



Zanubrutynib (Brukinsa®) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma

Odpowiedź na pismo
nr OT.4231.60.2022.OG.2

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga I.1.....	4
Uwaga I.2.	10
Uwaga II.2.....	11
Uwaga III.3.....	18
Uwaga III.4.....	19
Uwaga IV. 5.....	20
Uwaga IV.6.....	21
Uwaga IV.7.....	22
Uwaga IV.8.....	23
Uwaga IV.9.....	26
Uwaga IV. 10.....	27
Uwaga IV.11.....	28
Uwaga IV.12.....	29
Uwaga IV.13	30
Uwaga V.14	31
Uwaga VI.15	32
Prośba	33
Bibliografia	34

Uwaga I.1.

„Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jako komparatory wnioskodawca wskazał lek Imbruvica (ibrutynib) oraz schematy BR (bendamustyna, rytuksymab) i DCR (deksametazon, cyklofosfamid, rytuksymab). Należy jednak podkreślić, iż w wytycznych klinicznych (m.in. BSH 2022, NCCN 2022, PGSz 2022) we wnioskowanym wskazaniu wskazuje się dodatkowo na zastosowanie takich schematów jak: BCR (bortezomib, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz BDR (bortezomib, deksametazon, rytuksymab), jak również R-Bor (rytuksymab, bortezomib) oraz rytuksymab w monoterapii. Wymienione wyżej schematy są refundowane we wnioskowanym wskazaniu i z tego względu powinny zostać uwzględnione jako komparatory.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że zgodnie z Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2021 r. produkt leczniczy Imbruvica, znalazł się na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych na dzień 1 stycznia 2021 r. Z uwagi na powyższe nowo zdiagnozowani pacjenci nie mają możliwości uzyskania refundacji terapii lekiem Imbruvica i z tego względu lek Imbruvica powinien być traktowany jedynie jako komparator dodatkowy.

Ponadto należy wskazać, iż część populacji docelowej stanowią pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia chemioimmunoterapią. Biorąc pod uwagę aktualnie refundowane technologie lekowe oraz brak możliwości zastosowania od 2021 r. ibrutynibu w ramach RDTL w tym wskazaniu, można zakładać, że otrzymują oni jedynie leczenie paliatywne. Z uwagi na powyższe jako komparator dla technologii wnioskowanej stosowanej w tej grupie pacjentów należałoby uwzględnić również najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. best supportive care).”

Odpowiedź:

W złożonych analizach w zakresie komparatorów nie uwzględniono schematu BCR (bortezomib, cyklofosfamid, rytuksymab), BDR (bortezomib, deksametazon, rytuksymab), R-Bor oraz rytuksymabu stosowanego w monoterapii ze względu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wytyczne kliniczne podkreślają, że opracowanie opartych na dowodach schematów leczenia w WM utrudnia brak rzetelnych danych. Większość opublikowanych badań to nierandomizowane, często jednośrodkowe badania II fazy, a także badania dotyczące ogółem chłoniaków nieziarniczych z komórek B (NCCN 2023, BSH 2022). W związku z tym wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej uzależniony jest od charakterystyki pacjenta, obrazu choroby i spodziewanych powikłań (NCCN 2023, BSH 2022, MSAG 2022, PGSz 2021, ESMO 2018).

Eksperti brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence*, w opublikowanej w 2022 roku pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania zanubrutynibu w leczeniu WM wskazują, że dwoma najbardziej odpowiednimi komparatorami, z którymi przeprowadzono porównanie z zanubrutynibem są schematy BR i DCR (NICE 2022a). Ze względu na brak danych dostępnych w piśmiennictwie, nie było możliwe przeprowadzenie porównania z zanubrutynibem dla schematów innych niż BR i DCR (NICE 2022b). W przygotowanej rekomendacji eksperci nie wymieniają schematów opartych na bortezomibie (NICE 2022a). Mimo iż bortezomib jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należy podkreślić, że [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto należy zauważyć, iż [REDACTED]

Eksperti NICE podkreślają, że pomimo istnienia różnic w postępowaniu terapeutycznym, w populacji pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie chemioimmunoterapii, opcje leczenia I linii powszechnie obejmują schematy BR i DCR. W uzasadnieniu swojego stanowiska eksperci wskazują, że stosowanie schematu BR wykazuje tendencję do wywoływania szybszej i większej odpowiedzi, w związku z czym podawanie tego schematu może być preferowane w populacji pacjentów wymagających szybkiej redukcji obciążenia chorobą (NICE 2022a). Schemat DCR cechuje się natomiast korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym stanowi preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów słabych lub z chorobami współistniejącymi (NICE 2022a, PGSz 2021).

Dostępne wytyczne kliniczne wskazują, że ze względu na profil działań niepożądanych związanych z terapią, schematy BR i DCR stanowią terapię z wyboru w I linii leczenia WM (DGHO 2022). [REDACTED]

Dodatkowo schematy BR i DCR stanowią dwie najczęściej stosowane opcje terapeutyczne, co podkreślają zarówno wytyczne kliniczne, jak i dostępne dane pochodzące z rejestrów ([REDACTED]). W Wielkiej Brytanii, spośród schematów I linii, których stosowanie pacjenci rozpoczęli w latach 2015-2020, schemat DCR stosowało [REDACTED] pacjentów, a schematy oparte na bendamustynie [REDACTED] chorych. Rytuksymab w monoterapii przyjmowało [REDACTED] chorych, a terapię bortezomibem w kombinacji z innymi substancjami stosowało [REDACTED] pacjentów ([REDACTED]).



Tab. 1 Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w I linii leczenia makroglobulinemii Waldenströma [redacted]

Schemat	PL (%)	DE (%)	FR (%)	IT (%)	ES (%)	UK (%)
Oparte na bendamustynie/rytuksymabie	■	■	■	■	■	■
Inne oparte na rytuksymabie, w tym monoterapia rytuksymabem	■	■	■	■	■	■
BTKi	■	■	■	■	■	■
Oparte na FCR	■	■	■	■	■	■
Inne schematy chemioterapii	■	■	■	■	■	■
Schematy oparte na bortezomibie	■	■	■	■	■	■
BCR	■	■	■	■	[redacted]	■
BDR	■	■	■	■	[redacted]	■
R-Bor	■	■	■	■	[redacted]	■
Oparte na CF	■	■	■	■	■	■
Oparte na CHOP	■	■	■	■	■	■
Oparte na R-CHOP	■	■	■	■	■	■
Wszystkie inne	■	■	■	■	■	■
Źródło	[redacted]	[redacted]				
DE - Niemcy, ES - Hiszpania, FR - Francja, IT - Włochy, PL - Polska, UK - Wielka Brytania.						

Wśród pacjentów z WM leczonych w ramach II i kolejnej linii leczenia, [redacted]



Tab. 2 Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w II i kolejnej linii leczenia makroglobulinemii Waldenströma

Schemat	PL (%)	DE (%)	FR (%)	IT (%)	ES (%)	UK (%)
BTKi	■	■	■	■	■	■
Inne schematy chemioterapii	■	■	■	■	■	■
Inne oparte na rytuksymabie, w tym monoterapia rytuksymabem	■	■	■	■	■	■
Oparte na bendamustynie/rytuksymabie	■	■	■	■	■	■
Schematy oparte na bortezomibie	■	■	■	■	■	■
BCR	■	■	■	■	■	■
BDR	■	■	■	■	■	■
R-Bor	■	■	■	■	■	■
Oparte na FCR	■	■	■	■	■	■
Oparte na CHOP	■	■	■	■	■	■
Oparte na R-CHOP	■	■	■	■	■	■
Źródło	■	■	■	■	■	■
DE - Niemcy, ES - Hiszpania, FR - Francja, IT - Włochy, PL - Polska, UK - Wielka Brytania.						

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 (■). Łącznie wszystkie trzy schematy terapeutyczne oparte na bortezomibie, tj. BCR, BDR i R-Bor są stosowane u około ■ pacjentów w Polsce oraz ■ chorych w Niemczech. W pozostałych państwach, które zostały ujęte w ■, schematy oparte na bortezomibie nie są stosowane (■). Przyjmując równy podział na poszczególne schematy terapeutyczne oparte na bortezomibie, żaden z nich nie jest stosowany u więcej niż ■ pacjentów (■). W związku z powyższym schematy te nie mają znaczenia klinicznego.

■ 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 ■ pacjentów jest leczonych rytuksymabem w monoterapii w ramach I linii leczenia (■). Wytyczne kliniczne wskazują także, że odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi 20% - 50%, a mediana czasu wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, 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

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).

Schematy BCR, BDR, R-Bor oraz monoterapia rytuksymabem w II linii leczenia

Wytyczne kliniczne wskazują, że w leczeniu II linii, podawanie tego samego schematu, co w leczeniu pierwszego rzutu jest uzasadnione, jeśli stosowany schemat był dobrze tolerowany, a chory uzyskał długotrwałą odpowiedź (NCCN 2023, DGHO 2022). Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy, natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie chemioterapii zawierającej inne grupy leków (PGSz 2021). Schematy BCR, BDR, R-Bor oraz monoterapia rytuksymabem są schematami stosowanymi w II linii leczenia u niewielkiego odsetka pacjentów. Mimo iż w latach 2015-2016, rytuksymab stosowało pacjentów, a schematy zawierające bortezomib nie były stosowane w ogóle, od 2017 roku ibrutynib stanowi główny wybór terapeutyczny, którym leczonych było pacjentów. W ciągu ostatniego roku (Q3 2021 - Q2 2022), w pięciu przeanalizowanych państwach (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania), w II linii leczenia największy odsetek chorych stosowało ibrutynib - średnio oraz schemat BR, schemat DCR, schemat R-Bor (\pm deksametazon) i rytuksymab w monoterapii).

W ramach złożonych analiz, najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC) nie stanowi komparatora. W odnalezionych wytycznych klinicznych, które zostały omówione zarówno w Analizie problemu decyzyjnego, jak i w złożonym Uzupelnieniu analizy problemu decyzyjnego, 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). W leczeniu choroby nawrotowej, w sytuacji, gdy pacjenci wyczerpali możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne, wytyczne kliniczne rekomendują udział chorego w badaniu klinicznym nad nowymi lekami, które może stanowić najlepszą lub jedyną opcję terapeutyczną (DGHO 2022, MSAG 2022, IWMF 2021, IWWM 2020). Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* podkreślają, że udział w badaniu klinicznym stanowi najlepsze postępowanie dostępne dla każdego pacjenta z nowotworem choroby, do udziału, w którym chorzy są szczególnie zachęceni (NCCN 2023). wskazują, że trudno jest wybrać BSC dla chorych na makroglobulinemią Waldenströma gdyż w tej chorobie, jak w każdym indolentnym chłoniaku, zwykle zachowana jest pewna chemiowrażliwość. A jeśli tej chemiowrażliwości pacjent nie wykazuje, to staje się on tym bardziej kandydatem do leczenia BTKi. Ponadto chorzy, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii mogą kwalifikować się do samej chemioterapii np. CVP, benda w monoterapii czy bortezomib z dexametazonem - to w przypadku przeciwwskazań lub nadwrażliwości na rituximab. Więc niekoniecznie musi to być postępowanie paliatywne. A jeśli już rzeczywiście pacjent nie kwalifikuje się do żadnego leczenia wówczas najprawdopodobniej również nie powinien być leczony BTKi czyli samo leczenie paliacyjne nie powinno być uznane za komparator dla zanubrutynibu

W przedstawionych analizach ibrutynib (Imbruvica®) stanowi komparator dodatkowy. Mimo iż preparat Imbruvica obecnie znajduje się na wykazie produktów leczniczych

niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), do połowy 2021 roku ibrutynib stanowił jedyną opcję terapeutyczną dostępną dla pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (EMA 2021, FDA 2021). W opublikowanym w lutym 2022 roku komunikacie, Minister Zdrowia informuje, że pacjenci, którzy rozpoczęli terapię produktem leczniczym niepodlegającym finansowaniu w ramach RDTL, mają prawo do kontynuacji rozpoczętego leczenia, pod warunkiem udowodnienia jego skuteczności (RDTL 2022). [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo jak wskazują dostępne dane, ibrutynib jest najczęściej stosowanym preparatem w II linii leczenia. W latach 2017-2020 w Wielkiej Brytanii ibrutynib stosowało [REDACTED] pacjentów z WM ([REDACTED]). W ciągu ostatniego roku (Q3 2021 - Q2 2022) średni odsetek chorych leczonych ibrutynibem, oszacowany dla pięciu państw [REDACTED]. Mimo iż nowo zdiagnozowani pacjenci nie mają możliwości uzyskania refundacji terapii preparatem Imbruvica®, to lek ten nadal jest stosowany w grupie pacjentów, którzy kontynuują terapię w ramach procedury RDTL. Dodatkowo w krajach europejskich ibrutynib jest najczęściej stosowanym preparatem podawanym w II linii leczenia, w związku z czym w złożonych analizach Imbruvica stanowi komparator dodatkowy.

Uwaga I.2.

„Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego. Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: 2022 r., przeszukanie baz danych w analizie klinicznej: data odcięcia 04.04.2022 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: 24.10.2022 r.), w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w:

§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

W analizie problemu decyzyjnego kryteria włączenia opisane na str. 46, jak również opis programu lekowego w analizie wpływu na budżet na str. 81-83 nie odpowiadają zapisom zaakceptowanego programu lekowego. Dodatkowo z uwagi na fakt, iż po dacie złożenia wniosku wprowadzono zmiany do proponowanego programu lekowego m.in. w zakresie badań wykonywanych w celu monitorowania leczenia zanubrutynibem, proszę o weryfikację analiz ekonomicznej i wpływu na budżet pod kątem wprowadzonych zmian, tak aby analizy były zgodne z aktualną wersją programu. Proszę również o aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoeconomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.”

Odpowiedź:

W uzupełnieniach analiz dołączonych do niniejszej odpowiedzi na pismo nr OT.4231.60.2022.OG.2, uwzględniono aktualne zapisy zaakceptowanego programu lekowego.

W złożonym uzupełnieniu analizy problemu decyzyjnego, zaktualizowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3.2.1 „Warunki refundacji zanubrutynibu”.

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej przeprowadzono aktualizację przeprowadzanych wyszukiwań. W ramach aktualizacji przedstawiono długoterminowe wyniki badania ASPEN zamieszczone w raporcie badania klinicznego (rozdziały 4.4 i 4.6). Uzupełnioną AK dołączono do niniejszego pisma.

Uwaga II.2.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych MSAG 2022 oraz wytycznych refundacyjnych HAS 2022. Dodatkowo proszę o uwzględnienie aktualnych wytycznych NCCN wersja 1.2023 oraz wytycznych refundacyjnych NICE 2022 i SMC 2022.

Ponadto w ramach analizy ekonomicznej wykorzystano nieaktualne dane GUS dotyczące umieralności w Polsce za rok 2019, argumentując, iż dane za rok 2020 uwzględniają zawyżoną umieralność spowodowaną pandemią COVID-19. Jednak z uwagi na fakt, iż obecnie dostępne są dane za rok 2021, proszę o uwzględnienie najbardziej aktualnych danych.

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet do oszacowania kosztów za mg dla przyjętych komparatorów wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku dane NFZ. W tym okresie dostępne były opublikowane dane do kwietnia 2022 r. Niemniej w oszacowaniach należy wykorzystać najbardziej aktualne dane (na stronie NFZ dostępne są zestawienia do sierpnia 2022 r.).

Ponadto przyjęta przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] może nie odzwierciedlać rzeczywistej ceny leku ponoszonej przez płatnika. Należy podkreślić, że prawdopodobną, rzeczywistą cenę leku można oszacować opierając się na dostępnych w domenie publicznej danych przetargowych (m.in. platformazakupowa.pl). W związku z powyższym analizę należy przeprowadzić również przy uwzględnieniu cen uzyskanych w prowadzonych przetargach.”

Odpowiedź:

W załączonym do niniejszego dokumentu uzupełnieniu analizy problemu decyzyjnego, w rozdziale 2.1.6 „Rekomendacje i wytyczne kliniczne” uwzględniono wytyczne kliniczne opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2023) oraz *Medical and Scientific Advisory Group* (MSAG 2022). W rozdziale 3.2.4 „Przegląd rekomendacji refundacyjnych” uwzględniono rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania zanubrutynibu we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma, przygotowane przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2022a), *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2022) oraz *Haute Autorité de Santé* (HAS 2022).

Ibrutynib [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z uwagi na ten fakt, zdecydowano się nie zamieszczać tych wyników w poprawionej wersji analizy ekonomicznej, a jedynie w niniejszym uzupełnieniu.

Tab. 3. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ w wariancie z RSS (koszt efektywny ibrutynibu).

Porównanie	vs. Ibrutynib			vs. BR			vs. DRC		
	Brukina®	Ibrutynib	Różnica	Brukina®	BR	Różnica	Brukina®	DRC	Różnica
Koszt nabycia leków [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty podania [zł]	█	█	█	█	██████	██████	█	██████	██████
Koszt monitorowania przed progresją [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt monitorowania po progresji [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Koszt działań niepożądanych [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Inne koszty [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	█	█	█	█	█	█	█	█	█
ICUR [zł/QALY]	█	█	██████	█	█	██████	█	█	██████

Tab. 4. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS (koszt efektywny ibrutynibu).

Porównanie	vs. Ibrutynib			vs. BR			vs. DRC		
	Brukina®	Ibrutynib	Różnica	Brukina®	BR	Różnica	Brukina®	DRC	Różnica
Koszt nabycia leków [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty podania [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt monitorowania przed progresją [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt monitorowania po progresji [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Inne koszty [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tab. 5. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS (koszt efektywny ibrutynibu).

Porównanie	vs. Ibrutynib			vs. BR			vs. DRC		
	Brukina®	Ibrutynib	Różnica	Brukina®	BR	Różnica	Brukina®	DRC	Różnica
Koszt nabycia leków [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty podania [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania przed progresją [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania po progresji [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt działań niepożądanych [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Inne koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt całkowity [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 6. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS (koszt efektywny ibrutynibu).

Porównanie	vs. Ibrutynib			vs. BR			vs. DRC		
	Brukina®	Ibrutynib	Różnica	Brukina®	BR	Różnica	Brukina®	DRC	Różnica
Koszt nabycia leków [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty podania [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt monitorowania przed progresją [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt monitorowania po progresji [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Inne koszty [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

W analizie ekonomicznej zdecydowano się uwzględnić tablice trwania życia z 2019 roku, pomimo dostępności danych GUS z roku 2021. [REDACTED]

Warto również zaznaczyć, że zgodnie [REDACTED]

[REDACTED] We wszystkich innych analizach zastosowane zostały dane z [REDACTED] roku. Polska jest wyjątkiem w tym aspekcie. Mając zatem na uwadze bardzo istotny wpływ na efekty zdrowotne danych z tablic trwania życia, zdecydowano się [REDACTED]

Tab. 7. Procentowa zmiana prawdopodobieństwa zgonu w roku [REDACTED] 60-100 lat (obliczenia na podstawie danych GUS).

	Mężczyźni	Kobiety
60	[REDACTED]	[REDACTED]
61	[REDACTED]	[REDACTED]
62	[REDACTED]	[REDACTED]
63	[REDACTED]	[REDACTED]
64	[REDACTED]	[REDACTED]
65	[REDACTED]	[REDACTED]
66	[REDACTED]	[REDACTED]
67	[REDACTED]	[REDACTED]
68	[REDACTED]	[REDACTED]
69	[REDACTED]	[REDACTED]
70	[REDACTED]	[REDACTED]
71	[REDACTED]	[REDACTED]
72	[REDACTED]	[REDACTED]
73	[REDACTED]	[REDACTED]
74	[REDACTED]	[REDACTED]
75	[REDACTED]	[REDACTED]
76	[REDACTED]	[REDACTED]
77	[REDACTED]	[REDACTED]
78	[REDACTED]	[REDACTED]
79	[REDACTED]	[REDACTED]
80	[REDACTED]	[REDACTED]
81	[REDACTED]	[REDACTED]
82	[REDACTED]	[REDACTED]
83	[REDACTED]	[REDACTED]
84	[REDACTED]	[REDACTED]
85	[REDACTED]	[REDACTED]

	Mężczyźni	Kobiety
86	■	■
87	■	■
88	■	■
89	■	■
90	■	■
91	■	■
92	■	■
93	■	■
94	■	■
95	■	■
96	■	■
97	■	■
98	■	■
99	■	■
100	■	■

Uwaga III. 3.

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

W analizie ekonomicznej wykorzystano dane kliniczne nie pochodzące z analizy klinicznej (dane pochodzące z porównania pośredniego metodą MAIC), w związku z powyższym koniecznym jest przedstawienie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego w ramach analizy klinicznej. W przypadku nieprzedstawienia wyników z porównania pośredniego metodą MAIC w analizie klinicznej i pozostania przy jakościowym zestawieniu wyników dla porównania zanubrutynibu ze schematami BR oraz DCR, wybrana technika analityczna w analizie ekonomicznej, tj. analiza użyteczności kosztów, nie znajduje uzasadnienia i należałoby przeprowadzić analizę ekonomiczną z zastosowaniem analizy kosztów konsekwencji.”

Odpowiedź:

W analizie klinicznej uzupełniono przedstawienie wyników z [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (rozdziały 3.7 i 4.6). Uzupełnioną AK dołączono do niniejszego pisma.

Uwaga III.4.

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wyników dla danych długoterminowych.

Ponadto w analizie klinicznej nie oszacowano wartości NNT/NNH dla punktów końcowych z zakresu analizy bezpieczeństwa, a także nie przeprowadzono analizy statystycznej dla następujących punktów końcowych: czas trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, czas trwania odpowiedzi znacznej, progresja choroby oraz przeżycie całkowite (str. 48-52 AKL).”

Odpowiedź:

Analizę kliniczną uzupełniono o tabelaryczne przedstawienie wyników dla danych długoterminowych (rozdziały 4.4 i 4.5). Analizę kliniczną uzupełniono o oszacowania wartości NNT/NNH dla punktów końcowych z zakresu analizy bezpieczeństwa (rozdział 4.5). Analizę kliniczną uzupełniono o analizę statystyczną dla następujących punktów końcowych:

[Redacted text block]

[Redacted text block]. Uzupełnioną AK dołączono do niniejszego pisma.

Uwaga IV.5.

„Analiza podstawowa nie zawiera oszacowań cen zbytu netto wnioskowanej technologii, przy których koszty, o których mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tych kosztów - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedłożył oszacowań cen progowych dla wnioskowanego leku. Jednocześnie z uwagi na fakt, iż nie przedstawiono również oszacowań cen progowych z uwzględnieniem wariantów analizy wrażliwości, niespełniony jest §5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia.”

Odpowiedź:

[Redacted text block]

Uwaga IV.6.

„Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej spadek użyteczności związanej z występowaniem anemii przyjęto na poziomie spadku użyteczności występowania zapalenia płuc. Nie przedstawiono wiarygodnych danych uzasadniających powyższe podejście. W przypadku braku takich danych, należy przetestować przyjęte założenie w ramach analizy wrażliwości.

Ponadto koszt deksametazonu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ jako średni koszt technologii lekowych tj. Demezoon oraz Dexamethasone phosphate SF (podawane dożylnie) refundowanych w ramach chemioterapii w katalogu C. Należy podkreślić, że leki te refundowane są we wskazaniach off-label określonych w załączniku C.0.17. tj. premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwy, a nie we wnioskowanym wskazaniu. Uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet. Proszę o odniesie się do powyższych wątpliwości.”

Odpowiedź:

W analizie ekonomicznej spadek [REDACTED]

[REDACTED]. Przy braku danych o spadku użyteczności w nadciśnieniu założono największy dekrement uwzględniony w analizie (jak w zapaleniu płuc).

W poprawionej wersji analizy ekonomicznej uwzględniono koszt deksametazonu na podstawie średniego kosztu technologii lekowych, które refundowane są w ramach refundacji aptecznej tj. Demezoon, Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason (podawane doustnie). Leki te stosowane są w nowotworach złośliwych (w leczeniu wspomagającym i premedykacji, w przypadkach innych niż określone w ChPL). Należy zaznaczyć, że średni koszt za mg nie różni się istotnie w porównaniu ze sposobem leczenia kosztu deksametazonu zawartego w poprzedniej wersji analizy ekonomicznej. Poprawkę wprowadzono również w poprawionej wersji analizy wpływu na budżet.

Uwaga IV.7.

„Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych 5 wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie załączył modelu elektronicznego do analizy ekonomicznej. Z uwagi na brak modeli, niemożliwa jest weryfikacja oszacowań przyjętych w powyższych analizach.”

Odpowiedź:



Uwaga IV.8

„Pomimo iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Imbruvica nie jest obecnie refundowany dla nowo zdiagnozowanych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu i stanowi jedynie komparator dodatkowy dla wnioskowanej technologii, a także ze względu na brak porównań bezpośrednich z pozostałymi komparatorami w AKL, w ramach analizy ekonomicznej należy przedstawić stosowne oszacowania, wynikające z zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”

Odpowiedź:

Wyniki badania ASPEN bezpośrednio porównującego zanubrutynib z ibrutynibem wskazują na porównywalną skuteczność zanubrutynibu z ibrutynibem oraz większą korzyść z jego stosowania wpływającą na poprawę jakości życia i wyników bezpieczeństwa. Pacjenci leczeni zanubrutynibem wykazywali wysoki wynik trwałej odpowiedzi z wcześniejszym osiągnięciem VGPR (ang. *very good partial response rate*) i zmniejszeniem stężenia przeciwciał IgM w porównaniu z ibrutynibem (ASPEN).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dołączone zostały zatem wyniki badań klinicznych, które wykazują wyższość zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem, nie zostaje zatem wypełniony warunek wskazany w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, Część populacji nowozdiagnozowanej po umieszczeniu ibrutynibu w

wykazie negatywnym RDTL nie ma możliwości otrzymania leku Imbruvica, natomiast wciąż pacjenci kontynuujący leczenie tym lekiem otrzymują je jako finansowane przez NFZ. Nie można zatem pominąć tej grupy pacjentów przy dokonywaniu analizy spełniania warunku z art.13 ust 3 ustawy o refundacji. [REDACTED]

W związku z tym należy uznać, [REDACTED]

Wykonując uwagę zawartą w piśmie AOTMiT zdecydowano [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto dwuletni horyzont analizy z uwagi na fakt, że zgodnie w wynikami badania ASPEN po 18 miesiącach obserwacji w stanie przed progresją pozostawało [REDACTED] pacjentów po leczeniu zanubrutynibem. Na tej podstawie oszacowano zysk QALY w perspektywie dwóch lat, przyjmując wartość użyteczności stanu przed progresją równą [REDACTED], zaś po progresji [REDACTED] (założenia opisane w analizie ekonomicznej).

Tab. 8. Oszacowanie CER w wariancie z RSS.

Interwencja	QALY	Koszt całkowity [zł]	CER [zł/QALY]
Brukinsa®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ibrutynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 9. Oszacowanie CER w wariacie bez RSS.

Interwencja	QALY	Koszt całkowity [zł]	CER [zł/QALY]
Brukinsa®	■	■	■
Ibrutynib	■	■	■

Tab. 10. Oszacowanie progowej ceny zbytu netto (przy której zrównają się koszty obu terapii).

Wariant obliczeń	Progowa cena zbytu netto [zł]
Z RSS	■
Bez RSS	■

Uwaga IV.9

„Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na fakt, iż w przypadku części punktów końcowych wybór modeli parametrycznych oparto o opinie ekspertów, istnieje konieczność przetestowania wariantu, w którym wyboru najlepszego dopasowania dokonano w oparciu o kryteria informacyjne Akaike oraz Bayesa, bez uwzględnienia innych źródeł danych niż badania kliniczne.

Ponadto ze względu na niepewność związaną z czasem leczenia zanubrutynibem w praktyce klinicznej, proszę o przetestowanie wariantu analizy wrażliwości uwzględniającego dłuższy czas stosowania leku. Powyższa uwaga ma zastosowanie również do analizy wpływu na budżet.”

Odpowiedź:

Jeśli chodzi o porównanie z ibrutynibem w scenariuszu podstawowym zostały wykorzystane modele dopasowania do krzywych OS i PFS najbardziej zgodne wg kryteriów dopasowania AIC oraz BIC. W poprawionej wersji analizy ekonomicznej dołożono jednak dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości, w którym przetestowano wariant z dopasowania modelami, drugimi w kolejności wg kryterium AIC.

Jeśli chodzi o porównanie z BR, w dodatkowym scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym niezależne modele dopasowane do krzywej OS (dla zanubrutynibu i BR) zastąpiono modelem zależnym, najlepszym wg kryteriów dopasowania.

Jeśli chodzi o porównanie z DRC, w dodatkowym scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym zależny model dopasowania do krzywej OS zastąpiono modelem zależnym najlepszym wg kryteriów dopasowania.

W analizie ekonomicznej dla każdego z porównań (ibrutynib, BR, DRC) modyfikowano model dopasowania do krzywej TTD (uwzględniając także kryteria dopasowania), tak by pole pod krzywą TTD i tym samym średni czas leczenia był dłuższy (szczegóły zamieszczono w poprawionej wersji analizy ekonomicznej). W analizie wpływu na budżet z uwagi na krótki horyzont czasowy uwzględniono leczenie w całym horyzoncie analizy (w trakcie zmieniała się liczebność populacji aktualnie leczonej).

Uwaga IV. 10

„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach oszacowań populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym przyjęto liczebność pacjentów oszacowaną jako wariant prawdopodobny w raporcie AOTMiT z 2022 r. (nr 2/2022) dot. oceny technologii o wysokiej innowacyjności tj. Brukinsa (zanubrutynib) w ramach Funduszu Medycznego. Podkreślono, że w raporcie AOTMiT oszacowaną liczbę pacjentów dla tego wariantu wynoszącą 204 chorych, można traktować jako populację maksymalną. Należy wskazać, iż w przytoczonym wyżej raporcie liczebność populacji docelowej w wariantcie maksymalnym wyniosła 223 pacjentów. W związku z powyższym jest to liczba pacjentów, która powinna być uwzględniona w scenariuszu maksymalnym AWB Wnioskodawcy.”

Odpowiedź:

W poprawionej wersji analizy BIA uwzględniono jako maksymalny scenariusz ■■■ chorych (poprzednia oszacowana liczebność populacji podniesiona o ■■■ uwzględniająca tym samym margines błędu oszacowania ■■■■)

Uwaga IV.11

„BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Aktualnych wydatków płatnika publicznego, ponoszonych na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu nie należy utożsamiać z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego, tak jak zostało to przyjęte w analizie Wnioskodawcy. Wydatki oszacowane w „scenariuszu istniejącym”, stanowią prognozę w horyzoncie czasowym BIA (na lata przyszłe). Natomiast aktualne wydatki powinny stanowić punkt wyjścia scenariuszy porównywanych w BIA oraz uwzględniać aktualną praktykę kliniczną stosowaną u pacjentów w omawianym wskazaniu.”

Odpowiedź:

[Redacted text]

Uwaga IV.12

„BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, (...) przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach „scenariusza istniejącego” nie określono udziałów w rynku technologii alternatywnych dla zanubrutynibu oraz nie przedstawiono łącznie wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, tym samym w „scenariuszu nowym” nie uwzględniono przejścia rynku równocześnie od kilku refundowanych obecnie technologii, nie przedstawiono również łącznych wydatków inkrementalnych. W związku z powyższym nie są spełnione również §6 ust. 1 pkt 5 oraz §6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia.

Ponadto w „scenariuszu istniejącym” uwzględniono ibrutynib. Należy podkreślić, że technologia ta nie może stanowić technologii alternatywnej dla wnioskowanego zanubrutynibu w przyjętym horyzoncie analizy, ponieważ tak jak wskazano powyżej, nie jest on refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów nowo rozpoznanych od 2021 r.

Dodatkowo jako koszty diagnostyki terapii zanubrutynibem w ramach proponowanego programu lekowego przyjęto średnią wycenę diagnostyki rocznej w odnalezionych programach lekowych dotyczących leczenia chłoniaków i szpiczaków. Należy podkreślić, że zapisy dot. wykonywania badań w zakresie diagnostyki w ww. programach lekowych nie są tożsame z zapisami w proponowanym programie, dlatego zasadnym jest uwzględnienie niepewności związanej z rzeczywistymi kosztami ponoszonymi przez podmiot udzielający świadczenia i przetestowanie alternatywnych kosztów w ramach analizy wrażliwości.”

Odpowiedź:

[Redacted text]

Uwaga IV.13

„BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie dostarczono modelu elektronicznego, w którym przeprowadzono oszacowania liczebności populacji docelowej oraz wydatków płatnika publicznego, stąd niemożliwa jest pełna weryfikacja założeń przyjętych w BIA.”

Odpowiedź:

[Redacted content]

Uwaga V.14

„AR nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie dostarczono modelu elektronicznego, w którym przeprowadzono oszacowania analizy racjonalizacyjnej.”

Odpowiedź:

[Redacted content]

Uwaga VI.15

„Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe.”

Odpowiedź:

[Redacted content]

Prośba

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych komunikatów DGL oraz zaktualizowanie wysokości progu opłacalności (175 926 PLN/QALY).”

Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane wg aktualnego Obwieszczenia MZ (na dzień 1 listopada 2022 r.) obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych komunikatów DGL o średnim koszcie za mg substancji czynnej (do września 2022 r.) oraz aktualnego progu opłacalności (175 926 PLN/QALY).

Załącznik:

[Redacted content]

Bibliografia

- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- 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.
- ChPL Bortezomib Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bortezomib Accord. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.11.2022]
- [REDACTED]
- DGHO 2022** Buske C, Heim D, Herold M et al. Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom). DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html#ID0EEBAE> [dostęp: 29.11.2022]
- 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: 29.11.2022]
- ESMO 2018** Kastritis 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]
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. BRUKINSA (zanubrutinib) - Macroglobulinémie de Waldenström. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 12 avr. 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330884/fr/brukinsa-zanubrutinib-macroglobulinemie-de-waldenstrom [dostęp: 24.11.2022]
- [REDACTED]
- IWMF 2021** International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation. Overview of Treatments for Waldenström Macroglobulinemia. <https://iwmf.com/overview-of-treatments-for-waldenstrom-macroglobulinemia/> [dostęp: 29.11.2022]
- 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.
- Knauf 2020** Knauf W, Abenhardt W, Slawik HR et al. Rare lymphomas in routine practice-Treatment and outcome in Waldenström's macroglobulinaemia in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. Hematol Oncol. 2020 Aug;38(3):344-352.
- MSAG 2022** Talaulikar D, Joshua D, Ho PJ et al. Consensus clinical practice guidelines for the treatment of patients with WaldenströmMacroglobulinaemia. MSAG Guidelines. <https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/06/MSAG-waldenstrom-guidelines-jun22.pdf> [dostęp: 24.11.2022]

MSAG 2022	Talaulikar D, Joshua D, Ho PJ et al. Consensus clinical practice guidelines for the treatment of patients with WaldenströmMacroglobulinaemia. MSAG Guidelines. https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/06/MSAG-waldenstrom-guidelines-jun22.pdf [dostęp: 29.11.2022]
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]
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: 29.11.2022]
NICE 2022a	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]
NICE 2022b	National Institute for Health and Care Excellence. Zanubrutinib for treating Waldenstrom’s macroglobulinaemia [ID1427]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/ta833/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-1-pdf-11250350462 [dostęp: 30.11.2022]
NICE TA429	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. https://www.nice.org.uk/guidance/ta429 [dostęp: 05.12.2022].
Obwieszczenie MZ	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-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r [dostęp: 24.11.2022]
PGSz 2021	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021. http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf [dostęp: 30.11.2022]
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-technologiei-lekowych6 [dostęp: 29.11.2022]
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium. Medicines advice/zanubrutynib (Brukinsa). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukinsa-resub-smc2528/ [dostęp: 24.11.2022]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]