dimopoulos 2014).

Tab. 6 Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemii Waldenströma (Kyle 2003, ESMO 2018).

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

Hb - hemoglobina; PLT (ang. *platelets*) - płytki krwi; WM (ang. *Waldenström macroglobulinemia*) - makroglobulinemia Waldenströma;

Obecnie pacjenci z WM otrzymują kilka linii leczenia. W związku z tym zamiast bardziej agresywnych metod preferuje się opcje terapeutyczne, których celem jest osiągnięcie zarówno trwałej skuteczności, jak i tolerowanego profilu bezpieczeństwa. Dostępne wytyczne kliniczne zalecają wybór odpowiedniej metody leczenia na podstawie charakterystyki pacjenta, obrazu choroby i spodziewanych powikłań. Ze względu na przewlekły, indolentny charakter WM, bezpieczeństwo i tolerancja leczenia odgrywają ważną rolę w procesie terapeutycznym (Materiały firmy).

Do niedawna nie istniały żadne leki stosowane w monoterapii ani terapię skojarzone zatwierdzone do stosowania w leczeniu WM. Do połowy 2021 roku, ibrutynib stanowił jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z WM. W sierpniu (FDA) i listopadzie 2021 r. (EMA) zanubrutynib został zarejestrowany, odpowiednio na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy, do stosowania we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma (EMA 2021, FDA 2021). Zanubrutynib jest inhibitorem BTK drugiej generacji, charakteryzującym się większą dostępnością biologiczną, a także korzystnymi właściwościami w zakresie interakcji lekowych w porównaniu z inhibitorem BTK pierwszej generacji, jakim jest ibrutynib (Wu 2016, Guo 2019).

Obecnie nie istnieje jeden standard leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (ang. *treatment-naive*), i którzy kwalifikują się (pacjenci *fit*) do stosowania chemioimmunoterapii.

W pierwszej linii leczenia, wśród rekomendowanych schematów wymieniana jest terapia inhibitorami BTK oraz terapia skojarzona z zastosowaniem DRC, BR, BRC oraz BDR. W wielu rozwiniętych systemach opieki zdrowotnej inhibitor BTK pierwszej generacji - ibrutynib, jest zalecany i refundowany u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii (*unfit*) (BSH 2022, DGHO 2022, NCCN 2023, IWMF 2021, PGSz 2021, PTOK 2020, EMN 2018, ESMO 2018, mSMART 2021, IWWM 2020). Inhibitor BTK drugiej generacji - zanubrutynib, który uzyskał w drugiej połowie 2021 r. (FDA: sierpień, EMA: listopad) rejestrację do stosowania w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, jest obecnie wymieniany w najnowszych wytycznych klinicznych (BSH 2022, DGHO 2022, NCCN 2023, IWMF 2021) oraz uzyskał już refundację w Szwajcarii, Danii, Irlandii, Kanadzie oraz Australii w leczeniu pacjentów *unfit* (Swissmedic 2022, Medicinrådet 2022, NCPE 2021, CADTH 2021, PBAC 2022). W Polsce nie istnieje jeden standardowy sposób leczenia chorych na makroglobulinemię Waldenströma, ponieważ nie istnieje żadna interwencja farmaceutyczna lub biologiczna, która byłaby zarówno zarejestrowana, jak i refundowana w leczeniu WM. Z wyjątkiem ibrutynibu i zanubrutynibu (pierwszej i drugiej generacji BTKis), żadna opcja terapeutyczna w Polsce nie posiada wskazania terapeutycznego zarejestrowanego do leczenia WM. Jednak dotychczasowy dostęp do ibrutynibu nie jest już możliwy w ramach RDTL (RDTL 2022).

W związku z tym opcje terapeutyczne dla pacjentów nieleczonych obejmują:

- chemioterapię środkami alkilującymi, takimi jak cyklofosfamid i bendamustyna lub analogami nukleozydowymi takimi jak fludarabina i kladrybina,
- terapię biologiczną przeciwciałami monoklonalnymi, takimi jak rytuksymab oraz ofatumumab,
- inhibitory proteasomu, takie jak bortezomib, carfilzomib i iksazomib,
- terapie celowane na komórki B na szlaku sygnalizującym, w tym inhibitory BTK takie jak ibrutynib,
- zabiegi chirurgiczne i inne, w tym splenektomia (chirurgiczne usunięcie śledziony), plazmafereza czasowo usuwająca IgM z surowicy (zwłaszcza w przypadku zespołu nadlepkości), celowana radioterapia obniżająca rozmiar węzłów chłonnych lub mas w komórkach WM i transplantacja komórek macierzystych (IWMF 2021).

W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii (pacjenci *unfit*), z postacią WM wymagającą terapii, która była już wcześniej leczona, ibrutynib (BTKi pierwszej generacji) stanowi obecnie główny standard terapeutyczny w większości rozwiniętych systemów opieki zdrowotnej (BSH 2022, DGHO 2022, NCCN 2023, PGSz 2021, PTOK 2020, ESMO 2018, mSMART 2021). Podobnie zanubrutynib (BTKi drugiej generacji), który w 2021 r. został dopuszczony do obrotu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, jest obecnie wymieniany w najnowszych wytycznych klinicznych (BSH 2022, DGHO 2022, NCCN 2023, IWMF 2021) do stosowania u pacjentów z nawrotową/oporną postacią WM. *National Comprehensive Cancer Network* nadało, zarówno terapii ibrutynibem, jak i zanubrutynibem, kategorię rekomendacji 1, która wskazuje na istnienie wysokiej jakości dowodów oraz jednogłośniego konsensusu zalecającego interwencję. Wszystkie pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane przez NCCN posiadają kategorię rekomendacji 2A co wskazuje na jednogłośnie konsensus zalecający interwencję, ale w oparciu o dowody niższej jakości. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (DGHO) wskazuje, że pacjenci z nawrotem/opornością na leczenie, otrzymujący terapię inhibitorami BTK - ibrutynibem, zanubrutynibem w

monoterapii, osiągają wskaźnik odpowiedzi na leczenie poziomie około 90%. DGHO podkreśla, że na skuteczność ibrutynibu i w mniejszym stopniu zanubrutynibu wpływa status mutacji genu *MYD88* - przy braku mutacji genu *MYD88* (u < 10% pacjentów), chorzy leczeni ibrutynibem nie osiągają częściowej lub całkowitej remisji, natomiast 50% pacjentów leczonych zanubrutynibem jest w stanie osiągnąć częściową lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (DGHO 2022). W leczeniu pacjentów z R/R WM, zanubrutynib uzyskał refundację w Szwajcarii, Danii, Irlandii, Kanadzie oraz Australii (Swissmedic 2022, Medicinrådet 2022, NCPE 2021, CADTH 2021, PBAC 2022). W pozostałych przypadkach u pacjentów z R/R WM wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego pacjenta i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT (ESMO 2018, Dimopoulos 2014, Leblond 2016). Zaleca się również kwalifikację pacjentów z R/R do badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków (PGSz 2021, PTOK 2020, ESMO 2018, AMSAG 2017, IWWM 2020).

Obecnie obowiązujące kryteria odpowiedzi na leczenie w WM zostały opracowane w ramach 6th *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*. Uwzględniono w nich stężenie IgM w surowicy krwi, nacieczenie BM i innych narządów przez komórki chłoniakowe oraz związane z tym objawy kliniczne (Tab. 7; ESMO 2018, NCCN 2022, Owen 2013).

Tab. 7 Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma według 6th *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia* (Owen 2013).

Odpowiedź	Kryteria
CR*	<ul style="list-style-type: none"> • Brak białka monoklonalnego IgM w immunofiksacji surowicy, • Prawidłowe stężenie IgM w surowicy, • Całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii, • Ustąpienie objawów związanych z WM, • Morfologicznie prawidłowy szpik w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie o co najmniej 90% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego, • Całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii. Brak nowych objawów związanych z aktywną WM,
PR	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie o 50% lub więcej, ale mniej niż 90% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego, • Zmniejszenie limfadenopatii i organomegalii, • Brak nowych objawów związanych z aktywną WM,
MR	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie o 25% lub więcej, ale mniej niż 50% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego, • Brak nowych objawów świadczących o aktywnej WM,
SD	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie o mniej niż 25% lub zwiększenie o mniej niż 25% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego, • Bez progresji limfadenopatii czy organomegalii, • Brak nowych objawów związanych z WM,
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie o 25% lub więcej stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do najniższego stężenia uzyskanego po leczeniu** oraz potwierdzenie tego wyniku po upływie 3 tygodni i/lub, • Progresja klinicznych objawów związanych z WM,

* Wszystkie kryteria muszą być spełnione i potwierdzone po upływie 6 tygodni;

** w przypadku PD wymagany jest bezwzględny wzrost stężenia białka monoklonalnego IgM o więcej niż 0,5 g/dL, jeśli wzrost stężenia IgM jest jedynym kryterium PD;

CR (ang. *complete response*) – całkowita odpowiedź; WM (ang. *Waldenström macroglobulinemia*) - makroglobulinemia Waldenströma; VGPR (ang. *very good partial response*) - bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (ang. *partial response*)

- odpowiedź częściowa; MR (ang. *minor response*) - mniejsza odpowiedź; SD (ang. *stable disease*) - stabilizacja choroby; PD (ang. *progressive disease*) - progresja choroby;

Przy rozpoczynaniu leczenia przeciwciałami anty-CD20 obserwuje się paradoksalne zwiększenie stężenia IgM i wzrost lepkości surowicy (tzw. *IgM flare*), co może być przyczyną błędnie rozpoznanej progresji choroby. U chorych na WM, szczególnie leczonych analogami zasad purynowych i rytuksymabem, występuje opóźniona odpowiedź na leczenie, a najlepsza odpowiedź może nie zostać osiągnięta przed upływem 6 miesięcy od zakończenia terapii (Dimopoulos 2014, Gertz 2019, Leblond 2016, Owen 2013).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 8 i Tab. 9 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia makroglobulinemii Waldenströma. Zidentyfikowano 12 wytycznych klinicznych pochodzących z lat 2017 - 2023, dotyczących rekomendowanych interwencji w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Do niedawna nie istniały żadne leki stosowane w monoterapii, ani terapie skojarzone zatwierdzone do leczenia WM. Do połowy 2021 roku, ibrutynib stanowił jedyną opcję terapeutyczną chorych z makroglobulinemią Waldenströma. W sierpniu (FDA) i listopadzie (EMA) 2021 r. zanubrutynib został zarejestrowany, odpowiednio na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy, do stosowania we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma (EMA 2021, FDA 2021). Zanubrutynib jest inhibitorem BTK drugiej generacji, charakteryzującym się większą dostępnością biologiczną, a także korzystnymi właściwościami w zakresie interakcji lekowych w porównaniu z inhibitorem BTK pierwszej generacji jakim jest ibrutynib (Wu 2016, Guo 2019). Co za tym idzie, wśród rekomendowanych schematów leczenia inhibitorami BTK, obok ibrutynibu wytyczne kliniczne wymieniają zanubrutynib.

W Tab. 8 przedstawiono **5 wytycznych klinicznych, które zostały opublikowane po dopuszczeniu zanubrutynibu do leczenia WM**, w tym wytyczne europejskie *British Society for Haematology* (BSH 2022) i *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (DGHO 2022), amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2023), australijskie *Medical and Scientific Advisory Group* (MSAG 2022) oraz międzynarodowe wytyczne *International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation* (IWMMF 2021). **Wytyczne te rekomendują stosowanie zanubrutynibu zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w terapii choroby odpornej lub nawrotowej.**

W ramach I linii leczenia pacjentów *fit*, objawowa WM jest leczona za pomocą kombinacji chemioterapii i immunoterapii. Należy podkreślić, że nie wszyscy pacjenci mogą być poddawani tak agresywnemu leczeniu, co w konsekwencji może prowadzić do stosowania mniej skutecznych metod leczenia. Pacjenci *fit* w I linii leczenia otrzymują terapię skojarzoną z wykorzystaniem chemioterapii + rytuksymabu. Opcję leczenia pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii - *unfit*, stanowią inhibitory BTK (DGHO 2022).

W pierwszej linii leczenia, wśród rekomendowanych schematów o najwyższej sile rekomendacji wymieniana jest terapia inhibitorami BTK (kategoria 1 wg NCCN 2023, rekomendacja B1 wg BSH 2022) oraz terapia skojarzona DRC, BR, BRC oraz BDR (rekomendacja B1 wg BSH 2022). Panel ekspertów *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) włączył zanubrutynib, obok ibrutynibu +/- rytuksymab (kategoria 1), jako preferowany schemat w

terapii podstawowej WM, przypisując zanubrutynibowi kategorię rekomendacji 1. Kategoria ta wskazuje na istnienie wysokiej jakości dowodów oraz jednogłośnego konsensusu zalecającego interwencję (NCCN 2023).

Wytyczne *British Society for Haematology* 2022 nadają terapii inhibitorami BTK (zanubrutynib, ibrutynib) rekomendację B1. Mimo iż poziom rekomendacji (1) wskazuje na istnienie dowodów wykazujących przewagę terapii inhibitorami BTK nad związanym z nią ryzykiem, jakość dowodów jest umiarkowana (B). Ten sam poziom rekomendacji (B1) został przyznany terapii skojarzonej z wykorzystaniem DRC, BR, BRC oraz BDR (BSH 2022).

Wytyczne *Medical and Scientific Advisory Group* 2022, wśród rekomendowanych schematów I linii leczenia WM, z poziomem rekomendacji I, wymieniają terapię z zastosowaniem BR, monoterapię ibrutynibem oraz zanubrutynibem (MSAG 2022).

Międzynarodowe wytyczne *International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation* (IWMF) powstały w oparciu o wytyczne opracowane przez *International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia* (IWWM) oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) i stanowią przewodnik po dostępnych opcjach leczenia, dostarczając pacjentowi niezbędnych informacji do przedyskutowania z lekarzem dostępnych opcji terapeutycznych i łatwiejszego podjęcia decyzji dotyczącej schematu leczenia (IWMF 2021).

W terapii wcześniej leczonej WM, najwyższą siłą rekomendacji uzyskała terapia inhibitorami BTK - w tym zanubrutynibem (kategoria 1 wg NCCN 2023, rekomendacja B1 wg BSH 2022). Podobnie jak w I linii leczenia, panel ekspertów *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) włączył zanubrutynib, obok ibrutynibu +/- rytuksymab (kategoria 1), jako preferowany schemat w terapii wcześniej leczonej WM, przypisując zanubrutynibowi kategorię rekomendacji 1 (NCCN 2023), a wytyczne *British Society for Haematology* 2022 nadały terapii inhibitorami BTK (zanubrutynib, ibrutynib) rekomendację B1 (BSH 2022). Wytyczne *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (DGHO) wskazują, że pacjenci z nawrotową/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenstroma, którzy przyjmują inhibitory BTK - zanubrutynib, ibrutynib w monoterapii, osiągają wskaźnik odpowiedzi na leczenie na poziomie około 90%. Podkreśla się także, że na skuteczność ibrutynibu i w mniejszym stopniu zanubrutynibu wpływa status mutacji genu *MYD88* - przy braku mutacji genu *MYD88* (u < 10% pacjentów), pacjenci leczeni ibrutynibem nie osiągają częściowej lub całkowitej remisji, natomiast około 50% chorych leczonych zanubrutynibem osiąga częściową lub bardzo dobrą częściową odpowiedź (DGHO 2022). W leczeniu nawrotowej WM, wytyczne *Medical and Scientific Advisory Group* 2022 rekomendują zastosowanie monoterapii ibrutynibem oraz zanubrutynibem (poziom rekomendacji I) (MSAG 2022).

Tab. 8 Przegląd wytycznych klinicznych opublikowanych po rejestracji zanubrutynibu we wskazanym leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	
British Society for Haematology (BSH) 2022	Wskazaniami do wprowadzenia leczenia są objawy konstytucyjne, objawowa lub rozległa limfadenopatia lub splenomegalia, cytopenia, wskazania związane z paraproteinami, w tym zwiększona lepkość krwi oraz zespoły związane z IgM, takie jak krioglobulinemia, amyloidoza, neuropatia obwodowa i choroba zimnych aglutynin. Pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC), bendamustyna i rytuksymab (BR), schematy z bortezomibem (bortezomib, cyklofosfamid i rytuksymab (BCR) oraz bortezomib, deksametazon i rytuksymab (BDR) oraz

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>BTKi (ibrutynib, zanubrutynib, akalabrutynib) są dopuszczalnymi lekami pierwszego rzutu (stopień B1),</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucil lub monoterapia rytuksymabem pozostają odpowiednimi metodami leczenia u niektórych słabych pacjentów w podeszłym wieku (stopień B1), • biorąc pod uwagę ryzyko zaostrzenia IgM, wymagane jest staranne monitorowanie wszystkich pacjentów otrzymujących rytuksymab, z monitorowaniem sekwencyjnych poziomów IgM, kliniczną oceną zespołu nadlepkoci (HVS) i monitorowaniem lepkości osocza, jeśli jest to możliwe (stopień A1). Wprowadzenie rytuksymabu powinno być odroczone (lub należy wykonać profilaktyczną plazmaferezę) u pacjentów, u których ryzyko nadlepkoci jest większe, co definiuje się jako stężenie białka IgM / M >40 g / l (stopień C1), • obecnie brak jest dowodów na poparcie stosowania podtrzymującego rytuksymabu (stopień B1). <p>Leczenie choroby nawrotowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie za pomocą BTKi, schematy zawierające rytuksymab i schematy zawierające bortezomib są opcjami dla pacjentów w przypadku nawrotu. Fenotyp kliniczny pacjenta ma kluczowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia (stopień B1), • autologiczny SCT (ASCT) można uznać za drugą lub późniejszą linię leczenia u wybranych pacjentów reagujących na chemioterapię, ale pozostaje kontrowersyjny w erze nowych leków (stopień C2), • autologicznego SCT (ASCT) nie należy oferować pacjentom z odpowiedzią mniejszą niż częściowa (PR) (stopień C1), • allogeniczne SCT powinno być rozważane tylko u wysoce wyselekcjonowanych pacjentów, u których doszło do progresji po immunochemioterapii i terapii inhibitorami BTK (stopień C2). <p>Postępowanie w trakcie pandemii COVID-19</p> <p>Wszyscy pacjenci z WM zostali zakwalifikowani do grupy chorych wyjątkowo podatnych na zakażenie w związku z czym wprowadzono dodatkowe środki ochrony i możliwość zdalnego monitorowania pacjentów, a także ograniczenie liczby odwiedzin. Decyzje dotyczące terapii, takie jak opóźnienie leczenia, stosowanie mniejszej ilości terapii immunosupresyjnej, zmniejszenie liczby cykli lub stosowanie schematów doustnych zamiast dożylnych, można podejmować wyłącznie indywidualnie ze względu na dużą niepewność co do skutków takich decyzji (BSH 2022).</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> B - umiarkowana; dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie, aktualne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami lub bardzo mocne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub serii przypadków; Poziom rekomendacji: 1 - zdecydowane zalecenia wydawane w sytuacji, gdy istnieje pewność, że korzyści przeważają lub nie przeważają nad ryzykiem; mogą być jednolicie stosowane u większości pacjentów, należy traktować jako "zalecenie".</p>
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie Société Suisse d'Hématologie (SGH-SSH), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO) 2022	<p>Pierwsza linia leczenia</p> <p>Po rozważeniu korzyści i ryzyka leczenia, pacjenci z chorobą Waldenströma są lecczeni tylko wtedy, gdy wystąpią objawy związane z chorobą. Jeśli poziom IgM wynosi powyżej 6 g/dl, leczenie jest zwykle wskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu nadlepkoci.</p> <ul style="list-style-type: none"> • plazmafereza: jest leczeniem z wyboru w obecności zespołu nadlepkoci. Szybko prowadzi do ustąpienia objawów klinicznych. W przypadku wysokich wartości IgM można również omówić plazmaferezę w celu obniżenia poziomu IgM w osoczu. Należy jednak zauważyć, że plazmafereza jest skuteczna tylko przez krótki czas i dlatego należy zastosować dłuższą terapię, • chemioterapia + rytuksymab: u pacjentów <i>fit</i>. Możliwe schematy leczenia skojarzonego to RB, DCR (deksametazon, cyklofosfamid, rytuksymab) i R-CHOP (nie jest odpowiedni w przypadku neuropatii związanej z chorobą

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Waldenströma). Ze względu na profil działań niepożądanych terapią z wyboru są RB (4-6 cykli) i DCR (6 cykli) (deksametazon, cyklofosfamid, rytuksymab),</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab w monoterapii: u starszych pacjentów ze współistniejącymi chorobami alternatywą jest monoterapia rytuksymabem, ale odsetek odpowiedzi (20-50%) jest niższy. Należy zauważyć, że odpowiedź na rytuksymab jest opóźniona, a mediana czasu odpowiedzi w niektórych przypadkach przekracza 4 miesiące oraz możliwy jest przejściowy wzrost stężenia IgM, • inhibitory BTK: monoterapia ibrutynibem lub zanubrutynibem jest opcją leczenia w terapii podstawowej u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do rytuksymabu/chemioterapii, • bortezomib: jest szczególnie skuteczny u pacjentów z chorobą Waldenströma, którzy charakteryzują się wysokim poziomem paraproteiny. W przypadku aplikacji podskórnej i cotygodniowej występują jedynie niewielka neurotoksyczność III/IV stopnia. W połączeniu z rytuksymabem, całkowity odsetek odpowiedzi przekraczający 80% uzyskuje się w terapii pierwszego rzutu. <p>Choroba oporna lub nawrotowa</p> <p>W zależności od odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, jeśli remisja trwa ≥ 24 miesiące po początkowej terapii, zaleca się powtórne leczenie według tego samego schematu. Jeżeli remisja trwa < 24 miesiące, zalecana jest alternatywna terapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BTK: ibrutynib, zanubrutynib, które w monoterapii osiągają wskaźnik odpowiedzi na poziomie około 90% u pacjentów z nawrotem/opornością na leczenie z chorobą Waldenströma. Na skuteczność ibrutynibu i w mniejszym stopniu zanubrutynibu wpływa status mutacji genu <i>MYD88</i>: przy braku mutacji genu <i>MYD88</i> (u $< 10\%$ pacjentów) ibrutynib nie osiąga częściowej lub całkowitej remisji, natomiast zanubrutynib w 50% pacjent był w stanie osiągnąć PR lub VGPR, • BR: jest wysoce skuteczna w przypadku nawrotów choroby, • przeszczep komórek macierzystych: u młodszych pacjentów jest opcją terapeutyczną o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej i dopuszczalnej toksyczności (DGHO 2022).
<p>Ameryka</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023</p>	<p>Podstawowe schematy leczenia</p> <p>Leczenie należy rozpocząć tylko u tych pacjentów, u których występują objawy. Do objawów wskazujących na konieczność leczenia należą: zwiększona lepkość krwi, neuropatia, objawowa adenopatia lub organomegalia, amyloidozą, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin, niedokrwistość i obecność cytopenii. Co ważne, wysokie stężenie IgM samo w sobie nie powinno być traktowane jako kryterium rozpoczęcia terapii w przypadku braku innych wymienionych wcześniej wskazań. Należy potwierdzić, że objawy nie są związane z innymi chorobami współistniejącymi ani nie są przez nie spowodowane.</p> <p>Preferowane schematy w terapii podstawowej (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna / rytuksymab; • bortezomib / deksametazon / rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM); • ibrutynib + / - rytuksymab (kategoria 1); • zanubrutynib (kategoria 1). <p>Inne rekomendowane schematy terapii podstawowej (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna; • karfilzomib / rytuksymab / deksametazon; • iksazomib / rytuksymab / deksametazon; • rytuksymab; • rytuksymab / cyklofosfamid / deksametazon; • rytuksymab / cyklofosfamid / prednizon. <p>Wcześniej leczona makroglobulinemia Waldenströma</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Podawanie tego samego schematu, który był stosowany w leczeniu pierwotnym, jest uzasadnione jako terapia w przypadku nawrotu choroby, zwłaszcza jeśli schemat był dobrze tolerowany, a u pacjenta wystąpiła długotrwała odpowiedź. Należy zachować ostrożność przy ponownym leczeniu schematami mielosupresyjnymi ze względu na kumulujące się działania toksyczne.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których remisja trwa krócej niż 24 miesiące lub u których występuje progresja choroby / oporność na schemat pierwszego rzutu, leczenie drugiego rzutu może obejmować leki z innej klasy, pojedynczo lub w skojarzeniu. Ponadto ważne jest, aby unikać narażenia na działanie czynników uszkadzających komórki macierzyste, takich jak alkilatory lub analogi nukleozydów, u pacjentów, którzy są kandydatami do autologicznego SCT. Należy oferować schematy leczenia, które nie są toksyczne dla komórek macierzystych, zwłaszcza jeśli komórki macierzyste nie były wcześniej pobierane. Wszystkie schematy wymienione w ramach podstawowych opcji leczenia są skutecznymi opcjami, które należy rozważyć u pacjentów z wcześniej leczoną WM.</p> <p>Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna / rytuksymab; • bortezomib / deksametazon / rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM); • ibrutynib + / - rytuksymab (kategoria 1); • rytuksymab / cyklofosfamid / deksametazon; • zanubrutynib (kategoria 1). <p>Inne rekomendowane schematy (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib; • bendamustyna; • iksazomib / rytuksymab / deksametazon; • RCHOP (rytuksymab / cyklofosfamid / doksorubicyna / winkrystyna / prednizon); • rytuksymab; • rytuksymab / cyklofosfamid / prednizon; • wenetoklaks; <p>Użyteczne w określonych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kładrybina ± rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • ewerolimus; • fludarabina ± rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • fludarabina/cyklofosfamid/rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma); • ofatumumab (dla pacjentów nietolerujących rytuksymabu; może być stosowany jako pojedynczy środek lub w terapii skojarzonej wszędzie tam, gdzie podawany jest rytuksymab. Chociaż ofatumumab nie jest już dostępny na rynku, można go uzyskać do użytku klinicznego). <p>Przeszczep komórek krwiotwórczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wybranych przypadkach właściwe może być przeszczepienie komórek hematopoetycznych z zastosowaniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ allogenicznego HCT (ablacyjne lub nieablacyjne) (w idealnym przypadku powinny być podjęte w kontekście badania klinicznego), ○ autologicznego HCT (NCCN 2023). <p>Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej. 1 – wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję; 2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości.</p>
Australia	

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Medical and Scientific Advisory Group (MSAG) 2022	<p>Terapia początkowa</p> <p>Terapia powinna być oferowana tylko w przypadku choroby objawowej lub gdy występują powikłania związane z chorobą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie powinno być stosowane tylko w przypadku objawowej WM spełniającej kryteria terapii (stopień III, stopień C) lub u osób z bezobjawową WM, ale bardzo wysokim stężeniem IgM (>60 g/L) (poziom IV, stopień C), • w miarę możliwości pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych, • schematy I linii leczenia obejmują BR, który wykazuje przewagę nad R-CHOP w zakresie zmniejszonej toksyczności (poziom IB, stopień A) i DRC (poziom III, stopień B), • *monoterapia ibrutynibem jest zalecana, jeśli jest dostępna, u pacjentów z mutacją <i>MYD88</i> (poziom 1B, stopień A); w przypadku pacjentów z <i>MYD88</i> WT zaleca się łączenie ibrutynibu z rytuksymabem (poziom 1B, stopień A), • * monoterapia zanubrutynibem jest skuteczna niezależnie od statusu mutacji <i>MYD88</i>, i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych - jest zalecana, jeśli tylko jest dostępna (poziom 1B, stopień A), • schematy oparte na fludarabinie, takie jak FCR lub FR, są skuteczne (poziom II, stopień B), ale mogą wiązać się ze zwiększoną toksycznością u starszych pacjentów i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; terapia może mieć wpływ na mobilizację komórek macierzystych oraz może zwiększać ryzyko wystąpienia MDS/AML. W związku z tym należy unikać stosowania fludarabiny w leczeniu pierwszej linii (siła III, stopień C), • wykazano, że leczenie chlorambucylem wiąże się z gorszymi wynikami w zakresie OS i PFS w porównaniu z fludarabiną (poziom I, stopień A), w związku z czym nie jest zalecane stosowanie go, • rytuksymab w monoterapii wywołuje odpowiedź przy niskiej toksyczności u 50% pacjentów (poziom 2, stopień B); monoterapia może mieć znaczenie u pacjentów w podeszłym wieku i/lub osłabionych, którzy nie tolerują innych metod leczenia (siła zalecenia IV, stopień C), • skuteczność antracykliny i winkrystyny w schemacie R-CHOP jest niewielka; schemat ten nie jest zalecany do leczenia WM, ponieważ terapia skojarzona BR wykazuje większą skuteczność i mniejszą toksyczność (poziom IB, stopień A), • u pacjentów otrzymujących rytuksymab, zwłaszcza w monoterapii, może dojść do wystąpienia <i>IgM flare</i> utrzymującego się przez ~8 tygodni; należy zachować ostrożność w ocenie odpowiedzi na terapię (siła zalecenia II, stopień B), • inhibitory proteasomu, takie jak bortezomib, mogą być przydatne w szybkim obniżaniu stężenia paraprotein, zwłaszcza u pacjentów z objawami nadlepkoci oraz u pacjentów z rodzinną WM (siła III, stopień C). <p>Leczenie nawrotu WM</p> <p>Nie ma standardowego leczenia nawrotu WM, a opcje zależą od dostępności nowych leków, jakości i czasu trwania pierwszej odpowiedzi na leczenie, sprawności pacjenta i tolerancji terapii oraz toksyczności związanej ze stosowaniem poprzednich terapii, związanych z neuropatią lub mielosupresją.</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z powolnym nawrotem WM (np. nawrót biochemiczny bez objawów lub skutków narządowych) mogą być poddani obserwacji bez rozpoczynania aktywnego leczenia (poziom IV, stopień C), • należy rozważyć włączenie pacjentów do badań klinicznych, zwłaszcza jeśli wcześniejsza odpowiedź na chemioterapię była krótka (< 12 miesięcy) (poziom IV, stopień C), • nie należy ponownie stosować u pacjentów tego samego schematu leczenia, jeśli poprzednia odpowiedź na terapię była krótsza niż 12 miesięcy (siła IV, stopień C), • *monoterapia ibrutynibem jest zalecana, jeśli jest dostępna, u pacjentów z mutacją <i>MYD88</i> (poziom 1B, stopień A); w przypadku pacjentów z <i>MYD88</i> WT zaleca się łączenie ibrutynibu z rytuksymabem (poziom 1B, stopień A),

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • * monoterapia zanubrutynibem jest skuteczna niezależnie od statusu mutacji <i>MYD88</i>, i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych - jest zalecana, jeśli tylko jest dostępna (poziom 1B, stopień A), • u młodszych pacjentów o dobrej sprawności fizycznej można rozważyć autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych w przypadku pierwszego lub drugiego nawrotu choroby; należy także unikać terapii toksycznych, takich jak z zastosowaniem fludarabiną (poziom III, stopień C), • pacjenci z utrzymującą się mielosupresją (np. hipokomórkowy szpik i małopłytkowość) powinni unikać terapii fludarabiną (poziom II, stopień B), a pacjenci z nierozwiązaną neuropatią powinni unikać leczenia bortezomibem (poziom II, stopień B) (MSAG 2022). <p>*należy pamiętać, że w momencie składania manuskryptu leki te nie są finansowane przez PBS w leczeniu pierwszego rzutu</p> <p>Poziom dowodów: 1A - dowody z metaanalizy randomizowanych badań kontrolnych. 1B - dowody z co najmniej jednego badania z randomizacją. 2A - dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego nierandomizowanego badania, w tym badań fazy II i badań kliniczno-kontrolnych. 2B - dowody z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych, takich jak badania obserwacyjne. 3 - dowody z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych. 4 - dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub uznanych autorytetów.</p> <p>Stopień rekomendacji: A - rekomendacja oparta na co najmniej randomizowanym, kontrolowanym badaniu dobrej jakości, odnoszącym się do konkretnego zalecenia (Poziom dowodów 1A i 1B). B - rekomendacja oparta na dobrze przeprowadzonych badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (Poziom dowodów 2A, 2B i 3). C - rekomendacja oparta na opiniach lub raportach ekspertów (Poziom dowodów 4).</p>
Wytyczne międzynarodowe	
International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) 2021	<p>Interwencje wspomagające - są stosowane w celu złagodzenia objawów choroby oraz, w razie konieczności, aby pomóc organizmowi w przygotowaniu się do leczenia nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plazmafereza, • transfuzja, • splenektomia. <p>Terapia lekowa - stosuje się wiele różnych rodzajów leków. Zazwyczaj należą one do jednej z następujących kategorii: chemioterapia, terapia celowana lub kortykosteroidy. Leki te mogą być stosowane jako pojedyncze środki lub w połączeniu z innymi lekami i / lub metodami leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ środki alkilujące: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cyklofosfamid, ▪ bendamustyna, ○ analogi nukleozydów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ fludarabina, ▪ kladrybina, • terapia celowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ ukierunkowane na szlaki sygnalizacyjne komórek B: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ewerolimus, ▪ ibrutynib, ▪ akalabrutynib, ▪ zanubrutynib, ○ przeciwciała monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ rytuksymab, ▪ ofatumumab, ○ inhibitory proteaz:

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bortezomib, ▪ carfilzomib, ▪ ixazomib, <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy. <p>Przeszczep komórek macierzystych - nie jest stosowany u osób, u których dopiero co zdiagnozowano WM. Może on stanowić opcję leczenia nawrotowej WM. Jeśli istnieje możliwość, że w przyszłości pacjent będzie miał przeszczepiane komórki macierzyste, istnieją pewne leki stosowane w chemioterapii, których należy unikać podczas początkowego leczenia, ponieważ są one toksyczne dla komórek macierzystych szpiku kostnego. Istnieją dwa rodzaje przeszczepów komórek macierzystych: allogeniczny i autologiczny (IWMF 2021).</p>

W Tab. 9 przedstawiono 7 wytycznych klinicznych, które zostały opublikowane przed dopuszczeniem zanubrutynibu - inhibitora BTK drugiej generacji, do stosowania we wskazanym leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, w tym wytyczne Polskiej Grupy Szpiczarkowej (PGSz 2021) i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020), europejskie *European Myeloma Network* (EMN 2018) i *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2018), amerykańskie *Mayo Stratification for Macroglobulinemia And Risk-adapted Therapy* (mSMART 2021), australijskie *Australia Medical and Scientific Advisory Group* (AMSAG 2017) oraz międzynarodowe wytyczne *International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia* (IWWM 2020).

Wytyczne wskazują, że wybór I linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation) oraz czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowane jest w przyszłości auto-HSCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu *à la long* ze względu na potencjalne trudności w późniejszym kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u pacjentów niebędących kandydatami do auto-HSCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy stężenia IgM, lecz także od występowania chorób towarzyszących (PGSz 2021, PTOK 2020, ESMO 2018, IWWM 2020).

Wszystkie wytyczne kliniczne opublikowane przed rejestracją zanubrutynibu w WM (Tab. 9) rekomendują stosowanie inhibitora BTK pierwszej generacji - ibrutynibu, zarówno wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii, a także chorych z nawracającą/oporną na leczenie WM (PGSz 2021, PTOK 2020, EMN 2018, ESMO 2018, mSMART 2021, IWWM 2020).

Według międzynarodowych wytycznych *International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia* (IWWM 2020), *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2018), *European Myeloma Network* (EMN 2018), Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020), chemioimmunoterapia (DRC lub BR), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rytuksymabem są preferowanymi opcjami leczenia podstawowego u pacjentów *fit* z objawową makroglobulinemią Waldenströma (IWWM 2020, ESMO 2018, EMN 2018, PTOK 2020). Amerykańskie *Mayo Stratification for Macroglobulinemia And Risk-adapted Therapy* (mSMART 2021), u pacjentów z masywnym (≥ 5 cm średnicy maks.) lub objawowym powiększeniem węzłów chłonnych, klinicznie istotną cytopenią, objawową nadlepkością krwi, objawami konstytucyjnymi, amyloidozą typu AHL, rekomendują terapię BR oraz terapię opartą na inhibitorach BTK (mSMART 2021). Australia Medical and Scientific Advisory Group (AMSAG 2017) wskazuje na przewagę schemata BR nad schematem RCHOP (IB, A) oraz DRC (III, B) (AMSAG 2017).

Schematy leczenia stosowane w R/R WM pacjentów *fit* zawierają terapie podawane w ramach I linii leczenia - chemioimmunoterapia (DRC lub BR), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rytuksymabem (IWMW 2020, PGSz 2021, PTOK 2020, ESMO 2018, mSMART 2021). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PGSz 2020), w przypadku pacjentów z R/R WM rekomendują kwalifikację do badań klinicznych. Ponadto u pacjentów z opornością na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok rekomendowana jest monoterapia ibrutynibem. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat, PTOK 2020 rekomenduje stosowanie ibrutynibu lub schematów chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej (PTOK 2020).

Według rekomendacji ESMO u chorych *unfit* opornych na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok rekomenduje się monoterapię ibrutynibem. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat, ESMO zaleca również ibrutynib lub schematy immunochemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej. Z kolei u chorych, u których nawrót WM wystąpi po 3 latach, można powtórzyć stosowany wcześniej schemat immunochemioterapii lub zastosować schemat alternatywny albo ibrutynib (ESMO 2018). *Australia Medical and Scientific Advisory Group (AMSAG 2017)* wskazuje na brak standardowego schematu leczenia nawrotu WM, a możliwości wyboru terapii zależą od jakości i czasu trwania pierwszej odpowiedzi na leczenie, sprawności pacjenta i tolerancji terapii, tego, czy pacjent jest kandydatem do ASCT, dostępności nowych leków oraz tego, czy nie ma nierozwiązanych problemów związanych z toksycznością poprzednich terapii, takich jak neuropatia lub mielosupresja (AMSAG 2017).

Tab. 9 Przegląd wytycznych klinicznych opublikowanych przed rejestracją zanubrutynibu we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	
Polska Grupa Szpiczalkowa (PGSz) 2021	<p>Pierwsza linia leczenia</p> <p>Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autoHSCT, czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych dotyczą pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikujących się do autoHSCT: RCD, BR, R - BorD R - Bor, • z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią: RCD, RB*, R - Bor, • z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami: R - BorD, RB (alternatywnie FR lub FCR), • z neuropatią związaną z IgM: R, RCD (alternatywnie: FR, RB), • starszych w złym stanie ogólnym: RCD, Fludara p.o. (alternatywnie R, Chl), • starszych niekwalifikujących się do leczenia dożylnego: Fludara p.o. (alternatywnie Chl). <p>Kolejna linia leczenia</p> <p>W przypadku chorych z nawrotem lub opornością, rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących, planowanej procedury autoHSCT.</p> <p>Schematy, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia są takie, jak dla pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R - Bor, R - BorD, a także FCR oraz monoterapię ibrutynibem, którego stosowanie w Polsce nie jest refundowane. Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu.</p> <p>Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy,</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia lub pacjenci z chemooporną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z autoHSCT (PGSz 2021).</p> <p>* bendamustyna jest refundowana przez NFZ w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny - leczenie I linii;</p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020</p>	<p>Pierwsza linia leczenia</p> <p>Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto - HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation) oraz czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM.</p> <p>Chorzy <i>fit</i>, kwalifikujący się do auto - HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z małą masą guza (bez ciężkich cytopenii, HVS i organomegalii): RCD (6 cykli), RB^a (4-6 cykli), R - Bor - D (5 cykli), R - Bor (6 cykli), ibrutynib^c (420 mg / d.), • chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia): RB^a (4-6 cykli), R - Bor - D (5 cykli), ibrutynib^c (420 mg / d.). <p>Chorzy <i>unfit</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z małą masą guza (bez ciężkiej cytopenii, HVS i organomegalii): fludarabina p.o. (6 cykli), RCD (6 cykli), rytuksymab (8 cykli), ibrutynib^{b,c} (420 mg / d.), chlorambucyl (12 cykli), • chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia): ibrutynib^{b,c} (420 mg / d.), RB^{a,d} (4 cykle). <p>Choroba oporna lub nawrotowa</p> <p>W przypadku chorych z nawrotem lub opornością rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto - HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia ibrutynibem - u pacjentów z opornością na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok; • ibrutynib lub schematy chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej - u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat; • powtórzenie wcześniejszego schematu immunochemioterapii (pacjenci <i>fit</i> i <i>unfit</i>) lub zastosowanie schematu alternatywnego (pacjenci <i>unfit</i>) lub ibrutynib - u pacjentów z nawrotem WM po 3 latach. <p>Schematy immunochemioterapii, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia, są takie, jak w pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R - Bor, R - Bor - D.</p> <p>U chorych z nawrotem WM skuteczność wykazuje również rytuksymab w połączeniu z fludarabiną ± cyklofosfamidem (FR, FCR), ale należy pamiętać o potencjalnej toksyczności takiego leczenia, głównie zwiększonego ryzyka cytopenii i infekcji.</p> <p>Leki immunomodulujące, takie jak talidomid i lenalidomid, w połączeniu z rytuksymabem oceniano w jednośrodkowych badaniach II fazy u chorych na WM w leczeniu pierwszej linii lub kolejnej. Odnotowano wysoką częstość neurotoksyczności w stopniu II lub wyższym według klasyfikacji WHO (44%) u chorych leczonych RT oraz niedokrwistość w stopniu II lub III według WHO u 56% chorych leczonych rytuksymabem + lenalidomid (PTOK 2020).</p> <p>^a bendamustyna jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w leczeniu I linii tylko u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin;</p> <p>^b chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii;</p> <p>^c lek nierefundowany w Polsce;</p> <p>^d chorzy <i>unfit</i> mogą wymagać zmniejszenia dawki bendamustyny, zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF - <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>) i / lub profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej;</p>
<p>Europa</p>	
<p>European Myeloma Network (EMN) 2018</p>	<p>Celem leczenia pierwszej linii jest uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi oraz wydłużonego przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>,</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>PFS). Panel ESM zwraca uwagę na konieczność prowadzenia badań klinicznych z zastosowaniem kombinacji bez chemioterapii, z nowymi związkami chemicznymi i/lub z przeciwciałami anty-CD20.</p> <p>Leczenie nowo zdiagnozowanych pacjentów, wykazujących objawy choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia rytuksymabem: należy rozważyć u pacjentów z WM i zaburzeniami immunologicznymi związanymi z WM lub u chorych będących w słabym stanie zdrowia, którzy prawdopodobnie nie będą tolerować chemioimmunoterapii (1B); monoterapii rytuksymabem należy unikać u pacjentów z wysokim stężeniem IgM, • DRC: aktywne, bezpieczne połączenie, nawet dla pacjentów w podeszłym wieku (1B), • schematy oparte na bortezomibie: należy rozważyć zastosowanie u pacjentów z wysokim stężeniem IgM, objawami nadlepkoci, kriglobulinemią lub chorobą zimnych aglutynin, amyloidozą i zaburzeniami czynności nerek lub u młodych pacjentów w celu uniknięcia czynników mielotoksycznych (1B); należy rozważyć stosowanie podskórne i cotygodniowe podawanie w celu zmniejszenia neurotoksyczności, • BR: dobrze tolerowana nawet u pacjentów w podeszłym wieku (1B); u chorych w podeszłym wieku i z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć dostosowanie dawki bendamustyny (cztery cykle wydają się być wystarczające do uzyskania odpowiedzi na leczenie), • schematy oparte na karfilzomibie: należy wziąć pod uwagę możliwą kardiotoxyczność; trwają badania nad optymalną dawką i schematem podawania karfilzomibu - obecnie dane są ograniczone, • ibrutynib: należy rozważyć jako leczenie podstawowe u pacjentów z objawami WM, którzy nie są kandydatami do chemioimmunoterapii (1B); w trakcie leczenia może dojść do zwiększenia stężenia IgM w surowicy i zmniejszenia stężenia hemoglobiny w przypadku zaprzestania stosowania ibrutynibu i nie należy tego traktować jako niepowodzenia leczenia, • plazmafereza: należy natychmiast rozważyć leczenie pacjentów z objawami nadlepkoci lub w celu zapobiegania zaostrzeniu u pacjentów z wysokim stężeniem IgM (zwykle > 4000 mg/dl) przed podaniem rytuksymabu; plazmaferezę należy zawsze łączyć z chemioimmunoterapią lub terapią celowaną. <p>Postępowanie z wcześniej leczonymi pacjentami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ofatumumab: należy rozważyć u pacjentów nietolerujących rytuksymabu (1B), • analogi nukleozydów: należy stosować u pacjentów <i>fit</i>, u których zawiodły inne, mniej toksyczne metody leczenia (1B); w przypadku kandydatów do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>, ASCT) komórki macierzyste należy pobrać przed podaniem fludarabiny, • ibrutynib: zatwierdzony do stosowania u pacjentów z objawami choroby; nie należy przerywać leczenia, ponieważ prowadzi to do spadku stężenia hemoglobiny i wzrostu stężenia IgM. Ibrutynib jest lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z opornością na rytuksymab (1B), • ewerolimus: rozważany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie po wielu liniach innych, lepiej tolerowanych terapii, • środki immunomodulujące: należy rozważyć tylko w kontekście badań klinicznych, • autologiczny przeszczep komórek macierzystych: należy stosować w wybranych przypadkach (1B); niekorzystne jest podawanie u pacjentów podanych więcej niż 3 liniom leczenia lub z chorobą oporną na chemioterapię (przeszczep powinien być przeprowadzany raczej w ramach badań klinicznych) (EMN 2018).
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018	<p>Pacjenci z chorobą bezobjawową powinni być obserwowani bez podjęcia leczenia [III, C]. Najczęstszymi wskazaniami do rozpoczęcia leczenia są anemia, objawy nieswoiste (tzw. objawy B) i nadlepkoci. Inne wskazania, takie jak neuropatia, masywna organomegalia i cytopenie o podłożu immunologicznym, są mniej powszechne.</p> <p>Pierwsza linia leczenia</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku nadlepkości plazmaferezę należy stosować jednocześnie z terapią systemową [IV, A]. W przypadku wysokich stężeń IgM i ryzyka powikłań związanych z IgM można zapobiegawczo zastosować plazmaferezę [IV, A].</p> <p>Chorzy fit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z małą masą guza (bez ciężkich cytopenii, nadlepkości i organomegalii): DRC x 6 cykli (III, B), BR x 4-6 cykli (II, B), BDR x 5 cykli (III, B), VR x 6 cykli (III, B), ibrutynib 420 mg / d. (II, B), • chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, nadlepkość lub organomegalia): BR x 4-6 cykli (II, B), BDR x 5 cykli (III, B), ibrutynib (II, B). <p>Chorzy unfit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z małą masą guza (bez ciężkiej cytopenii, nadlepkości i organomegalii): fludarabina doustnie x 6 cykli (I, B), DRC x 6 cykli (III, B), rytuksymab x 8 cykli (III, B), ibrutynib 420 mg / d. (IV, C), chlorambucyl x 12 cykli, • chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, nadlepkość lub organomegalia): ibrutynib 420 mg / d. (IV, C), BR^a x 4 cykle (II, B). <p>Objawowa, nawrotowa choroba</p> <p>W przypadku nadlepkości plazmaferezę należy stosować jednocześnie z terapią systemową [IV, A]. W przypadku wysokiego poziomu IgM i ryzyka powikłań związanych z IgM, plazmafereza mogą być stosowane zapobiegawczo [IV, A].</p> <p>Chorzy fit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 miesięcy po terapii opartej na rytuksymabie: udział w badaniu klinicznym, ibrutynib (III, A). • 1 - 3 lata od poprzedniej terapii opartej na rytuksymabie: udział w badaniu klinicznym, ibrutynib (III, A), alternatywny schemat oparty na rytuksymabie (IV, B), • > 3 lat od poprzedniej terapii opartej na rytuksymabie: udział w badaniu klinicznym, powtórzenie schematu opartego na rytuksymabie (IV, B), ibrutynib (III, A). <p>Chorzy unfit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 miesięcy po terapii opartej na rytuksymabie: udział w badaniu klinicznym, ibrutynib (III, A). • 1 - 3 lata od poprzedniej terapii opartej na rytuksymabie: udział w badaniu klinicznym, ibrutynib (III, A), alternatywny schemat oparty na rytuksymabie (IV, B), • > 3 lat od poprzedniej terapii opartej na rytuksymabie: udział w badaniu klinicznym, powtórzenie lub alternatywny schemat leczenia opartego na rytuksymabie, ibrutynib (III, A) (ESMO 2018). <p>^a - BR u pacjentów niezdolnych do pracy może wymagać zmniejszenia dawki bendamustyny i zastosowania G - CSF i / lub profilaktyki przeciwbakteryjnej / przeciwwirusowej;</p> <p><u>Poziomy dowodów</u></p> <p>I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności</p> <p>III Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno - kontrolne</p> <p>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Stopnie rekomendacji</u></p> <p>A Silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</p> <p>B Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p> <p>C Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalnie</p> <p>D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane</p> <p>E Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane</p>
Ameryka	

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Mayo Clinic; Mayo Stratification for Macroglobulinemia And Risk-adapted Therapy (mSMART) 2021</p>	<p>Nowo zdiagnozowana makroglobulinemia Waldenströma</p> <p>Rekomendowane jest, aby wszyscy pacjenci z nowo rozpoznaną makroglobulinemią byli przynajmniej raz oceniani w ośrodku referencyjnym posiadającym doświadczenie w leczeniu tego rzadkiego nowotworu złośliwego.</p> <p>Chorzy z neuropatią związaną z IgM, niedokrwistością hemolityczną związaną z makroglobulinemią, objawową krioglobulinemią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia rytuksymabem^{1,2}, • brak terapii podtrzymującej, • rozpoczęcie plazmaferezy, jeśli objawowa nadmierna lepkość rozwinie się w warunkach zaostrzenia IgM. <p>Chorzy z masywnym (≥5 cm średnicy maks.) lub objawowym powiększeniem węzłów chłonnych, klinicznie istotną cytopenią (hemoglobina ≤10 g / dl, płytki krwi <100 x 10⁹ / l), objawową nadlepkością krwi³, objawami konstytucyjnymi, amyloidozą typu AHL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab, bendamustyna x 4 - 6 cykli⁴, • terapia oparta na inhibitorach BTK⁵. <p>Terapia ratunkowa</p> <p>Chorzy z masywnym (≥5 cm średnicy maks.) lub objawowym powiększeniem węzłów chłonnych, klinicznie istotną cytopenią (hemoglobina ≤10 g / dl, płytki krwi <100 x 10⁹ / l), objawową nadlepkością krwi³, objawami konstytucyjnymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib - rytuksymab⁶, acalabrutynib^{6,7} lub ibrutynib^{6,7} nieprzerwanie do progresji lub nietolerowanych działań niepożądanych, • rytuksymab, bendamustyna x 4 - 6 cykli⁸, • rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon x 6 cykli⁸, • powtórzenie terapii pierwotnej⁹, • bortezomib (co tydzień), deksametazon, rytuksymab x 5 cykli¹⁰, • autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT) u wybranych pacjentów¹¹ (mSMART 2021). <p>¹ można stosować rytuksymab, bendamustyna x 4 cykle u młodych, sprawnych pacjentów z objawową chorobą zimnych aglutynin,</p> <p>² należy unikać monoterapii rytuksymabem, jeśli wyjściowy poziom IgM ≥ 4000 mg / dl i rozważyć zapobiegawczą plazmaferezę przed rozpoczęciem monoterapii rytuksymabem w celu uniknięcia objawów nadlepkości związanych z IgM,</p> <p>³ należy zmierzyć wyjściową lepkość surowicy i rozpocząć plazmaferezę, a następnie terapię cytoredukcyjną; alternatywnie, można bezpośrednio przejść do leczenia cytoredukcyjnego, ale pominąć rytuksymab przez 1 - 2 cykle, aby uniknąć pogorszenia objawów wywołanego przez IgM,</p> <p>⁴ może rozważyć ASCT u wybranych młodych pacjentów w pierwszej remisji, jeśli współwystępuje amyloidozą typu AHL z prawidłową czynnością sercowo - nerkową,</p> <p>⁵ ciągłe schematy leczenia oparte na inhibitorach BTK, zanubrutynib, akalabrutynib lub ibrutynib - rytuksymab, są alternatywą u pacjentów bez współistniejącej AHL, niezależnie od statusu mutacji genu MYD88; monoterapię ibrutynibem można stosować u pacjentów z rozpoznaną mutacją genu MYD88,</p> <p>⁶ jeśli inhibitor BTK nie był wcześniej stosowany,</p> <p>⁷ należy stosować ibrutynib w monoterapii tylko wtedy, gdy pacjent ma mutację genu MYD88,</p> <p>⁸ jeśli wcześniej nie stosowano chemioimmunoterapii,</p> <p>⁹ można rozważyć w przypadku trwałej odpowiedzi (czas do następnego leczenia >4 lat) na poprzednie leczenie o ustalonym czasie trwania,</p> <p>¹⁰ jeśli istniejąca wcześniej neuropatia obwodowa < stopień 2,</p> <p>¹¹ można rozważyć ASCT jako opcję, jeśli nie została wcześniej wykorzystana u sprawnego pacjenta z chorobą wrażliwą na chemioterapię lub współistniejącą amyloidozą AHL.</p>
<p>Australia</p>	
<p>Australia Medical and Scientific Advisory Group (AMSAG) 2017</p>	<p>Pierwsza linia leczenia</p> <p>Leczeniu powinni zostać poddani pacjenci, u których występują objawy choroby (III, C) lub osoby z bezobjawową, ale bardzo wysoką immunoglobuliną (IgM > 60 g/L) (IV, C). W miarę możliwości pacjenci powinni być również włączani do badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat BR, który wykazuje przewagę nad schematem RCHOP (IB, A) oraz DRC (III, B),

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • schematy oparte na fludarabinie, takie jak fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) lub fludarabina i rytuksymab (FR), są skuteczne (II, B), ale mogą być związane ze zwiększoną toksycznością u pacjentów starszych i z upośledzoną czynnością nerek, mogą wpływać także na mobilizację komórek macierzystych i zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Z tych powodów należy unikać stosowania fludarabiny lub stosować ją ostrożnie w leczeniu pierwszej linii (III, C), • chlorambucil ma gorsze wskaźniki odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w porównaniu z fludarabiną (I, A). Rytuksymab podawany pojedynczo pozwala uzyskać odpowiedź nawet u 50% pacjentów przy niskiej toksyczności (2, B). Leczenie pojedynczym lekiem może być wskazane u pacjentów w podeszłym wieku i/lub słabych, którzy nie tolerują innych metod leczenia (IV, C), • skuteczność stosowania antracyklin i winkrystyny w R-CHOP jest niewielka. Ten schemat nie jest zalecany w leczeniu WM, ponieważ B-R jest bardziej skuteczny i mniej toksyczny (poziom IB, klasa A), • u pacjentów otrzymujących rytuksymab może wystąpić IgM flare przez około 8 tygodni, w związku z czym należy zachować ostrożność w ocenie odpowiedzi (poziom II, stopień B), • inhibitory proteasomu, takie jak bortezomib, mogą być przydatne w szybkim obniżeniu stężenia paraproteiny, zwłaszcza u pacjentów z objawami nadlepkoci i u pacjentów z rodzinnym występowaniem WM (poziom III, stopień C), <p>Choroba nawrotowa</p> <p>Nie ma standardowego leczenia nawrotu WM, a możliwości wyboru terapii zależą od jakości i czasu trwania pierwszej odpowiedzi na leczenie, sprawności pacjenta i tolerancji terapii, tego, czy pacjent jest kandydatem do ASCT, dostępności nowych leków oraz tego, czy nie ma nierozwiązanych problemów związanych z toksycznością poprzednich terapii, takich jak neuropatia lub mielosupresja.</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z łagodnym nawrotem WM (np. nawrót biochemiczny bez objawów lub skutków ze strony narządów końcowych) mogą być obserwowani bez aktywnego leczenia (poziom IV, stopień C), • Należy rozważyć włączenie pacjentów do badań klinicznych, zwłaszcza jeśli wcześniejsze odpowiedzi na chemioterapię są krótkie (<12 miesięcy) (poziom IV, stopień C), • Pacjenci nie powinni być poddawani ponownej ekspozycji na ten sam schemat, jeśli poprzednia odpowiedź na leczenie jest krótsza niż 24 miesiące (poziom IV, stopień C), • Młodszy pacjenci o dobrej sprawności fizycznej powinni być brani pod uwagę przy autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych przy pierwszym lub drugim nawrocie choroby i powinni unikać terapii toksycznych dla komórek macierzystych, takich jak fludarabina (poziom III, stopień C), • Pacjenci z utrzymującą się mielosupresją (np. hipokomórkowy szpik i trombocytopenia) powinni unikać stosowania fludarabiny (poziom II, stopień B); i odwrotnie, pacjenci z nierozwiązaną neuropatią powinni unikać stosowania bortezomibu (poziom II, stopień B) (AMSAG 2017). <p>Poziomy dowodów</p> <p>1A Dowody pochodzące z metaanalizy randomizowanych badań kontrolnych 1B Dowody pochodzące z co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego 2A Dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego nierandomizowanego badania, w tym badania fazy II i badania kliniczno-kontrolne 2B Dowody pochodzące z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, takiego jak badania obserwacyjne 3 Dowody pochodzące z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych 4 Dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów i/lub opinie uznanych autorytetów</p> <p>Stopnie rekomendacji</p> <p>A Rekomendacje oparte na co najmniej randomizowanym, kontrolowanym badaniu dobrej jakości, dotyczącym konkretnego zalecenia (poziom dowodów 1A i 1B)</p>

3 Interwencja - zanubrutynib (Brukinsa®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii, została wydana 22.11.2021.

Zanubrutynib w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 31.08.2021.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zanubrutynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Brukinsa®). W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Brukinsa®, kapsułka twarda 80 mg, biała lub biaława kapsułka twarda o długości 22 mm, nieprzezroczysta, z czarnym napisem „ZANU 80”. EAN:
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona. Kod ATC: L01EL03.
Substancja czynna	zanubrutynib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0) w populacji chorych z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii oraz w populacji wcześniej nieleczonych u chorych nie kwalifikujących się do standardowych schematów chemioimmunoterapii.
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).
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania	Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i> , BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. <i>B - cell antigen receptor</i> , BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 11 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 22.11.2021 FDA: 31.08.2021
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Brukinsa® jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego

	rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.
Status leku sierocego	Brak*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.
Podmiot odpowiedzialny	BeiGene Ireland Limited. 10 Earlsford Terrace Dublin 2 D02 T380 Irlandia

* W dniu 29 maja 2019 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierocego (EU/3/19/2167) dla zanubrutynibu, znanego również jako BGB-3111, w leczeniu chłoniaka limfoplazmocytozy. Z uwagi na kwestie proceduralne, w październiku 2021 roku produkt leczniczy Brukinsa został wycofany z unijnego rejestru leków sierocych (EMA 2021a).

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Spośród 779 osób leczonych zanubrutynibem, 3,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc (1,8%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 4,9% pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 779 pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B stosujących produkt leczniczy Brukinsa® w badaniach klinicznych z medianą czasu trwania ekspozycji wynoszącą 30,3 miesiąca.

Działania niepożądane u pacjentów stosujących produkt leczniczy Brukinsa® w leczeniu nowotworów złośliwych z limfocytów B wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1 / 10$), często ($\geq 1 / 100$ do $< 1 / 10$), niezbyt często ($\geq 1 / 1000$ do $< 1 / 100$), rzadko ($\geq 1 / 10\ 000$ do $< 1 / 1000$), bardzo rzadko ($< 1 / 10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym stopniem ciężkości.

Tab. 12 Działania niepożądane zgłaszane u biorących udział w badaniach klinicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA	Wszystkie stopnie* (%)	Stopień 3 lub wyższy (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych [§]	Bardzo często (44,3)	2,6
	Zapalenie płuc ^{§ #}	Bardzo często (22,1)	11,6
	Zapalenie płuc	Bardzo często (16,3)	10,1
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często (6,2)	0,8
	Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często (15,5)	2,3
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Często (1,2)	0,8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia [†]	Bardzo często (56,2)	28,0
	Małopłytkowość [†]	Bardzo często (45,1)	11,4
	Niedokrwistość [†]	Bardzo często (28,9)	6,9
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy [§]	Bardzo często (11,7)	0,4
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często (3,2)	1,0
Zaburzenia naczyniowe	Zasinienie [§]	Bardzo często (29,1)	0,1
	Stłuczenie	Bardzo często (21,1)	0,0
	Wybroczyny	Często (5,6)	0,0
	Krwawy wylew podskórny	Często (2,3)	0,1
	Krwotok / krwiak ^{§ #}	Bardzo często (32,2)	3,1
	Krwiomocz	Bardzo często (14,5)	0,6
	Krwawienie z nosa	Często (8,5)	0,1
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	Niezbyt często (0,5)	0,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często (21,7)	0,1
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (23,6)	1,8
	Zaparcie	Bardzo często (15,0)	0,4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka [§]	Bardzo często (29,8)	0,4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo - szkieletowe [§]	Bardzo często (24,3)	2,4
	Ból pleców	Bardzo często (11,7)	1,0
	Ból stawów	Bardzo często (10,9)	1,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie [§]	Bardzo często (19,8)	1,5
	Zmęczenie	Bardzo często (15,3)	1,2
	Astenia	Często (3,6)	0,3

* Stopnie zostały określone według Powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI - CTCAE), wersja 4.03.

† Na podstawie wyników badań laboratoryjnych;

§ Obejmuje wiele nazw działań niepożądanych;

Obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Tab. 14. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[Redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla zanubrutynibu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania w ramach środków publicznych terapii zanubrutynibem (Brukinsa®) w postaci tabletek, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej program lekowy - „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0)” i z odrębnym poziomem limitu finansowania. Program lekowy ma obejmować [Redacted]

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuje o refundację produktu leczniczego Brukinsa® (zanubrutynib) w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie” w ramach osobnej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt leczniczy Brukinsa® (zanubrutynib) był oceniany przez AOTMiT jeden raz w związku z utworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) z dnia 25. lutego 2022 roku (Tab. 15).

Oceniane wskazanie dotyczyło stosowania preparatu Brukinsa® (zanubrutynib) we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie - A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A / B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności).

Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dotyczącą uwzględnienia leku Brukinsa®, w całej populacji objętej wskazaniem zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym, w TLI w trzeciej kolejności (Kategoria B). Wydając rekomendację, Rada Przejrzystości kierowała się istotnością schorzenia, zaspokojeniem potrzeby zdrowotnej, skutecznością i bezpieczeństwem wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu oraz jakością dostępnych dowodów naukowych (Opinia RP 25 / 2022).

W 2015 i 2018 roku Agencja oceniła trzy wnioski dotyczące refundacji w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma lekami innymi niż zanubrutynib (Brukinsa®) (Tab. 26).

We wrześniu 2015 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne refundację leków zawierających substancję czynną bortezomib (Bortezomib Accord®, Velcade®) oraz rytuksymab (MabThera®), we wskazaniu dotyczącym leczenia makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0). Zasadność refundacji leku MabThera® (rytuksymab) Rada Przejrzystości uzasadniła istnieniem dowodów naukowych pochodzących z pojedynczych badań randomizowanych, które wskazują na skuteczność rytuksymabu w leczeniu chorych z makroglobulinemią Waldenströma i chłoniaków strefy brzeżnej systemu MALT (z komórek B) w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Rada Przejrzystości podkreśla, że stosowanie rytuksymabu w terapii makroglobulinemii Waldenströma oraz pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej systemu MALT jest zalecane w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (Opinia RP 196 / 2015).

Zasadność objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bortezomib (Bortezomib Accord®, Velcade®) w zakresie wskazań do stosowania / dawkowania / sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Rada Przejrzystości uzasadnia istnieniem dowodów naukowych wskazujących na aktywność terapeutyczną bortezomibu, we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma. Rada Przejrzystości wskazuje na odzwierciedlenie istniejących dowodów klinicznych w rekomendacjach towarzystw naukowych, w tym w rekomendacjach Polskiej Grupy Szpiczakowej oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (Opinia RP 198 / 2015).

W 2018 roku, Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych preparatu Imbruvica® (ibrutynib). Swoją decyzję RP uzasadnia gorzej udokumentowaną skutecznością ibrutynibu w makroglobulinemii Waldenströma niż w przypadku chłoniaka komórek płaszczka i przewlekłej białaczki limfocytarnej i opiera się jedynie na wydłużeniu przeżycia bez progresji, przy braku danych o wpływie na, ważną w tej chorobie, obniżoną jakość życia. Rada Przejrzystości podkreśla także, że ocena korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania preparatu jest niemożliwa do oszacowania, z uwagi na brak „twardych” danych na temat skuteczności leku (Opinia RP 306/2018). W przeciwieństwie do Rady Przejrzystości, AOTMiT rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD - 10: C88.0) w sytuacji, gdy wykorzystane są wszystkie dostępne refundowane technologie (Opinia AOTMiT 48/2018).

Tab. 15 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (Brukinsa®).

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała / Stanowisko / Opinia RK / RP
<p>Wykaz TLI z dnia 25 lutego 2022 r.</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 25 / 2022 z dnia 21 lutego 2022 r.</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności preparatu Brukinsa® (zanubrutynib) w trzeciej kolejności (kategoria B) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioterapii.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce,

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała / Stanowisko / Opinia RK / RP
	<ul style="list-style-type: none"> • zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu, • siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu, • istotność najważniejszego punktu końcowego, • jakość dostępnych dowodów naukowych. <p>Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.</p> <p>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla zanubrutynibu (Brukinsa®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>
- Szwajcaria - <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home.html>
- Dania - <https://medicinraadet.dk/>

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano jednaście (HAS, G-BA, IQWiG, ZN, Swissmedic, Medicinrådet, PBAC, NCPE, CADTH, NICE, SMC) Agencji HTA/ instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla zanubrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (Tab. 16). W latach 2021 - 2022, wszystkie (HAS, G-BA, IQWiG, ZN, Swissmedic, Medicinrådet, PBAC, NCPE, CADTH, NICE, SMC) spośród jedenastu Agencji HTA zakończyły procedurę oceny preparatu Brukinsa® (zanubrutynib) - wydano siedem pozytywnych (NICE 2022, SMC 2022, Swissmedic 2022, Medicinrådet 2022, PBAC 2022, NCPE 2021, CADTH 2021), jedną pozytywną warunkową (ZN 2022) oraz jedną negatywną (HAS

2022) rekomendację refundacyjną. Na stronach niemieckich agencji oceny technologii medycznych odnaleziono analizę kliniczną i ekonomiczną produktu leczniczego Brukinsa (G-BA 2022, IQWiG 2022).

Ze względu na oszacowane w Wielkiej Brytanii wartości ICER rzędu < 30 000 £/QALY, który stanowi wartość akceptowalną dla NHS, pozytywna decyzja *National Institute for Health and Care Excellence* o refundacji zanubrutynibu została ograniczona do populacji dorosłych pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedno wcześniejsze leczenie oraz u których terapia schematem BR jest odpowiednia (NICE 2022). Szkocka agencja *Scottish Medicines Consortium* argumentuje swoją decyzję postępowaniem terapeutycznym, który stanowi zanubrutynib - zapewnia podobną skuteczność do ibrutynibu i potencjalnie lepszy profil działań niepożądanych ze strony serca. Komisja podkreśla, że stosowanie doustnej monoterapii zanubrutynibem może przynieść korzyści w porównaniu z obecnie stosowanymi lekami podawanymi dożylnie (SMC 2022).

Szwajcarska *Swissmedic* rekomenduje finansowanie zanubrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub jako terapia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii. Preparat Brukinsa® został dopuszczony do obrotu na podstawie art. 13 *Therapeutic Products Act* (TPA) - oznacza to, że produkt leczniczy jest już dopuszczony do obrotu w innym kraju, w którym kontrola produktów leczniczych znajduje się na zbliżonym poziomie. W związku z tym, podejmując decyzję o dopuszczeniu preparatu Brukinsa® do obrotu w Szwajcarii, *Swissmedic* zaakceptował część oceny i decyzji wydanej przez organ kanadyjski (*Health Canada*) (*Swissmedic* 2022). Duńska *Medicinrådet* rekomenduje finansowanie zanubrutynibu u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma oraz wskazuje, że zastosowane leczenie może spowolnić rozwój choroby. Agencja podkreśla, że działanie i skutki uboczne wynikające ze stosowania zanubrutynibu są porównywalne do osiągniętych w trakcie terapii ibrutynibem. *Medicinrådet* wskazuje także, że leczenie zanubrutynibem wiąże się z mniejszą częstością występowania migotania przedsionków, krwawień i zapalenia płuc w porównaniu z ibrutynibem, co może mieć wpływ na liczbę i charakterystykę pacjentów, którym oferowane będzie leczenie. W szczególności mniejsza częstość występowania migotania przedsionków może oznaczać, że więcej pacjentów może pozostać przy leczeniu zanubrutynibem (*Medicinrådet* 2022).

W 2022 r. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) dokonał ponownej oceny wniosku dotyczącego refundacji zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w populacji pacjentów nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii oraz pacjentów z nawrotem choroby lub opornością na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. PBAC uznał, że istnieje duża i niezaspokojona potrzeba skutecznych metod leczenia WM. Komitet PBAC docenił również udział sponsora w warsztatach *Facilitated Resolution Pathway* oraz wysiłki podjęte na rzecz rozwiązania nierozstrzygniętych kwestii zgłoszonych na posiedzeniu PBAC w lipcu 2021 r. i omówionych podczas warsztatów. W kontekście ograniczonych danych klinicznych dotyczących rzadkiej choroby, PBAC uznał, że przedstawiony model ekonomiczny jest wystarczająco wiarygodny, aby podjąć decyzję refundacyjną, a przedstawione w nim wyliczenia wskazują na efektywność kosztową terapii (PBAC 2022).

W 2021 r., *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) oraz *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH) wskazały na zasadność finansowania terapii zanubrutynibem. W Irlandii (NCPE) przygotowano tzw. *rapid HTA* (skrótowa forma raportu), na podstawie

którego stwierdzono, że nie jest konieczne przeprowadzenie pełnej oceny technologii. W związku z tym możliwe było rozpoczęcie negocjacji dotyczących ceny preparatu. Obecnie zanubrutynib (Brukinsa®) jest refundowany w Irlandii (NCPE 2021). *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* wydało rekomendację, w której wskazano na zasadność refundacji zanubrutynibu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów odnośnie zawężenia populacji docelowej. CADTH wskazało na konieczność spełnienia dodatkowych kryteriów, w tym pacjenci muszą uzyskać wynik ≤ 2 w skali ECOG oraz u pacjentów nie może występować żadne z następujących - wcześniejsza ekspozycja na inhibitor BTK oraz transformacja choroby. Komisja uznała, że istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba zwiększenia liczby opcji leczenia WM, zwłaszcza w przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie WM, dla których nie ma obecnie jasnego standardu leczenia, a terapie uzupełniające z zastosowaniem chemioimmunoterapii mają ograniczoną skuteczność. Biorąc pod uwagę całość dowodów uznano, że zanubrutynib spełnia niektóre potrzeby wskazane przez pacjentów, ponieważ stanowi dodatkową opcję leczenia, z możliwością wystąpienia mniejszej liczby działań niepożądanych i bez widocznego pogorszenia jakości życia (CADTH 2021).

W 2022 r. Zorginstituut (ZN) wydał pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną. ZN zaleca włączenie zanubrutynibu do pakietu świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Waldenströma, u których zastosowano co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lub jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii, pod warunkiem, że cena netto po pomyślnych negocjacjach cenowych nie przekroczy ceny netto dotychczasowego leczenia ibrutynibem. Ponieważ wartość ibrutynibu, który jest już refundowany, jest taka sama i nie istnieją przesłanki wskazujące, że jeden lek jest lepszy od drugiego, doradza się uwzględnienie w negocjacjach ceny netto (ZN 2022).

Francuska agencja HAS wydała negatywną rekomendację refundacyjną dotyczącą stosowania zanubrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma. Swoją decyzję Komisja argumentuje brakiem przewagi zanubrutynibu w porównaniu do ibrutynibu pod względem bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (pierwszorzędowy punkt końcowy), brakiem wiarygodnych danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) oraz niepewnością co do profilu bezpieczeństwa zanubrutynibu. Oceniane przez Komisję badanie ASPEN zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi zanubrutynibu nad ibrutynibem (hipoteza zerowa *superiority*). Pierwotnie badanie miało na celu wykazanie równoważności zanubrutynibu w porównaniu do ibrutynibu (hipoteza zerowa *non-inferiority*), jednak z czasem cel badania został zmieniony. Pomimo dokonanej zmiany, przeprowadzono analizę *post hoc* dotyczącą równoważności zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jednak wniosek o zgłoszonej równoważności ma charakter poznawczy. W badaniu ASPEN nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego, w związku z czym rekomendacja dotycząca refundacji zanubrutynibu nie mogła zostać podjęta w oparciu o badanie typu *superiority*, w którym nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego (HAS 2022).

Tab. 16. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla zanubrutynibu.

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Dostępne rekomendacje		

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie makroglobulinemii Waldenströma.	<p>Zanubrutynib jest rekomendowany jako opcja w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma u dorosłych, u których zastosowano co najmniej 1 leczenie, tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednia jest również terapia BR oraz • firma zapewnia ją zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Decyzję swoją Komisja argumentuje wartością ICER oszacowaną na < 30 000 £/QALY, co stanowi wartość akceptowalną dla NHS.</p> <p>Ze względu na wartości ICER, które nie były niższe niż 30 000 £/QALY, Komisja nie wydała pozytywnej rekomendacji dotyczącej zastosowania zanubrutynibu u wszystkich leczonych wcześniej pacjentów, ani w populacji, dla której zastosowanie chemioimmunoterapii jest nieodpowiednie.</p>
SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii.	<p>Agencja rekomenduje finansowanie zanubrutynibu.</p> <p>Swoją decyzję Komisja argumentuje faktem, iż zanubrutynib stanowi postęp terapeutyczny, ponieważ zapewnia podobną skuteczność do ibrutynibu i potencjalnie lepszy profil działań niepożądanych ze strony serca, a stosowanie doustnej monoterapii może przynieść korzyści w porównaniu z obecnie stosowanymi lekami podawanymi dożylnie.</p> <p>Komitet rozważył korzyści ze stosowania zanubrutynibu w kontekście czynników modyfikujących decyzję SMC, które można zastosować w przypadku napotkania wysokich wskaźników efektywności kosztowej, i zgodził się, że ponieważ zanubrutynib jest lekiem równoważnym z lekiem sierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność co do uzasadnienia ekonomicznego.</p>
HAS 2022 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w I linii leczenia u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii.	<p>HAS nie rekomenduje finansowania zanubrutynibu.</p> <p>Swoją decyzję Komisja argumentuje brakiem przewagi zanubrutynibu w porównaniu do ibrutynibu pod względem bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (pierwszorzędowy punkt końcowy), brakiem wiarygodnych danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) oraz niepewnością co do profilu bezpieczeństwa zanubrutynibu - stosunek skuteczności do działań niepożądanych zanubrutynibu nie został odpowiednio ustalony.</p>

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022 (Niemcy)	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Waldenströma (MW), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii.	Wspólny Komitet Federalny (G-BA) wskazał na brak dodatkowych korzyści wynikających z terapii zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu i terapii skojarzonej z wykorzystaniem ibrutynibu + rytuksymabu, i określił liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 450 - 1 050, a roczne koszty terapii zanubrutynibem na pacjenta mogą wynieść 75 317,26 €.
IQWiG 2022 (Niemcy)	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Waldenströma (MW), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii.	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia zanubrutynibem w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 452 - 1 051. Roczny koszt terapii zanubrutynibem jednego pacjenta oszacowano na 75 317,29 €.
ZN 2022 (Holandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Waldenströma, u których zastosowano co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lub jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii.	Zorginstituut zaleca włączenie zanubrutynibu do pakietu świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego w wymienionym wskazaniu, pod warunkiem, że cena netto po pomyślnych negocjacjach cenowych nie przekroczy ceny netto dotychczasowego leczenia ibrutynibem. Ponieważ wartość ibrutynibu, który jest już refundowany, jest taka sama i nie ma żadnych przesłanek, że jeden lek jest lepszy od drugiego, doradza się uwzględnienie w negocjacjach cenę netto i oczekiwane wygaśnięcie patentu na ibrutynib (w grudniu 2026 roku). Zorginstituut pragnie zwrócić uwagę, że Komitet Doradczy ds. Leków ogólnie doradza, że cena leczenia powinna być niższa, gdy dostępnych jest więcej leków na to samo wskazanie.
Swissmedic 2022 (Szwajcaria)	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub jako terapia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii.	Swissmedic rekomenduje finansowanie zanubrutynibu. Preparat Brukinsa® został dopuszczony do obrotu na podstawie art. 13 <i>Therapeutic Products Act</i> (TPA). Oznacza to, że produkt leczniczy jest już dopuszczony do obrotu w innym kraju o porównywalnej kontroli produktów leczniczych. W tym przypadku Swissmedic bierze pod uwagę wyniki kontroli przeprowadzonych przez zagraniczny urząd regulacyjny, o ile spełnione są określone wymogi. Dotyczą one kontroli jakości, skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz zakresu, w jakim wyniki mogą być zaakceptowane dla Szwajcarii. Uwzględnienie wyników zagranicznych procedur dopuszczających do obrotu ma pomóc w zapewnieniu, że leki, które zostały już dopuszczone do obrotu za granicą, mogą być jak najszybciej udostępnione pacjentom w Szwajcarii.

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Podejmując decyzję o dopuszczeniu preparatu Brukinsa® do obrotu w Szwajcarii, Swissmedic zaakceptował część oceny i decyzji o dopuszczeniu do obrotu wydanej przez organ kanadyjski (<i>Health Canada</i>) i nie przeprowadził własnego przeglądu.</p>
Medicinrådet 2022 (Dania)	<p>Dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lub do leczenia pierwszego rzutu pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii.</p>	<p>Medicinrådet rekomenduje finansowanie zanubrutynibu.</p> <p>Duńska Agencja Leków rekomenduje stosowanie zanubrutynibu u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma i wskazuje, że zastosowane leczenie może spowolnić rozwój choroby. Agencja podkreśla, że działanie i skutki uboczne wynikające ze stosowania zanubrutynibu są porównywalne do osiągniętych w trakcie terapii ibrutinibem, który pacjenci mogą obecnie otrzymywać we wnioskowanym wskazaniu. Agencja wskazuje, że leczenie zanubrutynibem wiąże się z mniejszą częstością występowania migotania przedsionków, krwawień i zapalenia płuc, natomiast częstość występowania neutropenii jest większa niż w przypadku ibrutinibu. Może to mieć wpływ na liczbę i charakterystykę pacjentów, którym będzie można zaoferować leczenie oraz ewentualną liczbę pacjentów, którzy będą kontynuowali leczenie. W szczególności mniejsza częstość występowania migotania przedsionków może oznaczać, że więcej pacjentów może pozostać przy leczeniu zanubrutynibem.</p>
PBAC 2022 (Australia)	<p>Leczenie makroglobulinemii Waldenströma w dwóch subpopulacjach pacjentów: pacjenci nieprzyjmujący leczenia, którzy nie kwalifikują się do zastosowania chemioimmunoterapii oraz pacjenci z nawrotem choroby lub opornością na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p>	<p>PBAC po raz drugi uznał, że istnieje duże i pilne niezaspokojone zapotrzebowanie na skuteczne leczenie WM. PBAC docenił również udział sponsora w warsztatach Facilitated Resolution Pathway oraz wysiłki na rzecz rozwiązania nierozstrzygniętych kwestii zgłoszonych na posiedzeniu PBAC w lipcu 2021 r. i omówionych podczas warsztatów. W kontekście ograniczonych danych klinicznych dotyczących rzadkiej choroby, PBAC uznał, że poprawiony model ekonomiczny jest wystarczająco wiarygodny do podejmowania decyzji, a wpis do wykazu leków refundowanych będzie efektywny kosztowo.</p>
NCPE 2021 (Irlandia)	<p>Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii.</p>	<p>NCPE rekomenduje finansowanie zanubrutynibu (Brukinsa®).</p> <p>NCPE przygotowało tzw. rapid HTA (skrócona forma raportu), na podstawie którego stwierdzono, że nie jest konieczne przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznych.</p>

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021 (Kanada)	<p>Leczenie wyłącznie dorosłych pacjentów, u których doszło do nawrotu lub oporności na leczenie makroglobulinemii Waldenströma i którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię, • spełniają co najmniej 1 kryterium leczenia zgodnie z kryteriami International Workshop on WM (IWWW). <p>CADTH wskazuje na konieczność spełnienia dodatkowych kryteriów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci muszą uzyskać wynik ≤ 2 w skali ECOG, • u pacjentów nie może występować żadne z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ wcześniejsza ekspozycja na inhibitor BTK, ○ transformacja choroby. 	<p>CADTH rekomenduje refundację zanubrutynibu (Brukinsa®), pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów (kolumna obok).</p> <p>pERC uznał, że istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba zwiększenia liczby opcji leczenia WM, zwłaszcza w przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie WM, dla których nie ma obecnie jasnego standardu leczenia, a leczenie uzupełniające z zastosowaniem chemioimmunoterapii ma ograniczoną skuteczność. Z informacji uzyskanych od grup pacjentów wynika, że potrzebują oni dodatkowych opcji leczenia, które zapewnią dłuższą remisję i przeżycie oraz lepszą jakość życia przy mniejszej liczbie działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę całość dowodów uznano, że zanubrutynib spełnia niektóre potrzeby wskazane przez pacjentów, ponieważ stanowi dodatkową opcję leczenia podawaną doustnie, z możliwością wystąpienia mniejszej liczby działań niepożądanych i bez widocznego pogorszenia jakości życia.</p>

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowanych *off label* ze środków publicznych w Polsce w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0) jest 21 substancji czynnych (Obwieszczenie MZ 2022).

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C88.0, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są:

- siarczan bleomycyny,
- karboplatyna,
- chlorambucyl,
- cisplatyna,
- kładrybina,
- cyklofosfamid,
- cytarabina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,

- fludarybina,
- ifosfamid,
- merkaptouryna,
- metotreksat,
- oksaliplatyna,
- rytuksymab,
- tioguanina,
- winkrystyna,
- hydrochlorek bendamustyny,
- bortezomib.

Hydrochlorek bendamustyny jest refundowany w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia:

- a) oporności na rytuksymab lub
- b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub
- c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny - leczenie I linii.

Dla pozostałych refundowanych substancji czynnych nie przedstawiono dodatkowych kryteriów dotyczących wskazania refundacyjnego (Obwieszczenie MZ 2022).

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021). Jako refundowana technologia opcjonalna jest kwalifikowana technologia, która finansowana jest ze środków publicznych (jest świadczeniem gwarantowanym lub jego składową).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016). W ocenie wnioskodawcy, w oparciu o aktualną praktykę kliniczną, dane przedstawione przez Polskie Konsorcjum Szpiczakowe oraz finansowanie w ramach RDTL leczenia chorych w WM ibrutynibem, najbardziej adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji (zanubrutynibu) będzie ibrutynib, bendamustyna + rytuksymab oraz deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym zanubrutynibu (Brukinsa®) jest leczenie makroglobulinemii Waldenströma (WM) w populacji chorych z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii oraz w populacji wcześniej nieleczonej u chorych nie kwalifikujących się do standardowych schematów chemioimmunoterapii.

Do niedawna nie istniała żadna monoterapia ani terapie skojarzone, które byłyby zatwierdzone do stosowania w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. Do połowy 2021 roku, ibrutynib stanowił jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z WM. W sierpniu (FDA) i listopadzie (EMA) 2021 roku, zanubrutynib został zarejestrowany, odpowiednio na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy, do stosowania we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma (EMA 2021, FDA 2021).

Obecnie nie ma jednego standardu leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (ang. *treatment-naive*), i którzy kwalifikują się (pacjenci *fit*) do stosowania chemioimmunoterapii. W pierwszej linii leczenia, wśród rekomendowanych schematów wymieniana jest terapia inhibitorami BTK oraz terapia skojarzona DRC, BR, BRC oraz BDR. Schematy leczenia stosowane w R/R WM zawierają terapie podawane w ramach I linii leczenia - chemioimmunoterapia (DRC lub BR), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rytuksymabem (IWWM 2020, PGSz 2021, PTOK 2020, ESMO 2018, mSMART 2021).

W przypadku pacjentów z nawrotową/oporną postacią WM, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii (pacjenci *unfit*), ibrutynib (BTKi pierwszej generacji) stanowi obecnie główny standard terapeutyczny w większości rozwiniętych systemów opieki zdrowotnej, który jest rekomendowany do stosowania zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia (BSH 2022, DGHO 2022, NCCN 2023, IWMF 2021, PGSz 2021, PTOK 2020, EMN 2018, ESMO 2018, mSMART 2021, IWWM 2020). Polskie wytyczne również rekomendują stosowanie

ibrutynibu zarówno w ramach I linii leczenia (PTOK 2020), jak i terapii R/R WM (PGSz 2021, PTOK 2020).

W pozostałych przypadkach u pacjentów z R/R WM wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego pacjenta i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT (ESMO 2018, Dimopoulos 2014, Leblond 2016). Zaleca się również kwalifikację pacjentów z R/R do badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków (PGSz 2021, PTOK 2020, ESMO 2018, AMSAG 2017, IWWM 2020).

Panel ekspertów *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wskazuje na ibrutynib +/- rytuksymab, jako preferowany schemat w terapii podstawowej WM, jak i do stosowania u wcześniej leczonych pacjentów, przypisując mu kategorię rekomendacji 1. Kategoria ta wskazuje na istnienie wysokiej jakości dowodów oraz jednogłośnego konsensusu zalecającego interwencję. Wszystkie pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane przez NCCN jako preferowane schematy w terapii podstawowej oraz stosowane w ramach leczenia kolejnych linii, w tym BR, BDR, DRC, posiadają kategorię rekomendacji 2A co wskazuje na jednogłośny konsensus zalecający interwencję, ale powstały w oparciu o dowody niższej jakości (NCCN 2023). Dodatkowo ibrutynib (Imbruvica®) został uznany przez Europejską Agencję Leków za odpowiedni komparator dla zanubrutynibu, który w 2021 r. został dopuszczony do obrotu we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma (EPAR 2021).

W Polsce, z wyjątkiem ibrutynibu i zanubrutynibu (pierwszej i drugiej generacji BTKis), żadna opcja terapeutyczna nie posiada wskazania zarejestrowanego do leczenia WM. Ibrutynib (Imbruvica®) uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Decyzja ta została wydana przez AOTMiT w 2018 roku. W uzasadnieniu stanowiska, Prezes Agencji powołuje się na badanie kliniczne Dimopoulos 2018 oraz prospektywne badania obserwacyjne - Dimopoulos 2016 i Treon 2015. W badaniu Dimopoulos 2018 wykazano, że stosowanie schematu ibrutynib + rytuksymab (IBR + RTX) vs placebo + RTX wiązało się ze statystycznie istotnym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji. Wykazano także, że statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów stosujących schemat IBR + RTX vs PLC + RTX uzyskało ogólną odpowiedź, znaczną odpowiedź oraz utrzymującą się poprawę hematologiczną (Opinia 48/2018).

W 2022 roku w Polsce, pomimo umieszczenia preparatu Imbruvica® na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), pacjenci kontynuują refundowaną terapię ibrutynibem (RDTL 2022,

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Fakt, iż po umieszczeniu tej technologii w wykazie negatywnym wykluczającym jej stosowanie w populacji nowozdiagnozowanych pacjentów w RDTL, nie ma możliwości podania jej w tym wskazaniu nowym pacjentom, nie powoduje, iż przestaje ona być technologią opcjonalną, gdyż nadal określona liczba pacjentów korzysta z leczenia ibrutynibem w tym wskazaniu w ramach RDTL.

W krajach Europy, ibrutynib jest finansowany zarówno w leczeniu pacjentów z R/R WM (12 krajów), jak i TN WM (7 krajów). W pozostałych sześciu krajach (Anglia, Irlandia Północna,

Norwegia, Portugalia, Szwecja, Walia), ibrutynib nie jest finansowany w leczeniu MW (Tab. 17).

Tab. 17 Status refundacyjny ibrutynibu stosowanego w monoterapii w krajach Europejskiej.

Kraj	Wskazanie	
	R/R WM	TN WM
Austria	+	-
Belgia	+	+
Dania	+	+
Anglia	-	-
Finlandia	+	-
Francja	+	-
Niemcy	+	+
Włochy	+	+
Irlandia	+	+
Niderlandy	+	+
Irlandia Północna	-	-
Norwegia	-	-
Portugalia	-	-
Szkocja	+	-
Hiszpania	+	+
Szwecja	-	-
Szwajcaria	+	-
Walia	-	-

Obecnie dostępnych i finansowanych *off label* w Polsce, w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0), jest 21 substancji czynnych. W ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarybina, ifosfamid, merkaptouryna, metotreksat, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny, bortezomib (Obwieszczenie MZ 2022).

Brak dowodów porównawczych utrudnia wybór między dostępnymi obecnie metodami leczenia WM. Dostępne wytyczne kliniczne zalecają wybór odpowiedniej metody leczenia na podstawie charakterystyki pacjenta, obrazu choroby i spodziewanych powikłań. Ze względu na przewlekły, indolentny charakter choroby, bezpieczeństwo i tolerancja leczenia również odgrywają ważną rolę w terapii WM (Materiały firmy).

Terapia ibrutynibem wiąże się z określonymi działaniami niepożądanymi, takimi jak zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca, nadciśnienie tętnicze i krwawienia, które często powodują przerwanie leczenia, a tym samym znacznie zwiększają ryzyko progresji choroby (Wu 2016, Castillo 2018). Działania niepożądane ibrutynibu są związane głównie z jego brakiem selektywności jako inhibitora BTK pierwszej generacji (Wu 2016). U pacjentów, u których wystąpią zaburzenia rytmu serca po leczeniu ibrutynibem, często pojawiały się one już w przeszłości. Pacjenci ci odnieśliby korzyści z zastosowania BTKi drugiej generacji, o lepszym profilu bezpieczeństwa i tolerancji, który byłby co najmniej równie skuteczny (Treon 2015,

Treon 2018). Chociaż możliwe jest opanowanie działań niepożądanych ibrutynibu podczas trwającego leczenia, podawanie leków przeciwyrytmicznych i leków przeciwzakrzepowych musi odbywać się z zachowaniem ostrożności ze względu na profil interakcji lekowych ibrutynibu i potencjalnie dalsze zwiększenie ryzyka poważnych zdarzeń krwotocznych (ChPL Imbruvica).

Schemat leczenia BR jest zastosowaniem terapii skojarzonej z wykorzystaniem następujących substancji czynnych: rytuksymabu oraz bendamustyny. W Polsce, obydwie substancje są obecnie refundowane *off label* w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności bezpłatnie (Tab. 19). Należy zwrócić uwagę, że bendamustyna jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w leczeniu I linii tylko u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (Obwieszczenie MZ 2022). Schemat leczenia BR jest rekomendowany przez wytyczne kliniczne, w tym wytyczne polskie - Polską Grupę Szpiczakową 2021 oraz Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020. Wskazują one, że schemat BR jest stosowany zarówno w I, jak i kolejnych liniach leczenia (PGSz 2021, PTOK 2020). Immunochemioterapia BR jest dobrze tolerowana nawet przez starszych chorych. U chorych starszych oraz pacjentów z niewydolnością nerek należy pamiętać o zmniejszeniu dawki bendamustyny (PTOK 2020, ESMO 2018, Leblond 2016).

Wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network 2022* oraz *International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia 2020* wymieniają terapię BR wśród preferowanych schematów, zarówno w terapii podstawowej, jak i w kolejnych liniach leczenia (NCCN 2023, IWWM 2020). Wytyczne *European Myeloma Network* opublikowane w 2018 r. podkreślają, podobnie jak wytyczne PTOK, że schemat BR jest dobrze tolerowany nawet u pacjentów w podeszłym wieku (EMN 2018). Schemat BR jest także rekomendowany przez wytyczne kliniczne *British Society for Haematology 2022* (stopień B1), *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2022*, *Mayo Clinic 2021*, *European Society for Medical Oncology 2018* oraz *Australia Medical and Scientific Advisory Group 2017*.

Schemat leczenia DRC jest zastosowaniem terapii skojarzonej z wykorzystaniem następujących substancji czynnych: deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu. W Polsce, zarówno rytuksymab, jak i cyklofosfamid są obecnie refundowane *off label* w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności bezpłatnie (Tab. 19). Podobnie jak schemat BR, DRC może być stosowany zarówno w I, jak i kolejnych liniach leczenia. Leczenie pierwszej linii według schematu DRC jest skuteczne oraz bezpieczne i może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii. Schemat DRC zaleca się w szczególności u pacjentów z cytopeniami towarzyszącymi WM (PGSz 2021, PTOK 2020).

Terapia DRC jest rekomendowana przez polskie wytyczne kliniczne PGSz 2021 oraz PTOK 2020. Wytyczne NCCN 2022 i IWWM umieściły schemat DRC wśród preferowanych schematów zarówno w terapii podstawowej, jak i w kolejnych liniach leczenia. Wytyczne EMN 2018 wskazują na bezpieczeństwo stosowania DRC nawet u pacjentów w podeszłym wieku (EMN 2018). Schemat DRC jest także rekomendowany przez wytyczne kliniczne BSH 2022 (stopień B1), DGHO 2022, mSMART 2021, ESMO 2018 (III,B) oraz IWMF 2021. Wśród preferowanych schematów leczenia, wytyczne NCCN 2023 i IWWM 2020 wymieniają schemat leczenia BDR z wykorzystaniem bortezomibu, deksametazonu i rytuksymabu. Jak podkreśla IWWM, nie ustalono, który z preferowanych schematów leczenia zapewnia najlepszy profil bezpieczeństwa i skuteczności. Powodem braku konsensusu jest brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących te schematy (IWWM 2020).

Poważnym problemem związanym z leczeniem z wykorzystaniem schematu BDR (bortezomib podawany dożylnie dwa razy w tygodniu) jest duża częstość występowania neuropatii obwodowej stopnia 3 (lub wyżej), którą stwierdzono u 7 (30%) z 23 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma. Neuropatia powodowała przerwanie leczenia bortezomibem u 14 (61%) z 23 pacjentów (Treon 2009). Z tego względu u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma i neuropatią należy zachować ostrożność podczas stosowania schematów zawierających bortezomib (Ghobrial 2010, Dimopoulos 2013, Cappuccio 2016, Gavriatopoulou 2017).

EMN podkreśla, że zastosowanie schematów opartych na bortezomibie należy rozważyć u pacjentów z wysokim stężeniem IgM, objawami nadlepkkości, krioglobulinemią lub chorobą zimnych aglutynin, amyloidozą i zaburzeniami czynności nerek lub u młodych pacjentów w celu uniknięcia czynników mielotoksycznych. Należy także rozważyć stosowanie podskórne i cotygodniowe podawanie w celu zmniejszenia neurotoksyczności (EMN 2018). Mimo iż bortezomib jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należy podkreślić,

(Obwieszczenie MZ, ChPL Bortezomib Accord).

Schematy oparte na bortezomibie należą do schematów, które mimo iż są rekomendowane przez wytyczne kliniczne, są rzadko stosowane przez pacjentów. W Wielkiej Brytanii, spośród schematów I linii, których stosowanie pacjenci rozpoczęli w latach 2015-2020, schematy oparte na bortezomibie stosowało

, Tab. 18).

Tab. 18 Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w zależności od linii leczenia makroglobulinemii Waldenströma

Schemat	1L (%)	2L+ (%)
Oparte na bendamustynie/rytuksymabie	■	■
Inne oparte na rytuksymabie, w tym monoterapia rytuksymabem	■	■
BTKi	■	■
Oparte na FCR	■	■
Inne schematy chemioterapii	■	■
Schematy oparte na bortezomibie	■	■
BCR	■	■
BDR	■	■
R-bor	■	■
Oparte na CF	■	■
Oparte na CHOP	■	■
Oparte na R-CHOP	■	■
Wszystkie inne	■	■

Mimo iż schematy terapeutyczne oparte na bortezomibie są rekomendowane przez wytyczne kliniczne, nie są one powszechnie stosowane. Podkreślają to dostępne dane, w tym dane pochodzące z Polski oraz Wielkiej Brytanii ([REDACTED]). Zbliżony odsetek pacjentów leczonych schematami opartymi na bortezomibie odnotowano także w [REDACTED] pochodzącym [REDACTED] roku, dotyczącym częstości stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) i chłoniaków nie-Hodgkina (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*, NHL). W ciągu ostatniego roku (Q3 2021 - Q2 2022), w pięciu przeanalizowanych państwach (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania), w I linii leczenia schemat R-Bor (\pm deksametazon) stosowało [REDACTED].

Eksperti wskazują, że w populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii, a terapia inhibitorami BTK nie jest dostępna, możliwe opcje leczenia obejmują monoterapię rytuksymabem (NICE 2022a, BSH 2022, PGSz 2021). Schemat ten nie jest jednak powszechnie stosowany - około [REDACTED] pacjentów jest leczonych rytuksymabem w monoterapii w ramach I linii leczenia ([REDACTED]). Wytyczne kliniczne wskazują także, że odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi 20% - 50%, a mediana czasu wolnego od progresji (PFS) jest znacznie krótsza w porównaniu do immunochemioterapii (DGHO 2022). Dodatkowo monoterapia rytuksymabem związana jest z ryzykiem wystąpienia tzw. *IgM flare* - zwiększenia stężenia IgM i wzrostu lepkości surowicy (DGHO 2022, BSH 2022). Zjawisko *IgM flare* może wystąpić u 50% pacjentów z WM, którzy otrzymują rytuksymab w monoterapii (MSAG 2022, IWWM 2020). W związku z tym monoterapia rytuksymabem nie jest rekomendowana u pacjentów, u których stężenie IgM w surowicy wynosi > 4000 mg/dl (IWWM 2020).

Najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC) nie stanowi komparatora. W odnalezionych wytycznych klinicznych, BSC nie jest wymieniany wśród opcji możliwych do zastosowania u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (NCCN 2023, BSH 2022, DGHO 2022, MSAG 2022, IWMF 2021, IWWM 2020). [REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, stanowisko [REDACTED], podstawę prawną, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji (zanubrutynibu) będzie ibrutynib, bendamustyna + rytuksymab oraz deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid.

Tab. 19 Wykaz substancji czynnych stosowanych w schematach BR i DRC, refundowanych we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma oraz poza wnioskowanym wskazaniem (Obwieszczenie MZ 2022).

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
hydrochlorek bendamustyny	Bendamustine Accord	1115.0, Bendamustyna	Bezpłatny
	Bendamustine Glenmark		
	Bendamustine Zentiva		
rytuksymab	Blitzima	1035.0, Rituximabum	
	MabThera		
	Riximyo		
cyklofosfamid	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	
		1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	
deksametazon fosforanu*	Demezón	1161.0, Deksametazon w postaci do wstrzykiwań	
	Dexamethasone phosphate SF	1161.0, Deksametazon w postaci do wstrzykiwań	

* substancja czynna nie jest refundowana we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma;

4.2 Charakterystyka komparatora

4.2.1 Ibrutynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ibrutynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Imbruvica®). W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 20. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Imbruvica®, 140 mg kapsułki twarde, biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem „ibr 140 mg”. EAN: 5909991195137
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01EL01.
Substancja czynna	Ibrutynib (IBR)
Wnioskowane wskazanie	makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0)
Dawkowanie	3 kapsułki raz na dobę (420 mg)
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Ibrutynib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys - 481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną częścią szlaków sygnałowych BCR (ang. <i>B - cell antigen receptor</i>) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B - cell lymphoma</i>), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib

	skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie <i>in vivo</i> oraz migrację komórek i adhezję substratu <i>in vitro</i> .
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 11 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 21. Status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 21.05.2015 FDA: 29.01.2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Imbruvica® jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL) - w monoterapii, • z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL) - w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, • z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię - w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR), • z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii - w monoterapii. Produkt leczniczy Imbruvica® w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.
Status leku sierocego	Brak*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	Janssen - Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B - 2340 Beerse Belgia
* W dniu 29 kwietnia 2014 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierocego (EU/3/14/1264) dla ibrutynibu w leczeniu chłoniaka limfoplazmocytozowego. W październiku 2021 r. produkt został wycofany ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych.	

4.2.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka (42%), neutropenia (38%), bóle mięśniowo - szkieletowe (37%), wysypka (35%), krwotok (32%), trombocytopenia, nudności (28%), gorączka (22%), ból stawów (20%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (20%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. / 4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, zapalenie płuc i nadciśnienie.

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziału 1 552 pacjentów przyjmujących produkt Imbruvica®, w trzech badaniach klinicznych II fazy i siedmiu randomizowanych badaniach III fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica® w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica® w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica® do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. Mediana czasu trwania leczenia produktem Imbruvica® w zbiorczym zestawie danych wyno-

siła 17,4 miesiący. Mediana czasu trwania leczenia w przypadku CLL / SLL wynosiła 18,2 miesiący (do 52 miesiący); MCL - 11,7 miesiący (do 28 miesiący); WM - 21,6 miesiący (do 37 miesiący).

4.2.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.2.1.4 Kompetencje personelu

Leczenie tym produktem leczniczym powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

4.2.2 Schemat leczenia BR (bendamustyna + rytuksymab)

Schemat leczenia BR jest zastosowaniem terapii skojarzonej z wykorzystaniem następujących substancji czynnych: rytuksymabu oraz bendamustyny. Rytuksymab podawany jest dożylnie w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu leczenia, zaś bendamustynę podaje się w 1. i 2. dniu terapii. Schemat jest zwykle stosowany w 4 - 6 cyklach.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, zarówno polskimi, jak i europejskimi, schemat BR jest dobrze tolerowany nawet przez starszych chorych. U osób starszych oraz pacjentów z niewydolnością nerek należy pamiętać o zmniejszeniu dawki bendamustyny (ESMO 2018, Leblond 2016). Należy podkreślić, że bendamustyna w Polsce jest refundowana w leczeniu pierwszej linii tylko u chorych na WM z przeciwwskazaniami do stosowania schematów zawierających antracykliny (Obwieszczenie MZ 2022).

Dawkowanie

Charakterystykę cyklu dawkowania schematu leczenia BR przedstawiono na podstawie opisu dawkowania z nierandomizowanego badania Tedeschi 2015. W badaniu zakładano czas trwania leczenia wynoszący maksymalnie sześć 28-dniowych cykli leczenia (Tedeschi 2015).

Tab. 22 Opis schematu leczenia BR na podstawie dawkowania zastosowanego w badaniu Tedeschi 2015.

Dzień	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania
Dzień 1	rytuksymab	375 mg/m ²	raz dziennie, dożylnie
Dzień 1-2	bendamustyna	50-90 mg/m ²	raz dziennie, dożylnie

Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić po zastosowaniu schematu BR, wynikają z toksyczności poszczególnych leków stosowanych w schemacie:

- neutropenia,
- trombocytopenia,
- anemia,

- mielosupresja,
- zapalenie płuc,
- sespa,
- zakażenie górnych dróg oddechowych,
- półpasiec,
- zmęczenie,
- neuropatia,
- nudności,
- biegunka (Tedeschi 2015, Abeykoon 2021).

4.2.3 Schemat leczenia DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid)

Schemat leczenia DRC jest zastosowaniem terapii skojarzonej z wykorzystaniem następujących substancji czynnych: deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu. Deksametazon oraz rytuksymab podawane są dożylnie w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia, zaś cyklofosfamid podaje się doustnie dwa razy dziennie (dzień 1-5). Schemat jest zwykle stosowany w sześciu cyklach.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, zarówno polskimi, jak i europejskimi, schemat DRC jest skuteczny oraz bezpieczny i może być również stosowany u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii. Schemat DRC zaleca się w szczególności u pacjentów z cytopeniami towarzyszącymi WM, choć brakuje randomizowanych badań, w których porównano by DRC z innymi schematami immunochemioterapii (ESMO 2018, Dimopoulos 2014, Leblond 2016, PTOK 2020).

Dawkowanie

Charakterystykę cyklu dawkowania schematu leczenia DRC przedstawiono na podstawie opisu dawkowania z nierandomizowanego badania Dimopoulos 2007. W badaniu zakładano czas trwania leczenia wynoszący maksymalnie sześć 21-dniowych cykli leczenia (Dimopoulos 2007).

Tab. 23 Opis schematu leczenia DRC na podstawie dawkowania zastosowanego w badaniu Dimopoulos 2007.

Dzień	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania
Dzień 1	deksametazon	20 mg	raz dziennie, dożylnie
Dzień 1	rytuksymab	375 mg/m ²	raz dziennie, dożylnie
Dzień 1-5	cyklofosfamid	100 mg/m ²	dwa razy dziennie, doustnie

Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić po zastosowaniu schematu DRC, wynikają z toksyczności poszczególnych leków stosowanych w schemacie:

- neutropenia,

- trombocytopenia,
- nudności,
- dreszcze, gorączka,
- ból głowy,
- niskie ciśnienie,
- łysienie (Dimopoulos 2007, Kastiris 2015).

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W 2021 roku, Europejska Agencja Leków opracowała dokument uzasadniający wskazanie do stosowania zanubrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną metodą lub w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii. Decyzja została podjęta w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego ASPEN. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym i potwierdzonym rozpoznaniem histologicznym nawracającej / odpornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma albo wcześniej nieleczonymi z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego. Pacjenci musieli spełnić co najmniej jedno kryterium kwalifikacyjne do leczenia zgodnie z kryteriami określonymi przez *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)* i musiała występować u nich choroba mierzalna definiowana jako stężenie IgM w surowicy >0,5 g / dl. W badaniu oceniano punkty końcowe takie jak odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *very good partial response*, VGPR) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej (ang. *independent review committee*, IRC). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek odpowiedzi znacznej (ang. *major response rate*, MRR), czas trwania odpowiedzi, odsetek CR albo VGPR w ocenie badacza oraz czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression - free survival*, PFS) (EMA 2021).

W 2013 roku, zgodnie z VI Międzynarodowymi Warsztatami, dokonano aktualizacji oceny odpowiedzi na leczenie w makroglobulinemii Waldenströma. W publikacji uwzględniono zasady badania skuteczności w badaniach klinicznych. Za kluczowe parametry, które należy oceniać w badaniach klinicznych, uznano przeżycie całkowite, PFS i czas do progresji (TTP). Biorąc pod uwagę poprawę odpowiedzi kategorycznych i rosnący odsetek CR, zachęca się również do zgłaszania przeżycia wolnego od choroby (DFS). Biorąc pod uwagę zmienność kinetyki redukcji monoklonalnych IgM przy różnych terapiach, określenie czasu potrzebnego do uzyskania najlepszej odpowiedzi jest również uważane za wartościową miarę skuteczności. Uznaje się, że progresja WM, zgodnie z definicją, nie zawsze skutkuje ponownym wprowadzeniem leczenia i zdecydowanie zachęca się do gromadzenia danych dotyczących czasu następnego leczenia (TTNT). Podobnie, uznaje się również, że zgony mogą wystąpić w WM z

powodu współistniejących stanów chorobowych i zachęca się również do zgłaszania przeżycia specyficznego dla przyczyny (CSS) (Owen 2013).

W opracowanym dokumencie EMA stwierdza, że korzyści wynikające ze stosowania zanubrutynibu (Brukinsa®) obejmują istotny klinicznie bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) i / lub odpowiedzi całkowitej (CR). Najczęstsze działania niepożądane to neutropenia, trombocytopenia, zakażenie górnych dróg oddechowych, krwotok / krwiak, wysypka, siniaki, anemia, bóle mięśniowo - szkieletowe, biegunka, zapalenie płuc i kaszel. EMA wskazuje również, że zatwierdzenie inhibitora BTK Imbruvica® (ibrutynib) w WM w 2015 r. w UE stanowi nową, skuteczną i doustną opcję leczenia zarówno dla pacjentów z TN, jak i RR, kontynuowaną codziennie do progresji lub nietolerancji i bez potencjalnego ryzyka wtórnego nowotworu. Odpowiedzi na leczenie są oceniane według międzynarodowych kryteriów, odzwierciedlających zmniejszenie obiektywnych parametrów klinicznych i paraklinicznych (Owen i wsp., Br J Haematol 2013), dodając główną odpowiedź (MR, odpowiedź częściowa lub lepsza) w badaniach dotyczących terapii ibrutynibem. Ważne jest, aby pierwszorzędowy punkt końcowy, zgodnie z międzynarodowymi, obiektywnymi standardami (Owen i wsp., Br J Haematol 2013) bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) i / lub odpowiedzi całkowitej (CR), był oceniany przez IRC.

Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- odsetek odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie,
- odsetek odpowiedzi znacznej na leczenie,
- całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie,
- najlepsza odpowiedź na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej,
- czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej,
- czas trwania odpowiedzi znacznej,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- przeżycie całkowite,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 24) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 24 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zanubrutynibu (Brukinsa®) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w porównaniu do ibrutynibu, schematu BR (bendamustyna + rytuksymab) oraz schematu DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy leczenia makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0) w populacji chorych po wcześniejszej co najmniej 1 linii leczenia oraz w populacji wcześniej nieleczonych i nie kwalifikujących się do immunochemioterapii

Preparat Brukinsa® (zanubrutynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (ICD-10: C88.0)”, dając szansę pacjentom na opanowanie ostrych, zagrażających życiu powikłań (nadlepkowość), złagodzenie różnorodnych objawów przewlekłych (chłoniak złośliwy), wydłużenie czasu przeżycia i zachowanie jakości życia. Ze względu na zaawansowany wiek (64 - 73 lata), w którym stawiana jest diagnoza, preferowane są opcje leczenia, których celem jest uzyskanie zarówno trwałej skuteczności, jak i tolerowanego bezpieczeństwa stosowania. Zanubrutynib jest inhibitorem BTK drugiej generacji o większej dostępności biologicznej i selektywności, a także korzystniejszym profilu interakcji lekowych w porównaniu z ibrutynibem. Preparat Brukinsa® stanowi alternatywę dla inhibitora BTK pierwszej generacji - ibrutynibu, w szczególności dla pacjentów, u których stosowanie ibrutynibu jest przeciwwskazane lub przed którym pacjenci są przestrzegani (EPAR 2021).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli [redacted]
Interwencja (I)	zanubrutynib (Brukinsa®)
Komparator (C)	ibrutynib, schemat bendamustyna i rytuksymab (BR), schemat deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC),
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • czas do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, • przeżycie wolne od progresji choroby, • przeżycie całkowite, • jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, • jednoramienne badania kliniczne, • badania obserwacyjne.

8 Aneks

8.1 Uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT

Tab. 26 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia makroglobulinemii Waldenströma preparatami innymi niż zanubrutynib (Brukinsa®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
Opinia Rady Przejrzystości nr 306 / 2018 z dnia 26 listopada 2018 r. Opinia Prezesa AOTMiT nr 48 / 2018 z dnia 29 listopada 2018 r.	makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0)	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica® (ibrutynib), kapsułki twarde 140 mg, we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Skuteczność ibrutynibu (Imbruvica®) w makroglobulinemii Waldenströma jest znacznie gorzej udokumentowana niż w przypadku chłoniaka komórek plazmowa i przewlekłej białaczki limfocytarnej i opiera się jedynie na wydłużeniu przeżycia bez progresji, przy braku danych o wpływie na, ważną w tej chorobie, obniżoną jakość życia. Dodatkowo, w odniesieniu do dostępnych dowodów klinicznych, wyrażane są wątpliwości co do zasadności doboru komparatorów.</p> <p>Terapia posiada liczne działania niepożądane jak neutropenia (26%), zapalenie płuc (10%), trombocytopenia (10%) i gorączka neutropeniczna (5%). Odrębnym działaniem niepożądanym jest migotanie przedsionków, stwierdzone u 5 - 8% chorych.</p> <p>Rada Przejrzystości podkreśla, że ocena korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania preparatu jest niemożliwa do oszacowania, z uwagi na brak „twardych” danych na temat skuteczności leku.</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0) w sytuacji, gdy wykorzystane są wszystkie dostępne refundowane technologie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W ramach badania Dimopoulos 2018 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS w obu grupach nie została osiągnięta) jak i odsetka pacjentów z OS w 30 msc. Jednakże stosowanie schematu ibrutynib+rytuksymab (IBR+RTX) vs placebo+RTX wiązało się ze statystycznie istotnym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji, w ramieniu interwencji mediana nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów stosujących PLC+RTX mediana wynosiła 20,3 msc (30 - miesięczne przeżycie wolne od progresji dotyczyło istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie IBR+RTX w porównaniu z PLC+RTX - 82% vs 28%). Dodatkowo wykazano, iż statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów stosujących schemat IBR+RTX vs PLC+RTX uzyskało: ogólną odpowiedź, znaczną odpowiedź, utrzymującą się poprawę hematologiczną. Nie wskazano natomiast statystycznie istotnego wpływu w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących: bardzo dobrą odpowiedź częściową, odpowiedź częściową.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT / AOTM
Opinia Rady Przejrzystości nr 198 / 2015 z dnia 21 września 2015 r.	Makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone (ICD-10: C88.9), inne amyloidozy (ICD-10: E85.8), amyloidoza, nieokreślona (ICD-10: E85.9)	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną: bortezomibum (Bortezomib Accord®, Velcade®) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Stosunkowo liczne dowody naukowe o miernej lub niskiej jakości wskazują na aktywność terapeutyczną bortezomibu we wskazaniach objętych kodami ICD-10 C88.0, C88.9, E85.8, E85.9. Znajduje to odzwierciedlenie w rekomendacjach towarzystw naukowych, w tym w rekomendacjach Polskiej Grupy Szpiczakowej oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Lek jest najczęściej stosowany w II linii leczenia, w wybranych przypadkach klinicznych terapia z udziałem bortezomibu może być też elementem leczenia I linii, w tym przygotowania do autologicznego przeszczepu szpiku kostnego, postępowania pozwalającego na uzyskanie długotrwałego efektu leczniczego.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania leku jest dobrze poznane: najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem są nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia, ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpaśiec i ból mięśni.</p>	-
Opinia Rady Przejrzystości nr 196 / 2015 z dnia 21 września 2015 r.	Makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne w przypadku pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej systemu MALT (ICD-10: C88.7)	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadną dalszą refundację leku MabThera® (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniach: C88.0 - makroglobulinemia Waldenströma oraz C88.7 Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne w przypadku pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej systemu MALT (w klasyfikacji WHO kod rozpoznania - C88.4).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p>	-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT / AOTM
		<p>Słabej jakości dowody naukowe pochodzące z pojedynczych badań randomizowanych wskazują na skuteczność rytuksymabu w leczeniu chorych z makroglobulinemią Waldenströma i chłoniaków strefy brzeżnej systemu MALT w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie rytuksymabu w terapii makroglobulinemii Waldenströma oraz pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej systemu MALT jest zalecane w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej.</p>	

Spis rycin

Ryc. 1 Udział mutacji genu <i>MYD88</i> w patogenezie makroglobulinemii Waldenströma (Treon 2020).....	16
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Spis tabel

Tab. 1 Diagnostyka pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma zgodnie z rekomendacjami <i>8th International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia</i> oraz <i>European Society for Medical Oncology</i> (Castillo 2016, ESMO 2018).....	17
Tab. 2 Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM (Dimopoulos 2014, Gertz 2019).	18
Tab. 3 Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma (ESMO 2018, Wang 2020).	20
Tab. 4 Stratyfikacja chorych według <i>International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia</i> (Morel 2009).	22
Tab. 5 Zapadalność na makroglobulinemię Waldenströma na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.	23
Tab. 6 Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma (Kyle 2003, ESMO 2018).	24
Tab. 7 Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma według <i>6th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia</i> (Owen 2013). ...	26
Tab. 8 Przegląd wytycznych klinicznych opublikowanych po rejestracji zanubrutynibu we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma.....	28
Tab. 9 Przegląd wytycznych klinicznych opublikowanych przed rejestracją zanubrutynibu we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma.....	35
Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.	43
Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	43
Tab. 12 Działania niepożądane zgłaszane u biorących udział w badaniach klinicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B.	45
Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.	46
Tab. 14. Wnioskowane wskazanie.....	47
Tab. 15 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia makroglobulinemii Waldenströma zanubrutynibem (Brukinsa®).....	49
Tab. 16. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla zanubrutynibu.	52
Tab. 17 Status refundacyjny ibrutynibu stosowanego w monoterapii w krajach Europejskiej.	60
Tab. 18 Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w zależności od linii leczenia makroglobulinemii Waldenströma [REDACTED].....	62
Tab. 19 Wykaz substancji czynnych stosowanych w schematach BR i DRC, refundowanych we wskazaniu leczenie makroglobulinemii Waldenströma oraz poza wnioskowanym wskazaniem (Obwieszczenie MZ 2022).....	64
Tab. 20. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.	64
Tab. 21. Status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.	65
Tab. 22 Opis schematu leczenia BR na podstawie dawkowania zastosowanego w badaniu Tedeschi 2015.....	66
Tab. 23 Opis schematu leczenia DRC na podstawie dawkowania zastosowanego w badaniu Dimopoulos 2007.....	67

Tab. 24 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	71
Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	72
Tab. 26 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia makroglobulinemii Waldenströma preparatami innymi niż zanubrutynib (Brukinsa®).....	73

Piśmiennictwo

- Abeykoon 2021** Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM et al. Assessment of fixed-duration therapies for treatment-naïve Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2021 Aug 1;96(8):945-953.
- Advani 2019** Advani, P., A. Paulus, and S. Ailawadhi. 2019. 'Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia', *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 12: 179-88.
- Ailawadhi 2014** Ailawadhi S, Kardosh A, Yang D, Cozen W, Patel G, Alamgir MA, Chanan-Khan AA. Outcome disparities among ethnic subgroups of Waldenström's macroglobulinemia: a population-based study. *Oncology.* 2014;86(5-6):253-62.
- Amaador 2022** Amaador K, Kersten MJ, Visser O, Brink M, Posthuma EFM, Minnema MC, Vos JMI, Dinmohamed AG. Primary therapy and relative survival in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. *Br J Haematol.* 2022 Feb;196(3):660-669.
- AMSAG 2017** Talaulikar D, Tam CS, Joshua D et al. Treatment of patients with Waldenström macroglobulinaemia: clinical practice guidelines from the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. *Intern Med J.* 2017 Jan;47(1):35-49.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- BCG 2021** Haematological malignancies in Belgium 2004-2018, Belgian Cancer Registry, Brussels, 2021
- Bomsztyk 2018** Bomsztyk, J., S. D'Sa, H. McCarthy et al. 2018. "The Rory Morrison Registry: first UK Waldenström's macroglobulinemia registry report." In. Oxfordshire, UK: Dendrite clinical Systems Ltd.
- Braggio 2012** Braggio E, Philipsborn C, Novak A, Hodge L, Ansell S, Fonseca R. Molecular pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2012;97(9):1281-1290. doi:10.3324/haematol.2012.068478
- Brandefors 2016** Brandefors L, Kimby E, Lundqvist K, Melin B, Lindh J. Familial Waldenström's macroglobulinemia and relation to immune defects, autoimmune diseases, and haematological malignancies--A population-based study from northern Sweden. *Acta Oncol.* 2016;55(1):91-8.
- Brandefors 2018** Brandefors L, Melin B, Lindh J, Lundqvist K, Kimby E. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol.* 2018 Nov;183(4):564-577.
- BSH 2022** Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, D'Sa S, Auer R, McCarthy H, Krishna R, Miles O, Kyriakou C, Owen R. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022 Jan 12.
- Buske 2018** Buske C, Sadullah S, Kastritis E et al. European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol.* 2018 Jul;5(7):e299-e309.
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation. Zanubrutynib (Brukinsa). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0248%20Brukinsa%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final-meta.pdf> [dostęp: 01.03.2022]
- Cappuccio 2016** Cappuccio JM, Ghobrial IM, Castillo JJ, et al. Long-term follow-up of exceptional responders on the phase II trial of weekly bortezomib and rituximab in untreated and relapsed patients with Waldenström's macroglobulinaemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2016; 34: 8065 (abstr).

- EMA 2021** European Medicines Agency. Assessment report. Brukinsa. 16 September 2021. EMA/627600/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.03.2022]
- EMA 2021a** European Medicines Agency. Orphan designation withdrawal assessment report. Brukinsa (zanubrutinib). Treatment of lymphoplasmacytic lymphoma. 4 October 2021. EMA/OD/0000058248. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/brukinsa-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [dostęp: 05.07.2022]
- EMN 2018** Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018 Sep;32(9):1883-1898.
- EPAR 2021** European Medicines Agency. Assessment report. Brukinsa. 16 September 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.03.2022]
- ESMO 2018** Kastiris E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, Tedeschi A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50.
- FDA 2021** U.S. Food & Drug Administration. FDA approves zanubrutinib for Waldenström's macroglobulinemia. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-zanubrutinib-waldenstroms-macroglobulinemia> [dostęp: 29.06.2022]
- Frustaci 2020** Frustaci, Anna Maria, Michele Nichelatti et al. 2020. 'Health-related quality of life in Waldenström Macroglobulinemia and IgM-related disorders: a single institution experience', *Hematol Oncol*, 38: 111-13.
- Garcia-Sanz 2001** Garcia-Sanz, R., S. Montoto, A. Torrequebrada et al. Macroglobulinaemia Spanish Group for the Study of Waldenström, and Pethema. 2001. 'Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases', *Br J Haematol*, 115: 575-82
- Gavriatopoulou 2017** Gavriatopoulou M, García-Sanz R, Kastiris E et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):456-459.
- G-BA 2016** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ibrutinib (IMBRUVICA®), Janssen-Cilag GmbH, Modul 3C. Berlin; 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1338/2016-01-29_Modul3C_ibrutinib.pdf [dostęp: 23.03.2022]
- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemo-Immuntherapie ungeeignet) oder nach mind. 1 Vortherapie). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/772/> [dostęp: 01.03.2022]
- Gertz 2019** Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019 Feb;94(2):266-276.
- Ghobrial 2010** Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010 Sep;85(9):670-4.
- Ghobrial 2012** Ghobrial I.M. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012 (1): 586-594.
- Guo 2019** Guo, Y., Y. Liu, N. Hu et al. 2019. 'Discovery of zanubrutinib (BGB-3111), a novel, potent, and selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase', *J Med Chem*, 62: 7923-40.
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. BRUKINSA (zanubrutinib) - Macroglobulinémie de Waldenström. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 12 avr. 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330884/fr/brukinsa-zanubrutinib-macroglobulinemie-de-waldenström [dostęp: 24.11.2022]

- Hunter 2014** Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, Manning RJ, Tripsas C, Patterson CJ, Sheehy P, Treon SP. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014 Mar 13;123(11):1637-46.
- IQWiG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A21-169] Zanubrutynib (Morbus Waldenström) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/projekte/a21-169.html> [dostęp: 01.03.2022]
- Iwanaga 2014** Iwanaga M, Chiang CJ, Soda M, Lai MS, Yang YW, Miyazaki Y, Matsuo K, Matsuda T, Sobue T. Incidence of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinaemia in Japan and Taiwan population-based cancer registries, 1996-2003. *Int J Cancer*. 2014 Jan 1;134(1):174-80.
- IWMF 2021** International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. O makroglobulinemii Waldenstroma. Zestawienie informacji. Ostatnia aktualizacja 22.01.2021 https://iwmf.com/wp-content/uploads/2021/03/Polish_AboutWMExpandedDetails-1.22-1.pdf [dostęp: 24.03.2022]
- IWMF 2021** International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. Overview of Treatments for Waldenstrom Macroglobulinemia. <https://iwmf.com/overview-of-treatments-for-waldenstrom-macroglobulinemia/> [dostęp: 28.03.2022]
- IWWM 2020** Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol*. 2020 Nov;7(11):e827-e837.
- Janz 2013** Janz S. Waldenström macroglobulinemia: clinical and immunological aspects, natural history, cell of origin, and emerging mouse models. *ISRN Hematol*. 2013;2013:815325. Published 2013 Sep 9. doi:10.1155/2013/815325
- Kapoor 2015** Kapoor P, Paludo J, Vallumsetla N, Greipp PR. Waldenström macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. *Blood Rev*. 2015 Sep;29(5):301-19.
- Kastritis 2010** Kastritis E, M. C. Kyrtsonis, E. Hadjiharissi et al. and Group Greek Myeloma Study. 2010. 'Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH)', *Leuk Res*, 34: 1340-3.
- Kastritis 2015** Kastritis E, Kyrtsonis MC, Morel P et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 2015; 100: e446-e449.
- Komunikat MZ 2022** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl (www.gov.pl) [dostęp: 08.03.2022]
- Kristinsson 2013** Kristinsson SY, Eloranta S, Dickman PW et al. Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia: a population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005. *Am J Hematol*. 2013 Jan;88(1):60-5.
- Kyle 2003** Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*. 2003 Apr;30(2):116-120.
- Kyle 2003** Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3759-64.

- Kyle 2012** Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4462-6.
- Kyle 2013** Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A et al. Immunoglobulin m monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Apr;13(2):184-6.
- Leblond 2016** Leblond V, Kastiris E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016 Sep 8;128(10):1321-8.
- Leisten 2015** Leisten, M., and J. Tomeczkowski. 2015. 'Sickness Funds Data Analyses on Prevalence & Incidence And Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia (Wm) In Germany', *Value Health*, 18: A661
- Leleu 2009** Leleu X, Soumerai J, Roccaro A et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):250-5.
- Leleu 2009** Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, Hatjiharissi E, Hunter ZR, Manning R, Ciccarelli BT, Sacco A, Ioakimidis L, Adamia S, Moreau AS, Patterson CJ, Ghobrial IM, Treon SP. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):250-5.
- LLS 2018** Leukemia & Lymphoma Society. Waldenström Macroglobulinemia. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS20_Waldenström_2018_FINAL.pdf [dostęp: 07.03.2022]
- Maqbool 2020** Maqbool, M. G., C. S. Tam, I. M. Morison et al. 2020. 'A practical guide to laboratory investigations at diagnosis and follow up in Waldenström macroglobulinaemia: recommendations from the Medical and Scientific Advisory Group, Myeloma Australia, the Pathology Sub-committee of the Lymphoma and Related Diseases Registry and the Australasian Association of Clinical Biochemists Monoclonal Gammopathy Working Group', *Pathology*, 52: 167-78.
- Maqbool 2020** Maqbool MG, Tam CS, Morison IM et al. A practical guide to laboratory investigations at diagnosis and follow up in Waldenström macroglobulinaemia: recommendations from the Medical and Scientific Advisory Group, Myeloma Australia, the Pathology Sub-committee of the Lymphoma and Related Diseases Registry and the Australasian Association of Clinical Biochemists Monoclonal Gammopathy Working Group. *Pathology*. 2020 Feb;52(2):167-178.
- Medicinrådet 2022** MEDICINRAADET.DK, ANBEFALINGER OG VEJLEDNINGER, LÆGEMIDLER OG INDIKATIONSUDVIDELSER, ZANUBRUTINIB (BRUKINSA) - LYMFEKRAEFT. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/zanubrutinib-brukinsa-lymfekraeft> [dostęp: 05.07.2022]
- Moreau 2011** Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):431-40.
- Morel 2009** Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4163-70.
- Morel 2009** Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, Crowley J, Ocio EM, Garcia-Sanz R, Treon SP, Leblond V, Kyle RA, Barlogie B, Merlini G. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4163-70.
- Morton 2006** Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265-76.

- MSAG 2022** Talaulikar D, Joshua D, Ho PJ et al. Consensus clinical practice guidelines for the treatment of patients with Waldenström Macroglobulinaemia. MSAG Guidelines. <https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/06/MSAG-waldenstrom-guidelines-jun22.pdf> [dostęp: 24.11.2022]
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 03.03.2022]
- mSMART 2021** Mayo Clinic. mSMART. Mayo Stratification for Macroglobulinemia And Risk-adapted Therapy. Waldenstrom Macroglobulinemia. last reviewed Jan 2021. https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/601ebd49f253a954f28071d0/1612627273219/WMFeb2021_FINAL2.pdf [dostęp: 03.03.2022]
- NCCN 2022** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 3.2022 – May 2, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf [dostęp: 29.06.2022]
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2023 – July 6, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf [dostęp: 24.11.2022]
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Zanubrutinib (Brukinsa®). HTA ID: 21044. <https://www.ncpe.ie/drugs/zanubrutinib-brukinsa-hta-id-21044/> [dostęp: 01.03.2022]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Zanubrutinib for treating Waldenstrom’s macroglobulinaemia. Technology appraisal guidance [TA833]. Published: 19 October 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta833/resources/zanubrutinib-for-treating-waldenstroms-macroglobulinaemia-pdf-82613429607877> [dostęp: 24.11.2022]
- Obwieszczenie MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 24.11.2022]
- Opinia 48/2018** Opinia nr 48/2018 z dnia 29 listopada 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2018/204/REK/Rdtl_48_2018_Imbruvica_MKP.pdf [dostęp: 01.03.2022]
- Opinia RP 189/2015** Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2015 z dnia 21 września 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną: bortezomibum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2015/127/ORP/U_28_308_150921_opinia_198_bortezomibum_off_label.pdf [dostęp: 01.03.2022]
- Opinia RP 196/2015** Opinia Rady Przejrzystości nr 196/2015 z dnia 21 września 2015 roku w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C88 - złośliwe choroby immunoproliferacyjne. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2015/080/ORP/U_28_304_150921_opinia_196_Mabthera_rytuksymab_C88_31s.pdf [dostęp: 01.03.2022]

- Opinia RP 25/2022** Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. https://bi-pold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 01.03.2022]
- Opinia RP 306/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 306/2018 z dnia 26 listopada 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0). https://bi-pold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2018/204/ORP/U_44_440_181126_opinia_306_IMBRUVICA_ibrutynib_RDTL.pdf [dostęp: 01.03.2022]
- Owen 2013** Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol.* 2013 Jan;160(2):171-6.
- Owen 2013** Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, Garcia-Sanz R, Ocio EM, Morra E, Morel P, Anderson KC, Patterson CJ, Munshi NC, Tedeschi A, Joshua DE, Kastiris E, Terpos E, Ghobrial IM, Leleu X, Gertz MA, Ansell SM, Morice WG, Kimby E, Treon SP; VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol.* 2013 Jan;160(2):171-6.
- Paludo 2016** Paludo J, Ansell SM. Waldenström macroglobulinemia: biology, genetics, and therapy. *Blood Lymphat Cancer.* 2016;6:49-58. Published 2016 Jul 26. doi:10.2147/BLCTT.S84157
- PBAC 2021** Public Summary Document. July 2021 PBAC Meeting. ZANUBRUTINIB, Capsule 80 mg, Brukinsa® , BeiGene Aus Pty Ltd. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/zanubrutinib-WM-psd-july-2021.pdf> [dostęp: 01.03.2022]
- PBAC 2022** PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES MARCH 2022 PBAC MEETING. <pbac-web-outcomes-03-2022.pdf> (pbs.gov.au) [dostęp: 20.06.2022]
- PGSz 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> [dostęp: 02.03.2022]
- Phekoo 2008** Phekoo KJ, Jack RH, Davies E, Møller H, Schey SA; South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and survival of Waldenström's Macroglobulinaemia in South East England. *Leuk Res.* 2008 Jan;32(1):55-9.
- Pophali 2019** Pophali PA, Bartley A, Kapoor P et al. Prevalence and survival of smouldering Waldenström macroglobulinaemia in the United States. *Br J Haematol.* 2019 Mar;184(6):1014-1017.
- PTOK 2020** Lech-Marańda E. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2.8. Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytoowy. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.8.Makroglobulinemia_Waldenströma_ch%28oniak_limfoplazmocytoowy_200520.pdf [dostęp: 02.03.2022]
- RARECARE 2002** RARECARE, The. 2002. "Surveillance of Rare Cancers in Europe." In. http://www.rarecare.eu/rarecancers/List_of_rare_cancers.pdf. [dostęp: 27.06.2022]
- RDTL 2022** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych6> [dostęp: 29.03.2022]

- RKI 2013** Robert Koch Institute, The. 2013. "Krebs in Deutschland 2009/2010." In: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3244/22CB1fIWqCiw.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [dostęp: 23.03.2022]
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Sekhar 2012** Sekhar J, Sanfilippo K, Zhang Q, Trinkaus K, Vij R, Morgensztern D. Waldenström macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma*. 2012 Aug;53(8):1625-6.
- SILLC 2014** SILLC, The. 2014. "La vraie vie." In: <https://www.sillc-asso.org/>: Association de Soutien et d'Information à la Leucemie Lymphoide Chronique et la Maladie de Waldenström.
- SMC 2022** Scottish Medicines Consortium. Medicines advice/zanubrutynib (Brukinsa). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutynib-brukinsa-resub-smc2528/> [dostęp: 24.11.2022]
- [REDACTED]** [REDACTED]
- Swerdlow 2008** Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Swerdlow 2008** Swerdlow S., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Swerdlow 2016** Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
- Swerdlow 2017** Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017.
- Swissmedic 2022** Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/suche.html#brukinsa> [dostęp: 05.07.2022]
- Tedeschi 2015** Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2637-42.
- Teras 2016** Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016 Nov 12;66(6):443-459.
- Teras 2016** Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016 Nov 12;66(6):443-459.
- [REDACTED]** [REDACTED]
- Tohidi-Esfahani 2019** Tohidi-Esfahani, I., A. Warden, E. Malunis, P et al. 2019. 'Whimsical (waldenström's macroglobulinemia study involving cart-wheel): A global patient-derived data registry mapping treatment and quality of life data', *Hemasphere*, 3: 200-01.
- Tohidi-Esfahani 2021** Tohidi-Esfahani I, Warden A, Malunis E et al. WhiMSICAL: A global Waldenström's Macroglobulinemia patient-derived data registry capturing treatment and quality of life outcomes. *Am J Hematol*. 2021 Jun 1;96(6):E218-E222.

- Tomkins 2019** Tomkins O, Bomsztyk J, McCarthy H et al. An Analysis from the WM UK Rory Morrison Registry - How Does Waldenström's Macroglobulinemia Affect Younger Patients?. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 1543.
- Treon 2009** Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3830-3835. doi:10.1200/JCO.2008.20.4677
- Treon 2011** Treon SP, Xu L, Zhou Y, Liu X, Yang G, Cao Y, Hanzis C, Sheehy P, Manning R, Patterson CJ, Laramie JM, Skifter DA, Lincoln SE, Hunter Z. Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2011;118 abstract 300.
- Treon 2012** Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, Sheehy P, Manning RJ, Patterson CJ, Tripsas C, Arcaini L, Pinkus GS, Rodig SJ, Sohani AR, Harris NL, Laramie JM, Skifter DA, Lincoln SE, Hunter ZR. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):826-33.
- Treon 2015** Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2015 Aug 6;126(6):721-32.
- Treon 2015** Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Rodig S, Zehnder JL, Aster JC, Harris NL, Kanan S, Ghobrial I, Castillo JJ, Laubach JP, Hunter ZR, Salman Z, Li J, Cheng M, Clow F, Graef T, Palomba ML, Advani RH. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015 Apr 9;372(15):1430-40.
- Treon 2020** Treon SP, Xu L, Guerrero ML et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1198-1208.
- Wang 2012** Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, Kwak L, Rustveld L, Du XL, Wang M. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3793-800.
- Wang 2012** Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, Kwak L, Rustveld L, Du XL, Wang M. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3793-800.
- Wang 2020** Wang W, Lin P. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia: clinicopathological features and differential diagnosis. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):6-14.
- Weberpals 2017** Weberpals J, Pulte D, Jansen L, et al. Survival of patients with lymphoplasmacytic lymphoma and solitary plasmacytoma in Germany and the United States of America in the early 21st century. *Haematologica*. 2017;102(6):e229-e232. doi:10.3324/haematol.2016.157768
- Wu 2016** Wu, Jingjing, Christina Liu, Stella T. Tsui, and Delong Liu. 2016. 'Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase', *J Hematol Oncol*, 9: 80.
- Wykaz TLI 25/2022** Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji. WYKAZ TECHNOLOGII LEKOWYCH O WYSOKIM POZIOMIE INNOWACYJNOŚCI Z DNIA 25 LUTEGO 2022 R. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/wykaz_tli.pdf [dostęp: 01.03.2022]
- Yin 2020** Yin X, Chen L, Fan F, Yan H, Zhang Y, Huang Z, Sun C, Hu Y. Trends in Incidence and Mortality of Waldenström Macroglobulinemia: A Population-Based Study. *Front Oncol*. 2020 Sep 10;10:1712.
- Yun 2018** Yun S, Johnson AC, Okolo ON, et al. Waldenström Macroglobulinemia: Review of Pathogenesis and Management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(5):252-262. doi:10.1016/j.clml.2017.02.028
- ZN 2022** Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel zanubrutynib (Brukinsa®) voor de behandeling van de ziekte van Waldenström.

<https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-zanubrutinib-brukinsa> [dostęp: 01.03.2022]