



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Brukinsa (zanubrutynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę
limfocytową (ICD-10: C91.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.15.2023

Data ukończenia: 6 lipca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców BeiGene Poland sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. oraz AbbVie Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (BeiGene Poland sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. oraz AbbVie Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BeiGene Poland sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. oraz AbbVie Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. adverse events of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKA	Akalabrutynib
AKL	Analiza kliniczna
ANC	Bezwzględna liczba neutrocytów (ang. absolute neutrophil count)
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b/d	Brak danych
BCL2	Białka antyapoptotyczne
BCR	Receptor limfocyту B
BEND	Bendamustyna
BEND + RTX	Bendamustyna + rytuksymab
BIA	Analiza wpływu na budżet
BR	Bendamustyna+ rytuksymab
BSH	British Society for Haematology
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase)
BTKi	Inhibitor kinazy Brutona (ang. Bruton kinase inhibitor)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCR	Schemat kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności
CER	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChIO	Chlorambucyl + obinutuzumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CIRS	Ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. Cumulative Illness Rating Scale)
CIRS	Cumulative Index Rating Scale
CIT	Chemoimmunoterapia
CLB	Chlorambucyl
CLB+RTX	Chlorambucyl z rytuksymabem
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CR	Całkowita odpowiedź (ang. complete response)
CRCI	Klirens kreatyniny (ang. creatine clearance)
CRi	Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. complete response with incomplete hematopoietic recovery)

CrI	Przedział wiarygodności (ang. credible interval)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DCR	Odpowiedź na leczenie w postaci kontroli choroby (ang. disease control rate)
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
ECOG	Skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCR	Schemat fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GCLLSG	German CLL Study Group
GHS	Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. global health status)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (ang. high-dose methylprednisolone)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IBR	Ibrutynib
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Niezależna komisja oceniająca (ang. independent review committee)
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
iwCLL	Kryteria odpowiedzi na leczenie wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
kat.	Kategoria
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301 z późn. zm.)
LY	Lata życia (ang. life years)
MAIC	Porównanie pośrednie z dostosowaniem (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	Nie dotyczy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NE	Nie do oszacowania (ang. not estimable)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
nPR	Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. nodular partial response)
NR	Nie osiągnięto (ang. not reached)
OB.	Obserwacja
OBI	Obinutuzumab
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall response)
p.c.	Powierzchnia ciała
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PR-L	Częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. partial remission with lymphocytosis)
PTHIT/PALG-CLL	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
r.ż.	Rok życia
RCD	Schemat cyklofosamid, rytuksymab, deksametazon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)

RTX	Rytuksymab
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	Stabilna choroba (ang. stable disease)
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów B (ang. small lymphocytic lymphoma)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
TTF	Czas do niepowodzenia terapii (ang. time to treatment failure)
TTR	Czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to treatment response)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
VEN	Wenetoklaks
VEN + OBI	Wenetoklaks + obinutuzymab
VEN + RTX	Wenetoklaks + rytuksymab
VEN mono	Wenetoklaks w monoterapii
VenO	Wenetoklaks + obinutuzumab
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZAN	Zanubrutynib

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	61
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	61

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	61
4.3.	Komentarz Agencji	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	67
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	67
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	80
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	80
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	82
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	89
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	90
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	93
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	94
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	96
5.4.	Komentarz Agencji	97
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	99
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	99
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	99
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	99
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	103
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	103
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	104
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	105
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	107
6.4.	Komentarz Agencji	107
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	108
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	109
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	110
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	112
11.	Kluczowe informacje i wnioski	113
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	120
13.	Źródła.....	122
14.	Załączniki.....	125

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.04.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.225.2023.15.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

BeiGene Ireland Limited.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

Wnioskodawca

BeiGene Poland sp. z o.o.

Plac Marszałka Józefa Piłsudskiego 1

00-078 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.04.2023 r., znak PLR.4500.225.2023.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 28.04.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.05.2023 r., znak OT.423.1.15.2023.2.OG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.06.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, maj 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, maj 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków, luty 2023
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków, luty 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], Warszawa, luty 2023
- Odpowiedź na pismo ws. wymagań minimalnych dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, Warszawa, czerwiec 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, Warszawa, czerwiec 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Brukina, zanubrutin b, kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112
Kod ATC	L01EL03 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona
Substancja czynna	Zanubrutynib
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”
Dawkowanie	Zalecana całkowita dawka dobową zanubrutynibu wynosi 320 mg. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) a bo podzielić na dwie dawki po 160 g dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg). Leczenie produktem leczniczym Brukina należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i> , BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. <i>B-cell antigen receptor</i> , BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.

Źródło: ChPL Brukina

Skróty: BTKI – inhibitor kinazy tyrozynowej

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021 r. EU/1/21/1576/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Makroglobulinemia Waldenströma</u> Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii. <u>Chłoniaki strefy brzeżnej</u> Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i> , MZL), którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20. <u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u> Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> , CLL).
Status leku sierocego	Brukina nie jest już lekiem sierocym. W dniu 29 maja 2019 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierociego (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 Brukina został wycofany z unijnego rejestru leków sierocych.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Brukina

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Brukinsa nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Brukinsa był natomiast oceniany we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma:

- w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”¹;
- jako technologia o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022².

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7886-115-2022-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022>

	<p>[Redacted text]</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted text]</p>
Dawkowanie	<p>[Redacted text]</p>
Badania przy kwalifikacji	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Ocena skuteczności leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Brukinsa (zanubrutynib) jest wskazany do stosowania w monoterapii u osób dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Brukinsa będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”, o odpowiednio zmienionych zapisach.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają finansowanie leku Brukinsa w ramach nowej grupy limitowej, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wskazuje, że obecnie ZAN jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w trybie RDTL. Zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia w przypadku leków finansowanych w programach lekowych tworzone są odrębne grupy limitowe dla poszczególnych substancji. Podobna sytuacja ma miejsce również w przypadku PBL, gdzie obecnie leki stosowane w programach lekowych finansowane są w ramach 3 grup limitowych: 1166.0, Ibrutynib, 1148.0, Obinutuzumab i 1186.0, Venetoclax. W konsekwencji w analizie założono, iż zgodnie z art. 8 paragraf 2 KPA, dla ZAN utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa w ramach części B wykazu leków refundowanych.

Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (opublikowanym po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego), produkt Brukinsa kaps. twarde, 80 mg (zanubrutynib) został objęty finansowaniem we wskazaniu określonym zapisami programu lekowego B. 146 Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach grupy limitowej 1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji oraz praktykę refundacyjną Ministra Zdrowia wskazującą na finansowanie tej samej substancji czynnej w różnych jednostkach chorobowych i programach lekowych w ramach wspólnej grupy limitowej, zdaniem analityków Agencji warunki objęcia refundacją powinny uwzględniać kwalifikację leku Brukinsa do istniejącej grupy limitowej nr 1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) dla wnioskowanej technologii wynosi

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C91.1

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Jest to nowotwór układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) klasyfikuje CLL jako białaczkowego chłoniaka limfocytarnego, który różni się od chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*) jedynie białaczkową manifestacją. Zgodnie z klasyfikacją WHO, CLL z definicji zawsze stanowi chorobę nowotworową limfocytów B.

Epidemiologia

Jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~4,2/100 tys. i wzrasta z wiekiem - >80. r.ż. wynosi ~30/100 tys. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata; ~10% przypadków w wieku <55. r.ż. Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety.

Etiologia i patogenez

Etiologia nieznaną. Czynniki środowiskowe lub zawodowe nie zwiększają ryzyka zachorowania. Ok. 10% chorych na CLL ma w rodzinie chorego na CLL lub inny nowotwór układu chłonnego. W 2. pokoleniu choroba występuje zwykle 10-20 lat wcześniej.

Patogeneza jest złożona i nie w pełni wyjaśniona. Choroba często rozpoczyna się w wyniku lub dodatku dużej części chromosomu (np. delecji 13q lub trisomii 12), a do ewolucji klonalnej dochodzi w wyniku pojawienia się dodatkowych mutacji (np. limfocytoza z charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów – tzw. cienie Gumprechta).

W przebiegu choroby po kolejnych liniach leczenia dochodzi do selekcji i ewolucji bardziej agresywnych klonów gromadzących nowe, niekorzystne rokowniczo zaburzenia genetyczne (delecję 11q lub 17p) i charakteryzujących się opornością na leczenie. Istotne znaczenie dla przeżycia i proliferacji klonu CLL ma ciągła aktywacja szlaku sygnałowego receptora komórki B (BCR).

W typie CLL, w którym komórki białaczkowe wywodzą się z limfocytów przedzarodkowych (limfocyty CD5+, które nie przeszły przez centra rozmnażania w grudek chłonnych), nie dochodzi do mutacji fragmentu zmiennego genu immunoglobulinowego (IGHV niezmutowany, 30-50%).

W lepszym rokowniczo 2. typie CLL (50-70%) komórki białaczkowe wywodzą się z centrów zarodkowych i mają mutację genu IGHV. Nie wykazano większych różnic między tymi typami CLL, dlatego uważa się je za jedną chorobę.

Istotną cechą komórek białaczkowych CLL jest ich postępująca akumulacja w szpiku i tkance limfatycznej wskutek zaburzonej apoptozy. Naciek szpiku może prowadzić do cytopenii. Ponadto klon CLL wpływa na układ odpornościowy i powoduje zwiększoną zapadalność na zakażenia, obniżony nadzór nad rozwojem innych nowotworów oraz rozwój hematologicznych powikłań autoimmunologicznych (skutkiem nieprawidłowej funkcji komórek T jest wytwarzanie poliklonalnych autoprzeciwciał przeciwko krwinkom przez nienowotworowe komórki B).

Przebieg choroby

Przebieg naturalny CLL jest zróżnicowany, czasem możliwy do przewidzenia na podstawie danych klinicznych i genetycznych. Wiele zdarzeń towarzyszących chorobie, jak anemia czy też nieprawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy, wymaga stosowania leczenia wspomagającego, który powoduje wzrost ponoszonych kosztów socjoekonomicznych oraz wpływa negatywnie na jakość życia.

Ze względu na fakt, iż całkowite wyleczenie nie jest możliwe z zastosowaniem aktualnych procedur medycznych (z wyłączeniem nielicznej grupy pacjentów młodych, u których można zastosować allogeniczny przeszczep komórek macierzystych), część strategii przyjmuje za cel zapobieganie progresji choroby poprzez ograniczenie rozwoju złośliwych komórek klonalnych nowotworu.

W 2-15% przypadków następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka (zespół Richtera), w 80-95% w DLBCL, w 5-15% w chłoniaka Hodgkina. Transformację histologiczną należy podejrzewać w przypadku szybkiej progresji asymetrycznego powiększania węzłów chłonnych, nacieku nietypowych narządów pozawęzłowych, wystąpienia objawów ogólnych lub nagłego i dużego zwiększenia aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemii.

Rokowanie

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia - 3-8 lat i zależy od wielu czynników.

Wybór schematu leczenia wpływa przede wszystkim na odsetek CR i czas do progresji (PFS), a w znacznie mniejszym stopniu na przeżycie całkowite (OS).

Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych w grupach rokowniczych według CLL-IPI wynoszą:

- ryzyko małe - 93%,
- ryzyko pośrednie - 79%,
- ryzyko duże - 63%,
- ryzyko bardzo duże - 23%.

Po leczeniu chlorambucylem z rytuksymabem 10 lat przeżywa do 50% chorych. Skojarzenie analogów puryn z cyklofosfamidem i rytuksymabem daje więcej CR oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji i leczenia niż monoterapia chlorambucylem, analogami puryn lub skojarzeniem analogu puryn z cyklofosfamidem, jednak takie leczenie jest zbyt toksyczne u starszych chorych, zwłaszcza z innymi chorobami współistniejącymi. Obecnie preferuje się leczenie PI (inhibitory szlaków sygnałowych, ang. *pathway inhibitors*), które przyczyniły się do znacznej poprawy rokowania.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są:

- zakażenia (~50%),
- zwykle zapalenie płuc,
- sepsa,
- krwotoki,
- wyniszczenia.

U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (zwłaszcza skóry, guzów litych i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Źródło: Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 4/2022: Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii (ICD-10: C91.1)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ w 2021 roku liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa (jako główne lub współistniejące) wyniosła 20 464.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem C91.1

Populacja	2019	2020	2021	2022*
Liczba dorosłych pacjentów w wieku ≥18 lat. ze wskazaniem C91.1 jako głównym lub współwystępującym	20 772	19 996	20 464	17 285

*dane za I półrocze 2022 roku

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016-2022 (I połowa roku), w programach lekowych B.79. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”, B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)” i B.103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD 10: C.91.1)” leczono łącznie odpowiednio: 4, 145, 530, 927, 1261, 1743 i 1881 pacjentów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych związanych z leczeniem PBL

Rok	B.79.	B.92.	B.103.	łącznie
2016	4	-	-	4
2017	145	-	-	145
2018	276	254	-	530

2019	361	495	71	927
2020	358	581	322	1 261
2021	370	722	651	1 743
2022 (I poł.)	338	628	915	1 881

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z odpowiedzią prof. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, do leczenia mogłoby kwalifikować się około 240 [redacted] oraz 300 pacjentów [redacted]. W opinii prof. Jana Walewskiego, Dyrektora Narodowego Instytutu Onkologii, [redacted] mogłoby być ok. 180 pacjentów, natomiast [redacted] 180 pacjentów.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10: C91.1)		
Obecna liczba chorych w Polsce	-	10 742
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	3 000	1 583 (2019 r.)
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	30%	30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	onkologia.org.pl (Rok 2020 obciążony niedorejestrowaniem z powodu COVID19)
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10: C91.1) [redacted]		
Obecna liczba chorych w Polsce	-	b/d
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 600	1 583 (2019 r.)
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	60%	30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	Szacunki własne
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10: C91.1) [redacted]		
Obecna liczba chorych w Polsce	-	b/d
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	400	300
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	60%	60%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	Szacunki własne
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10: C91.1) [redacted]		
Obecna liczba chorych w Polsce	-	b/d
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	600	600
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	50%	30%

Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	Szacunki własne
---	-----------------	-----------------

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 3 lipca 2023 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania zanubrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>
 - Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL) <https://palg.pl/>
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
 - British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Włączono wytyczne z lat 2020-2023.

Odnaleziono 6 wytycznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej: polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, europejskie ESMO 2020, brytyjskie BSH 2022 oraz amerykańskie NCI 2023 i NCCN 3.2023.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przy uwzględnieniu różnych kryteriów doboru terapii, m.in: obecność delekcji 17p/ mutacji genu TP53, obecność mutacji IGHV, wiek (poniżej lub powyżej 65. roku życia), stan ogólny/sprawność (fit, less fit lub unfit), obecność chorób współistniejących. W odnalezionych wytycznych występują pewne różnice w zaleceniach, co może wynikać m.in. z różnych definicji ogólnego stanu zdrowia/sprawności chorych z PBL.

Zalecenia dotyczące zanubrutynibu pojawiają się w najnowszych wytycznych NCCN opublikowanych w roku 2023 (produkt Brukinsa (zanubrutynib) został zarejestrowany do stosowania w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w roku 2022). ZAN jest zalecany do stosowania w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Do pozostałych zalecanych terapii należą m.in.:

- w pierwszej linii leczenia: akalabrutynib ± obinutuzumab, wenetoklaks + obinutuzumab, ibrutynib, bendamustyna + przeciwciało anti-CD20, chlorambucyl + obinutuzumab, obinutuzumab, HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab, ibrutynib + obinutuzumab, ibrutynib + rytuksymab, ibrutynib + wenetoklaks, FCR, alemtuzumab ± rytuksymab, ibrutynib + wenetoklaks;
- w kolejnych liniach leczenia: akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab, ibrutynib, wenetoklaks, pirtobrutynib, duwelisib, idelalisib ± rytuksymab, BR, FCR, lenalidomid ± rytuksymab, obinutuzumab, HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab, alemtuzumab ± rytuksymab.

Kolejne terapie są dobierane z uwzględnieniem terapii stosowanych wcześniej.

W wytycznych NCI 2023 wskazano, że w zakresie I linii leczenia, stosowanie **zanubrutynibu** z obinutuzumabem (lub bez niego), skojarzeń wenetoklaksu z ibrutynibem lub akalabrutynibem w porównaniu do stosowania tych leków w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem wymaga dalszych badań.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 3.2023 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>CLL/SLL bez del(17p)/mutTP53 (w kolejności alfabetycznej):</u></p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutyn b ± obinutuzumab (kat. 1) • wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1) • zanubrutynib (kat. 1) <p><u>Pozostałe schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (kat. 1) • bendamustyna + przeciwciało anty-CD20 • chlorambucyl + obinutuzumab • obinutuzumab • HDMP (wysokie dawki metylprednizolonu) + rytuksymab lub obinutuzumab (kat. 2B; kat. 3 dla pacjentów <65 r.ż. bez znaczących chorób współistniejących) • ibrutynib + obinutuzumab (kat. 2B) • ibrutynib + rytuksymab (kat. 2B) • ibrutynib + wenetoklaks (kat. 2B) <p><u>W określonych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) – do rozważenia u pacjentów ze zmutowanym statusem IGVH, <65 r.ż. bez istotnych chorób współistniejących <p>Druga lub trzecia linia leczenia:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor BTK: akalabrutynib (kat. 1), zanubrutynib (kat. 1) • inhibitor BCL-2: wenetoklaks + rytuksymab (kat. 1) <p><u>Pozostałe schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (kat. 1) • wenetoklaks <p><u>W określonych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie terapii wenetoklaks + obinutuzumab (u pacjentów z nawrotem po okresie remisji, jeśli była stosowana w 1. linii leczenia) • odwracalne inhibitory BTK: pirtobrutynib (w przypadku oporności lub nietolerancji na stosowane uprzednio terapie oparte na nieodwracalnych inhibitorach BTK) <p>Choroba nawrotowa lub oporna, po schematach opartych o BTKi oraz wenetoklaks:</p> <p><u>Pozostałe schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odwracalne inhibitory BTK: pirtobrutyn b (jeśli nie był stosowany we wcześniejszych liniach) • inhibitory PI3K: duwelisib, idelalisib ± rytuksymab • chemoimmunoterapia (CIT) lub immunoterapia: bendamustyna + rytuksymab (kat. 2B u pacjentów ≥65 r.ż. lub pacjentów <65 r.ż. z istotnymi chorobami współistniejącymi), FCR, lenalidomid ± rytuksymab, obinutuzumab, HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab (kat. 2B) <p><u>CLL/SLL z del(17p)/mutTP53 (w kolejności alfabetycznej)</u></p> <p>CIT nie jest zalecana ze względu na powiązanie del(17p)/mutTP53 z niskim poziomem odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutyn b ± obinutuzumab • wenetoklaks + obinutuzumab • zanubrutynib <p><u>Pozostałe schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab ± rytuksymab • HDMP + rytuksymab • ibrutynib • obinutuzumab • ibrutynib + wenetoklaks (kat. 2B) <p>Druga lub trzecia linia leczenia:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutyn b (kat. 1) • wenetoklaks + rytuksymab (kat. 1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks • zanubrutynib (kat. 1) <p><u>Pozostałe schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (kat. 1) • alemtuzumab ± rytuksymab • duwelisib • HDMP + rytuksymab • idelalisib ± rytuksymab • lenalidomid ± rytuksymab <p><u>W określonych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odwracalne inhibitory BTK: pirtobrutynib (w przypadku oporności lub nietolerancji na stosowane uprzednio terapie oparte na nieodwracalnych inhibitorach BTK) <p>Choroba nawrotowa lub oporna, po schematach opartych o BTKi oraz wenetoklaks:</p> <p><u>Pozostałe schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odwracalne inhibitory BTK: pirtobrutyn b (jeśli nie był stosowany we wcześniejszych liniach) <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: jeśli nie wskazano inaczej rekomendacje mają kategorię 2A</u></p> <p><i>katęgoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; katęgoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; katęgoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; katęgoria 3 – rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN</i></p>
<p>NCI 2023 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie bezobjawowej PBL</u></p> <p>Ze względu na powolny charakter choroby chemioterapia nie jest zalecana u pacjentów z chorobą bezobjawową lub z minimalnym stanem chorobowym, a ogólnie przyjętym podejściem jest obserwacja.</p> <p><u>Leczenie objawowej PBL</u></p> <p>Schematy stosowane w 1. linii leczenia, u chorych, u których występuje objawowa progresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib; • brutyn b; • wenetoklaks ± rytuksymab/obinutuzumab; • bendamustyna + rytuksymab (BR); • fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR). <p>U większości pacjentów preferuje się leczenie w 1. linii bez chemioterapii, ale jest to obowiązkowe u chorych z del17p/mutTP53.</p> <p>Dalszych badań wymaga stosowanie skojarzeń wenetoklaksu z ibrutynibem lub akalabrutynibem oraz zanubrutynibu z obinutuzumabem (lub bez niego) w porównaniu do stosowania tych leków w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem.</p> <p><u>Leczenie opornej/nawrotowej PBL</u></p> <p>Schematy wymieniane jako leczenie 1. linii mogą być stosowane sekwencyjnie również w 2. i kolejnych liniach.</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutyn b ± rytuksymab/obinutuzumab; • wenetoklaks ± rytuksymab/obinutuzumab; • akalabrutynib± rytuksymab; • bendamustyna + rytuksymab (BR); • fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR). <p>W przypadku nawrotu wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu nawet po uprzedniej terapii ibrutynibem lub idelalizymabem (inhibitor PI3K). wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo ibrutyn bu i akalabrutyn bu po wcześniejszej terapii wenetoklaksem.</p> <p>Trwają badania nad stosowaniem: terapii CAR-T, inhibitorów PI3K, lenalidomidu± rytuksymab, ofatumumabu, alemtuzumabu.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>BSH 2022 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Chorzy w dobrym stanie zdrowia (fit) bez zmian genetycznych TP53</u></p> <p>Wenetoklaks + obinutuzumab (VenO) lub akalabrutynib są zalecaną terapią początkową u chorych, u których niemożliwe jest zastosowanie chemioterapii (niezależnie od mutacji TP53; IB).</p> <p>Zalecane opcje terapeutyczne u chorych z mutacją TP53 to akalabrutynib, ibrutynib lub wenetoklaks podawane w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania inh bitora limfocytów B (IB).</p> <p>U chorych z mutacją IGHV, akceptowalną terapią początkową jest FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab).</p> <p>Akalabrutyn b-obinutuzumab, monoterapia ibrutynibem są opcjami terapii pierwszego rzutu, niezależnie od mutacji TP53 (IB).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Chorzy ze zmianami genetycznymi TP53 (delecja i/lub mutacja)</u></p> <p>Zaakceptowane przez NICE leczenie pierwszej linii obejmuje terapię VenO, ibrutynib, akalabrutynib i wenetoklaks w monoterapii w sytuacjach, kiedy BTKi jest przeciwwskazany.</p> <p><u>Choroba nawrotowa lub oporna</u></p> <p>Inhibitory BTK lub BCL2 w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem są leczeniem z wyboru (IB).</p> <p>Pacjentom, u których doszło do nawrotu choroby po BTKi, proponuje się schematy oparte na wenetoklaksie, niezależnie od statusu TP53 (IIB).</p> <p>U pacjentów, u których doszło do nawrotu po terapii opartej na wenetoklaksie o ustalonym czasie trwania, należy rozważyć ponowne leczenie BTKi (III) lub ponowne leczenie wenetoklaksem, w zależności od czasu trwania PFS1 (III).</p> <p>Pacjentom z nawrotem, którzy nie tolerują ibrutynibu, należy zaproponować terapię opartą na wenetoklaksie lub akalabrutynibie, w zależności od przyczyny nietolerancji (IIB).</p> <p>W przypadku pacjentów z nawrotem po BTKi kontynuować leczenie do czasu rozpoczęcia terapii alternatywnej (III).</p> <p>Idelalizyb–rytuksymab pozostaje opcją dla pacjentów z nawrotem choroby, którzy nie kwalifikują się lub są oporni na leczenie oparte na BTKi i BCL2i. (IIB).</p> <p>U pacjentów z podwójnie oporną na leczenie PBL po BTKi i BCL2i należy rozważyć włączenie do badań klinicznych (III).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – zgodnie z klasyfikacją GRADE.</i></p>
<p>PTHIT/PALG-CLL 2021 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Choroba bezobjawowa bez dowodów progresji</u> – obserwacja.</p> <p><u>Choroba objawowa lub progresywna (leczenie 1. linii):</u></p> <p><u>Obecność del(17p)/mutTP53:</u> brutyn b, akalabrutynib, wenetoklaks + obinutuzumab, idelalisib + rytuksymab, HDMP + rytuksymab, RCD (rytuksymab, cyklofosamid, deksametazon).</p> <p><u>Brak del(17p)/mutTP53, zmutowany status IGVH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bez chorób współistniejących: FCR/CCR (kladrybina, cyklofosamid, rytuksymab), BR (>65 r.ż lub infekcje w wywiadzie); • z chorobami współistniejącymi: VenO (wenetoklaks, obinutuzumab), ChIO (chlorambucyl, obinutuzumab), ibrutynib, akalabrutynib. <p><u>Brak del(17p)/mutTP53, niezmutowany status IGVH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bez chorób współistniejących: ibrutynib, akalabrutynib, FCR/CCR, BR (>65 r.ż lub infekcje w wywiadzie); • z chorobami współistniejącymi: VenO, ibrutynib, akalabrutynib, ChIO. <p><u>Choroba oporna/nawrotowa (2. i kolejne linie leczenia):</u></p> <p><u>Obecność del(17p)/mutTP53:</u> ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab, wenetoklaks, idelalisib + rytuksymab, allo-HSCT (do rozważenia u pacjentów w dobrym stanie ogólnym).</p> <p><u>Nawrót po >36 mies. po rozpoczęciu terapii 1. linii:</u> powtórzenie immunochemioterapii stosowanej w 1. linii leczenia, ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab, idelalisib + rytuksymab.</p> <p><u>Nawrót po ≤36 mies. po rozpoczęciu terapii 1. linii:</u> ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab, wenetoklaks, idelalis b + rytuksymab.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia wait & watch) [I, A].</p> <p>Wybór schematu leczenia zależy od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stanu wydolności fizycznej pacjenta; • czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki a kilujące i analogi puryn (delecja 17p/mutacja TP53); • czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów IGVH). <p>Podział pacjentów ze względu na stan zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fit – chorzy względnie młodzi, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących, u których można zastosować schematy zawierające analogi puryn w pełnych dawkach; • unfit – osoby, u których immunochemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek; • frail – pacjenci, których stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek immunochemioterapii. <p>Zaliczenie chorego do grupy fit opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, ang. German CLL Study Group) to: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak znamienych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (ang. Cumulative Index Rating Scale) powyżej 6.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <p>Zalecaną opcją są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: ibrutynib (w monoterapii) i idelalizyb z rytuksymabem (w 1. linii leczenia może być zastosowany, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia) (IIA).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Do innych opcji terapeutycznych należą (IVC): alemtuzumab w połączeniu z metylprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów (metylprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem.</p> <p>Brak mutacji TP53 / delecji 17p</p> <p>Pacjenci fit: zaleca się immunochemioterapię według schematu FCR (IA) lub CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) (IIB); u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej immunochemioterapii w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) (IB).</p> <p>Pacjenci unfit: zaleca się immunochemioterapię w postaci chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, rytuksymab) (IA) oraz ibrutynib (IC).</p> <p>Leczenie choroby odpornej/nawrotowej:</p> <p>Wybór schematu leczenia u chorych ze wznową zależy przede wszystkim od obecności del17p/mutacji TP53 oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie 1. linii. Istotne znaczenie mają również stan wydolności fizycznej i choroby współistniejące.</p> <p>Mutacja TP53 / delecja 17p:</p> <p>Zalecaną opcją (niezależnie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) są inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab) (IIA).</p> <p>Można zastosować antagonistę BCL2 — wenetoklaks (IIB).</p> <p>Po co najmniej jednej linii leczenia można zastosować wenetoklaks z rytuksymabem.</p> <p>Inne opcje terapeutyczne obejmują: alemtuzumab, duże dawki kortykosteroidów i/lub rytuksymab (IVC).</p> <p>Brak delecji 17p/mutacji TP53</p> <p>Można powtórzyć schemat stosowany w 1. linii, jeśli czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 24–36 miesięcy (IIB). Jeśli czas trwania odpowiedzi był krótszy lub wystąpiła oporność na immunochemioterapię (brak odpowiedzi lub wznowa po okresie krótszym niż 6 miesięcy), należy podać niestosowane wcześniej schematy (IIB).</p> <p>U osób, u których nie można zastosować mielosupresyjnej chemioterapii, można rozważyć: podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach (HDMP, high-dose methylprednisolone) i/lub rytuksymab lub schemat RCD (cyklofosfamid, rytuksymab, deksametazon), zalecany zwłaszcza u pacjentów z cytopeniami autoimmunizacyjnymi (IVC).</p> <p>Można zastosować inhibitory BCR.</p> <p>Poziom dowodów naukowych</p> <p>1 - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</p> <p>2 - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</p> <p>3 - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</p> <p>4 - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>C - wskazania określone indywidualnie</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Standardowe leczenie pacjentów z wczesną bezobjawową chorobą to strategia „obserwuj i czekaj” (ang. watch & wait) [I, A].</p> <p>Decyzję o rodzaju leczenia pierwszego rzutu podejmuje się na podstawie statusu mutacji TP53 lub delecji 17p, statusu mutacjiIGHV, wieku, chorób współistniejących i aktualnie przyjmowanych leków [II, A].</p> <p>Niezmutowany status IGHV i brak mutacji TP53 lub delecji 17p (jeśli występowała podobna skuteczność, panel ekspertów zaleca terapie ograniczone w czasie):</p> <p>a. pacjenci w grupie fit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutyn b [I, A] (dane dotyczące innych BCR dla zdrowych pacjentów są nadal w toku) • chemioimmunoterapia (jako leczenie alternatywne, tylko jeśli istnieją powody przeciw leczeniu terapiami celowanymi lub inne opcje są niedostępne) [I, A] • wenetoklaks + obinutuzumab mogą być alternatywą dla inh bitorów BCR, ale dane dotyczące pacjentów fit nadal nie są dostępne [III, A] <p>b. pacjenci w grupie unfit (z chorobami współistniejącymi, upośledzeniem funkcji nerek lub w podeszłym wieku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks z obinutuzumabem [I, A] • brutyn b lub akalabrutynib [I, A] • chlorambucyl + obinutuzumab. <p>Zmutowany status IGHV i brak mutacji TP53 lub delecji 17p (jeśli występowała podobna skuteczność, panel ekspertów zaleca terapie ograniczone w czasie):</p> <p>a. pacjenci w grupie fit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia: FCR lub BR

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • brutyn b [I, A] • wenetoklaks + obinutuzumab mogą być alternatywą dla inh bitorów BCR, ale dane dotyczące pacjentów fit nadal nie są dostępne [III, A] <p>b. pacjenci w grupie unfit (z chorobami współistniejącymi, upośledzeniem funkcji nerek lub w podeszłym wieku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks z obinutuzumabem [I, A] • brutyn b lub akalabrutynib [I, A] • chlorambucyl + obinutuzumab. <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brutyn b lub akalabrutynib [III, A] • wenetoklaks + obinutuzumab [III, A] • wenetoklaks [III, A] • idelalizyb z rytuksymabem [III, A] <p><u>Wczesny nawrót:</u> zmiana leczenia na wenetoklaks + rytuksymab lub ibrutynib lub akalabrutynib lub inny BTKi, jeśli jest zatwierdzony i dostępny [I, A].</p> <p><u>Późny nawrót i brak del(17p)/mutTP53:</u> brutyn b lub wenetoklaks + rytuksymab lub powtórna terapia pierwszej linii [IIIB].</p> <p>Cytopenia autoimmunologiczna powinna być leczona kortykosteroidami. U pacjentów nie odpowiadających na kortykosteroidy, leczenie powinno być oparte o przeciwciała anti-CD20, do rozważenia terapia inhibitorami BCR [IV, A].</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.</i></p> <p><i>E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p>

Skróty: BCL2 – białka antyapoptotyczne; BCR – receptor limfocytu B; BR – bendamustyna + rytuksymab; BSH – British Society for Haematology; BTK – kinaza tyrozynowa Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase); CCR – schemat kładrybina, cyklofosamid, rytuksymab; ChIO – chlorambucyl + obinutuzumab; CIRIS – Cumulative Index Rating Scale; CIT – chemoimmunoterapia; CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia); ESMO – European Society for Medical Oncology; FCR – schemat fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab; GCLLSG – German CLL Study Group; HDMP – wysokie dawki metyloprednizolonu (ang. high-dose methylprednisolone); kat. – kategoria; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NCI – National Cancer Institute; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBL – przewlekła białaczka limfocytowa; PTHIT/PALG-CLL – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; r.ż. – rok życia; SLL – chłoniak z małych limfocytów B (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma); RCD – schemat cyklofosamid, rytuksymab, deksametazon; VenO – wenetoklaks + obinutuzumab

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjenckiej. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Obserwacja ibrutynib akalabrutynib FCR</i>	<i>wenetoklaks z obinutuzumabem* ibrutynib lub akalabrutynib* obinutuzumab + chlorambucyl* wenetoklaks z rytuksymabem*</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii
	wenetoklaks/obinutuzumab chlorambucyl/obinutuzumab	wenetoklaks*
Technologia najtańsza	Obserwacja	-
Technologia najskuteczniejsza	Akalabrutynib wenetoklaks/obinutuzumab	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<p><i>Inhibitory BTK w pierwszej linii są dostępne tylko dla pacjentów z mutacją TP53 lub delecją 17p. Leczenie ma charakter ciągły i wiąże się z ryzykiem powikłań, w tym powikłań kardiologicznych, co ma duże znaczenie w omawianej populacji chorych.</i></p> <p><i>Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego wenetoklaks z obinutuzambem jest leczeniem tylko dla chorych „unfit” i nie ma możliwości zaproponowania tej terapii w całej populacji, co byłoby zaletą ze względu na możliwość zastosowania niezależnie od statusu genetycznego i jest to leczenie ograniczone w czasie. Problemem pozostaje potrzeba hospitalizacji części pacjentów w pierwszym okresie leczenia.</i></p>	<p>- nietolerancja obinutuzumabu</p> <p>- nietolerancja BTKi</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p><i>Zanubrutynib w terapii pierwszej linii umożliwia leczenie ambulatoryjne chorych ze wskazaniami do leczenia, niezależnie od statusu genetycznego. Leczenie charakteryzuje się najmniejszą toksycnością, w porównaniu do innych inhibitorów BTK, zwłaszcza kardiologiczną.</i></p> <p><i>Leczenie jest wysoce skuteczne zarówno w terapii pierwszej linii, jak i chorobie opornej nawrotowej (wydłużenie przeżycia wolnego od progresji).</i></p>	-
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Cena leku	-
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją ocenianej technologii?	Stosowanie tej technologii bez wskazań do leczenia	-
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z chorobami współistniejącymi, zwłaszcza kardiologicznymi	Pacjenci z czynnikami wysokiego ryzyka biologicznego oraz obciążeni schorzeniami towarzyszącymi.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z progresją na innych inhibitorach BTK oraz nietolerancją leczenia	-
Inne uwagi	-	-

FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab

* Puła B i wsp.: IGHV mutational status and the choice of first-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Hematology in Clinical Practice* 2022, vol. 13, no. 1, 7–14; DOI: 10.5603/HCP.2022.0003.Hus I i wsp.: Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Acta Haematologica Polonica* 2021 Number 5, Volume 52, pages 455–482; DOI: 10.5603/AHP.a2021.0087

NCCN Guidelines Version 2.2023, Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 49), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- bezpłatnie w ramach programu lekowego B.79:
 - akalabrutynib (AKA),
 - ibrutynib (IBR),
 - obinutuzumab (OBI),
 - wenetoklaks (VEN);
- bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii:
 - 1035.0, Rituximabum:
 - rytuksymab (RTX),
 - 1099.0, Chlorambucilum:
 - chlorambucyl (CLB),
 - 1115.0, Bendamustyna:
 - bendamustyna (BEND).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>[redacted]</p> <p><u>Komparatory główne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib, • akalabrutynib, • wenetoklaks z obinutuzumabem, • bendamustyna z rytuksymabem. <p><u>Komparator dodatkowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl z rytuksymabem. <p>[redacted]</p> <p><u>Komparatory główne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib, • akalabrutynib, • wenetoklaks z rytuksymabem, • bendamustyna z rytuksymabem. <p><u>Komparator dodatkowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks w monoterapii. 	<p>[redacted]</p> <p>W oparciu o analizę wytycznych praktyki klinicznej oraz obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce jakie potencjalne komparatory wskazano: wenetoklaks z obinutuzumabem, akalabrutynib, brutyn b, bendamustyna z rytuksymabem, chlorambucyl z obinutuzumabem, chlorambucyl z rytuksymabem, chlorambucyl w monoterapii oraz cyklofosamid w monoterapii.</p> <p>Dodatkowo, przy wyborze komparatorów uwzględniono wyniki [redacted], które (...)</p> <p>[redacted]</p> <p>Na tej podstawie z grona technologii opcjonalnych wykluczono [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>W oparciu o analizę wytycznych praktyki klinicznej oraz obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce jakie potencjalne komparatory [redacted] PBL wskazano: akalabrutyn b, brutyn b, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, bendamustyna z rytuksymabem oraz wenetoklaks w monoterapii.</p> <p>Dodatkowo, przy wyborze komparatorów uwzględniono [redacted], które wykazało (...)</p> <p>[redacted]</p>	<p>Wybór komparatorów uznano za prawidłowy. Przy czym, w analizach wnioskodawcy pominięto schemat chlorambucyl z obinutuzumabem. Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatora należy uznać za zasadny.

Niemniej, jak wskazano w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, w analizie wnioskodawcy dotyczącej [redacted] pominięto porównanie wnioskowanej terapii ze schematem chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem oraz chlorambucylem i cyklofosfamidem w monoterapii.

Wskazano również na zasadność przedstawienia wyników dla porównania z lekiem Imbruvica (ibrutynib) stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem dla którego, procedowana jest obecnie ocena w AOTMiT w zbliżonym wskazaniu.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazał m.in., [redacted]

Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, iż schemat chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem jest finansowany w programie lekowym B.79 w populacji uprzednio nieleczonej oraz wymieniany w zaleceniach praktyki klinicznej powinien zostać uwzględniony jako komparator w analizach wnioskodawcy. Schemat chlorambucyl/obinutuzumab został również wskazany jako jedna z aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych przez ekspertów klinicznych, prof. Lidię Gil i prof. Jana Walewskiego w ramach przekazanych opinii.

Ponadto, z uwagi na fakt, iż wytyczne wskazują, na możliwość zastosowania cyklofosfamidu i chlorambucylu w monoterapii u wybranych pacjentów (np. w sytuacjach niedostępności terapii celowanych lub obecności przeciwwskazań), zasadnym wydaje się ich uwzględnienie jako komparatorów dodatkowych.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa) w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja			Charakterystyka populacji pacjentów uwzględniona w przeglądzie wnioskodawcy jest zgodna z populacją określoną przez kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	zanubrutyn b (produkt Brukinsa) w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Inna niż zdefiniowana	-
Komparator	Główne: <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (IBR), • akalabrutynib (AKA) • wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN+OBI), • bendamustyna z rytuksymabem (BEND+RTX) Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl z rytuksymabem (CLB+RTX) w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.	Inny niż zdefiniowane	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z: <ul style="list-style-type: none"> • przeżyciem całkowitym, • przeżyciem wolnym od progresji, • czasem do niepowodzenia leczenia, • odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania, • jakością życia, • bezpieczeństwem 	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję którymkolwiek z komparatorów (dopuszczano możliwość włączania dodatkowych kohort z badań randomizowanych, opisywanych jako badanie jednoramienne), • Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, • Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż przeglądy systematyczne opracowania wtórne (np. prace pogładowe, analizy zbiorcze, komentarze i wywiady) • Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu lub nieuwzględniające kluczowych badań dla zanubrutyn bu 	-
Inne	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.	-	-
[REDACTED]			
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interwencja	zanubrutyn b (produkt Brukinsa) w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Inna niż zdefiniowana	-
Komparator	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutynib (IBR), • akalabrutynib (AKA), • wenetoklaks z rytuksymabem (VEN+RTX)*, • bendamustyna z rytuksymabem (BEND+RTX), <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks (VEN) <p>w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dowodami naukowymi.</p>	Inny niż zdefiniowane	-
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżyciem całkowitym, • przeżyciem wolnym od progresji, • czasem do niepowodzenia leczenia, • odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania, • jakością życia, • bezpieczeństwem. 	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z którymkolwiek z komparatorów (dopuszczano możliwość włączania badań jednoramiennym u pacjentów z nietolerancją inhibitorów BTK), • Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej • Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż przeglądy systematyczne opracowania wtórne (np. prace pogładowe, analizy zbiorcze, komentarze i wywiady), • Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu lub nieuwzględniające kluczowych badań dla ZAN, 	-
Inne	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.	-	-

* w AKL wnioskodawcy błędnie wskazano w kryteriach włączenia i wykluczenia do AKL komparator [redacted] jako wenetoklaks + obinutuzumab, zamiast wenetoklas+rytuksymab (tabela 3, str. 22-23 AKL wnioskodawcy), niemniej wyniki prezentowane są dla skojarzenia VEN+RTX

Skróty: AKA – akalbrutytyb, BEND+RTX – bendamustyna z rytuksymabem, BTKi – Inhibitor kinazy Brutona (ang. *Bruton kinase inhibitor*), ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CLB+RTX – chlorambucyl z rytuksymabem, CIRS – *Cumulative Illness Rating Scale*, CRCl – klirens kreatyniny (ang. *creatinine clearance*), ECOG – skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, FCR – schemat fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, IBR – brutyn b, PBL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*), VEN – wenetoklaks, VEN+OBI wenetoklaks + obinutuzumab, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), ZAN – zanubrutynib

Z uwagi na fakt, iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania wenetoklaksu w monoterapii umożliwiającym bezpośrednie lub pośrednie porównanie z zanubrutynibem, wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych celem odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania wenetoklaksu w monoterapii. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia (schemat PICO) zdefiniowane dla dodatkowego przeglądu systematycznego zawiera AKL wnioskodawcy na str. 21.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania medycznych baz danych: Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz The Cochrane Database of Systematic Reviews.

Celem odnalezienia raportów oceny technologii medycznych przeszukano systemy baz danych, takie jak: European Hematology Association, American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology oraz American Society of Hematology. Ponadto w procesie wyszukiwania wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

W przypadku wyszukiwania dla komparatora ograniczono się do baz informacji medycznej MEDLINE, Embase, CENTRAL i rejestrów badań klinicznych.

Wnioskodawca przeszukał również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwanie przeprowadzono 20 lutego 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków. W przypadku niezgodności, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz wskazania. Przeszukanie zostało przeprowadzone dnia 16.05.2023 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Porównanie bezpośrednie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono:

- [redacted]: badanie SEQUOIA (11 publikacji) – randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w porównaniu z BEND+RTX w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR,
- [redacted]: badanie ALPINE (14 publikacji) – randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN względem IBR w populacji pacjentów opornych/nawrotowych.

Ze względu na brak wyników porównania pośredniego dla porównania ZAN vs VEN w monoterapii w [REDACTED], w ramach AKL wnioskodawcy poglądowo przedstawiono jakościowe zestawienie wyników raportowanych w poniższych badaniach:

- badanie BGB-31111-215 (10 publikacji) – jednoramienne, nierandomizowane badanie oceniające skuteczność ZAN w populacji pacjentów nietolerujących inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib),
- badanie Jones 2018 (2 publikacje) – nierandomizowane badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność wenetoklaksu w monoterapii u pacjentów opornych/nawrotowych.

Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej ani przeglądów systematycznych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ZAN i BEND+RTX w populacji pacjentów [REDACTED] (badanie SEQUOIA) oraz ZAN z ibrutynibem w populacji pacjentów [REDACTED] (badanie ALPINE).

Charakterystyka pozostałych badań [REDACTED] znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 40-43, 125-129 oraz 144-149.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]			
SEQUOIA (publikacja główna: Tam 2022, NCT03336333, pozostałe publikacje: Brown 2020, CSR 2022, EMA 2022, Ghia 2022, Greil 2022, Kahl 2022, Munir 2022, Tam 2019, Tam 2021, Tam 2021a)	<u>Typ badania:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie kliniczne z randomizacją fazy III <u>Typ randomizacji:</u> sekwencyjna, permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na wiek stopień zaawansowania klinicznego w skali Binet, status mutacyjny IGHV oraz region geograficzny. <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Kohorta 1:</u> pacjenci bez del17p:	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • brak kwalifikacji się do leczenia FCR, definiowany jako wiek ≥ 65 lat lub ≥ 18 lat z chorobami współistniejącymi z obecnością co najmniej jednego dodatkowego czynnika spośród: CIRS>6, klirens kreatyniny <70 mL/min, ciężka infekcja (wymagająca hospitalizacji i/lub dożylniej antybiotykoterapii) lub nawracające infekcje (≥ 3 infekcje wymagające co najmniej doustnej antybiotykoterapii) w ciągu ostatnich 2 lat; 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC, <i>independent review committee</i>); <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS w ocenie badacza, • odpowiedź na leczenie (ORR)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> BeiGene</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>Interwencja:</u> zanubrutynib (ZAN) w dawce 160 mg doustnie 2 razy na dobę (dawkowanie jednakowe we wszystkich ramionach) <u>Komparator:</u> bendamustyna+ rytuksymab (BEND+RTX) w dawce 90 mg/m² p.c., dożylnie, w dniach 1–2 każdego cyklu oraz rytuksymabu w dawce 375 mg/m² p.c. dzień przed lub w dniu rozpoczęcia pierwszego cyklu oraz 500 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego kolejnego cyklu. <p><u>Kohorta 2:</u> pacjenci z del17p:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN <p><u>Kohorta 3*:</u> pacjenci z del17p i/lub mutacją genu TP53</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN + wenetoklaks (ZAN + VEN) <p>Leczenie ZAN kontynuowano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, natomiast BEZN+RTX kontynuowano łącznie przez 6 cykli.</p> <p>W przypadku potwierdzonej centralnie progresji u pacjentów z grupy BEND+RTX (ocena progresji przez niezależną komisję oraz spełnienie wymagań dla oceny bezpieczeństwa i parametrów laboratoryjnych), protokół badania dopuszczał zmianę leczenia na leczenie ZAN (cross-over).</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji (data odcięcia: 7 maja 2021 r.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta 1: 26,2 mies. Kohorta 2: 30,5 mies. <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analizę skuteczności w kohorcie 1 prowadzono w populacji ITT, która obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast w kohorcie 2 w populacji PP (<i>per protocol analysis set</i>); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (dotyczy wszystkich kohort) 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzone rozpoznanie anty-CD20-pozytywnej PBL/SLL w oparciu o kryteria iwCLL; co najmniej jedna zmiana mierzalna w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego; obecność co najmniej jednego wskazania do leczenia PBL wg iwCLL; stan sprawności ogólnej wg ECOG ≤2; odpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek i układu krwiotwórczego; spodziewane przeżycie ≥6 mies.; stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w określonym protokołem czasie trwania przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uprzednie leczenie systemowe PBL/SLL (inne niż jeden przerwany schemat leczenia, trwający krócej niż 2 tyg. na >4 tyg. przed randomizacją); konieczność ciągłego leczenia kortykosteroidami; białaczka prolimfocytowa lub transformacja Richtera w wywiadzie lub podejrzewana; klinicznie istotna choroba układu krążenia; nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat; ciężkie skazy krwotoczne w wywiadzie udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; ciężka lub wyniszczająca choroba płuc; zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez białaczkę/chłoniaka; ciąża lub karmienie piersią; <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Kohorta 1 (N=479):</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN: 241 pacjentów BEND+RTX: 238 pacjentów <p>Kohorta 2: 111 pacjentów</p> <p><u>Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie**</u></p> <p>Kohorta 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN: 34 pacjentów BEND+RTX: 39 pacjentów <p>Kohorta 2: 18 pacjentów</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 70 lat (dotyczy obydwu kohort) <p><u>Odsetek mężczyzn:</u> 61-71%;</p> <p><u>Odsetek pacjentów z PBL:</u> 90-92%;</p> <p><u>Odsetek pacjentów ze statusem ECOG 0-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 87-94%; 	<ul style="list-style-type: none"> czas trwania odpowiedzi (DoR) przeżycie całkowite (OS) jakość życia bezpieczeństwo
<p>ALPINE (publikacja główna: Hillmen)</p>	<p><u>Typ badania:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, niezaślepiene</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR w ocenie badacza

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>2022, Brown 2022, NCT03734016, pozostałe publikacje: Brown 2022a, Brown 2022b, Hillmen 2022, Hillmen 2022a, Hillmen 2022b, Hillmen 2021, Hillmen 2021a, Hillmen 2020, CSR 2021, CSR 2022, CSR 2022a, EMA 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BeiGene</p>	<p>badanie kliniczne z randomizacją fazy III</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> metoda permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na wiek, region geograficzny, status oporności na poprzednią linię leczenia i obecność del17p.</p> <p><u>Hipoteza:</u> non-inferiority (a w przypadku potwierdzenia hipotezy testowano superiority)</p> <p><u>Grupa 1:</u> ZAN w dawce 160 mg, 2 razy na dobę</p> <p><u>Grupa 2:</u> IBR w dawce 420 mg, 1 raz na dobę</p> <p>Leczenie kontynuowano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, która obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (dotyczy wszystkich kohort) <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dla daty odcięcia danych: 31.12.2020 r. – 15,3 mies., dla daty odcięcia danych: 01.12. 2021 r. – ok. 24 mies. dla daty odcięcia danych: 08.08.2022 r. – 29,6 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzone rozpoznanie PBL/SLL zgodnie z kryteriami iwCLL 2008; obecność co najmniej jednego wskazania do leczenia PBL wg iwCLL; nawrót lub oporność na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia PBL/SLL; choroba mierzalna w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego; stan sprawności ogólnej wg ECOG ≤ 2; spodziewane przeżycie ≥ 6 mies.; odpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek i układu krwiotwórczego; stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w określonym protokołem czasie trwania przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> białaczka prolimfocytowa lub transformacja Richtera w wywiadzie lub obecnie podejrzewana; klinicznie istotna choroba krążenia, nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat; ciężkie skazy krwotoczne w wywiadzie; udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; ciężka lub wyniszczająca choroba płuc; niezdolność do polykania kapsulek lub choroba znacząco wpływająca na funkcjonowanie przewodu pokarmowego; zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez białaczkę/chłoniaka; poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tyg. od podania pierwszej dawki badanego leku; wcześniejsza terapia inhibitorem BTK; ostatnia dawka terapii przeciwbiałaczkowej w ciągu ≤ 14 dni przed randomizacją; wcześniejsza sterydoterapia (sterydoterapia w dawce ≤ 10 mg/dzień musi zostać zakończona na dzień przed randomizacją, ≥ 10 mg/dzień – na 4 tyg. przed randomizacją); ciąża lub karmienie piersią; leczenie warfaryną lub innymi antagonistami witaminy K; konieczność ciągłego leczenia silnym inhibitorem lub induktorem CYP3A; <p><u>Liczba pacjentów (N=652):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN: 327 pacjentów IBR: 325 pacjentów <p><u>Odsetek mężczyzn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN: 65 % IBR: 71% <p><u>Odsetek pacjentów z PBL^Δ:</u> 95,1-96%;</p>	<ul style="list-style-type: none"> ORR w ocenie niezależnej komisji <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS, DoR, czas do niepowodzenia terapii (TTF), jakość życia, częstość migotania/trzepotania przedsionków bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Mediana wieku pacjentów (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN: 67 (35–90) IBR: 68 (35–89) <p>Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN: 1 linia IBR: 1 linia <p>W ramach wcześniejszych terapii stosowano przede wszystkim chemioimmunoterapię (76–80%).</p> <p>Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie***</p> <ul style="list-style-type: none"> ZAN: 23 pacjentów IBR: 50 pacjentów 	

* z uwagi na przedmiot wniosku tj. zastosowanie zanubrutynibu w monoterapii w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono wyników dla kohorty 3

** dane z publikacji Tam 2022

***dane z publikacji Hillmen 2022

^dane z CSR 2021

Skróty: ANC – bezwzględna liczba neutrocytów (ang. *absolute neutrophil count*), BEND+RTX – schemat bednamustyna, rytuksymab, BTKi – Inhibitor kinazy Brutona (ang. *Bruton kinase inhibitor*), CIRS – ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*), DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*), ECOG – skala sprawności ECOG, skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*, FCR – schemat fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, IBR – ibrutynib, IRC – niezależna komisja oceniająca (ang. *independent review committee*), iwCLL – kryteria odpowiedzi na leczenie wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*, ITT – populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *intention-to-treat*), ORR – odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall response*), PBL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*), p.c. – powierzchnia ciała, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), SLL – chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*), TTF – czas do niepowodzenia terapii (ang. *time to treatment failure*), ZAN - zanubrutynib

W poniższych tabelach zaprezentowano kryteria oceny odpowiedzi na leczenie zdefiniowane przez *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL), opis kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L służących do oceny jakości życia w badaniach oraz charakterystykę kwestionariusza wykorzystanego w ocenie obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (CIRS).

Tabela 13. Kategorie odpowiedzi na leczenie według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) (źródło: Hallek 2018)

Odpowiedź na leczenie	Rodzaj odpowiedzi na leczenie
Całkowita odpowiedź (CR, ang. complete response)	<p>Spełnienie wszystkich kryteriów po co najmniej 2 miesiącach od zakończenia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba limfocytów we krwi obwodowej $<4 \times 10^9 /l$ brak istotnej limfadenopatii (np. węzłów chłonnych >15 mm) w badaniu palpacyjnym lub TK brak hepatomegalii lub splenomegalii w badaniu palpacyjnym lub TK brak objawów podmiotowych (objawów B) liczba neutrofilów $>1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $> 100 \times 10^9 /l$, bez konieczności podania czynników wzrostu oraz stężenie hemoglobiny $> 11,0$ g/dl bez konieczności przetoczenia krwi lub podania erytropoetyny biopsja szpiku potwierdzająca prawidłową ilość i rodzaj komórek krwiotwórczych, z $<30\%$ odsetkiem dojrzewających limfocytów oraz brak grudek limfatycznych.
Częściowa odpowiedź (PR, ang. partial response)	<p>Spełnienie przynajmniej 1 kryterium przez okres co najmniej 2 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja liczby limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia redukcja limfadenopatii w badaniu palpacyjnym lub TK, zdefiniowana jako: (I) $\geq 50\%$ zmniejszenie łącznego rozmiaru nie więcej niż 6 węzłów chłonnych lub średnicy największego węzła (lub węzłów) chłonnego przed rozpoczęciem leczenia oraz (II) brak powiększenia jakiegokolwiek węzła chłonnego i brak nowych powiększonych węzłów chłonnych (powiększenie małych węzłów chłonnych [<2 cm] o $<25\%$ jest uznawane za nieznaczące) zmniejszenie powiększenia śledziony lub wątroby o $\geq 50\%$ w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia w badaniu palpacyjnym lub TK oraz spełnienie przynajmniej 1 z kryteriów: liczba neutrofilów $>1,5 \times 10^9 /l$ lub płytek krwi $>100 \times 10^9 /l$, bez konieczności podania czynników wzrostu, stężenie hemoglobiny $>11,0$ g/dl (lub zwiększenie o 50% w porównaniu do wartości wyjściowej), bez konieczności przetoczenia krwi lub podania erytropoetyny
Stabilna choroba (SD, ang. stable disease)	<ul style="list-style-type: none"> brak spełnienia kryteriów całkowitej lub częściowej odpowiedzi, lub progresji choroby

Odpowiedź na leczenie	Rodzaj odpowiedzi na leczenie
Progresja choroby (PD, ang. progressive disease)	<p>Spełnienie przynajmniej 1 kryterium w trakcie lub po zakończeniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie limfadenopatii zwiększenie rozrostu śledzony lub wątroby o $\geq 50\%$ lub wystąpienie de novo splenomegalii lub hepatomegalii zwiększenie liczby limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$, z liczbą limfocytów typu B wynoszącą $\geq 5000/\mu\text{l}$ przekształcenie białaczki w nowotwór bardziej agresywny (np. zespół Richtera), w razie możliwości potwierdzone biopsją węzłów chłonnych wystąpienie cytopenii związanej z CLL po zakończeniu leczenia, zdefiniowanej jako: zmniejszenie stężenia hemoglobiny o >2 g/dl lub do <10 g/dl lub zmniejszenie liczby płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ (o $>50\%$) odnotowane co najmniej 3 miesiące po zakończeniu terapii, w przypadku naciekania komórek nowotworowych potwierdzonego w wyniku biopsji szpiku kostnego (wystąpienie cytopenii w trakcie leczenia nie jest uznane za progresję choroby, ale za działanie niepożądane stosowanych leków)

Skróty: CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*), CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*), SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*), TK – tomografia komputerowa

Tabela 14. Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia

Kwestionariusz	Opis	Kierunek zmian
EORTC-QLQ-C30	<p>Celem kwestionariusza jest pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia pacjentów. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalają ocenić jakość życia pacjentów pod względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej).</p> <p>W większości pytań (pytania 1–28) stosuje się 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których stosuje się skale 7-stopniowe (punkty od 1 do 7).</p>	<p>Zakres skali: 0-100 pkt., gdzie wyższa wartość oznacza większe nasilenie badanej cechy</p> <p>Istotna klinicznie zmiana to poprawa o ≥ 10 punktów.</p>
EQ-5D-5L	<p>EQ-5D jest kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykłe, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ-5D-5L za pomocą 5-stopniowej skali „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie problemy” (poziom 2), „umiarkowane problemy” (poziom 3), „poważne problemy” (poziom 4) i „ekstremalne problemy” (poziom 5). EQ VAS to skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia</p>	<p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p>
CIRS (ang. Cumulative Illness Rating Scale)	<p>Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi. Obecnie najbardziej rozpowszechniona jest skala CIRS (cumulative illness rating scale), z użyciem której ciężkość chorób współistniejących dotyczących poszczególnych układów i narządów ocenia się w skali od 0 do 4. Ocenie podlegają kolejno serce, ciśnienie tętnicze, układ naczyniowy, układ oddechowy, uszy/nos/gardło, górna część przewodu pokarmowego, dolna część przewodu pokarmowego, wątroba, nerki, układ moczowo-płciowy, układ mięśniowo-szkieletowy, układ narządów dokrewnych/metabolizm, układ nerwowy oraz zaburzenia psychiczne.</p>	<p>Zero punktów oznacza brak jakiegokolwiek dysfunkcji, natomiast 4 punkty przynajmniej w przypadku upośledzenia funkcji bardzo ciężkiego stopnia, wymagającego natychmiastowego leczenia.</p>

Źródło: AWA Jemperi 2022, AWA Sarclisa 2022, www.hematoonkologia.pl (<https://hematoonkologia.pl/kalkulator-hematologa/cirs>)

Skróty: CIRS – ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. Cumulative Illness Rating Scale), EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0*)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do analizy za pomocą odpowiednich skal. Badania SEQUOIA i ALPINE oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (RoB2) służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Wnioskodawca ocenił, że ryzyko popełnienia błędu systematycznego w powyższych badaniach jest umiarkowane z uwagi na zastrzeżenia związane z metodyką badań – brak zaślepienia pacjentów i badaczy. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Szczegółowa ocena znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 130-135.

Wyniki przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration (RoB2) – badanie SEQUOIA oraz ALPINE

Domena	SEQUOIA	ALPINE
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

Ocenę wiarygodności pierwotnych badań nierandomizowanych zawiera AKL wnioskodawcy na str. 136-137, natomiast ocena wiarygodności [redacted] znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 150-173.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził ocenę [redacted] za pomocą narzędzia AMSTAR 2. W ocenie wnioskodawcy badanie to charakteryzuje się krytycznie niską wiarygodnością m.in. ze względu na fakt, że nie zawarto w nim wyraźnego stwierdzenia, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączonych do przeglądu badań, jak również nie użyto odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Szczegółową ocenę badania [redacted] zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 136-137.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 10):

- *Główne badania kliniczne dla ZAN (SEQUOIA, ALPINE) zostały przeprowadzone w populacji nieco szerszej niż wnioskowana, gdyż kryteria kwalifikacji umożliwiały również uczestnictwo chorych na SLL³. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż większość włączonych badanych stanowili pacjenci z PBL, a obie choroby nie różnią się pod względem przebiegu klinicznego i sposobu postępowania.*

Komentarz analityków Agencji

Zarówno w badaniu ALPINE, jak i SEQUOIA brak jest danych dotyczących wyłącznie wnioskowanej populacji tj. pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Należy jednak zaznaczyć, że zarówno w badaniu ALPINE, jak i w badaniu SEQUOIA pacjenci z PBL stanowili większość populacji (co najmniej 90%).

- *Główne badania kliniczne dla ZAN (SEQUOIA, ALPINE) były prowadzone metodą otwartej próby, przy czym zastosowanie zaślepienia w obydwu badaniach nie było możliwe, ze względu na odmienne schematy dawkowania i podawania leków (SEQUOIA) oraz różnice w zakresie modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności (ALPINE). Ponadto ze względu na zastosowanie oceny progresji i odpowiedzi na leczenie przez zaślepioną, niezależną komisję, brak zaślepienia prawdopodobnie nie miał znaczącego wpływu na uzyskane wyniki skuteczności.*
- *Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla ZAN mają status badań niezakończonych (SEQUOIA, ALPINE, BGB-3111-215), a ze względu na stosunkowo dobre rokowanie (I linia leczenia) oraz krótki okres obserwacji, dane dla przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe, dlatego wnioskowanie o wpływie terapii na przeżycie całkowite na obecnym etapie obarczone jest dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym analizę OS jest możliwość leczenia ZAN u pacjentów z potwierdzoną progresją po BEND+RTX w badaniu SEQUOIA.*

Komentarz analityków Agencji

[redacted] uwagi na niedojrzałość danych nie osiągnięto mediany OS zarówno dla ZAN, jak i BEND+RTX (badanie SEQUOIA), dlatego brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności terapii w zakresie przeżycia.

- *W przypadku pacjentów [redacted] ze stwierdzoną obecnością del17p w badaniu SEQUOIA nie zastosowano ramienia kontrolnego, z uwagi na fakt, iż u tych pacjentów chemioimmunoterapia jest przeciwwskazana. Nie stanowi to jednak istotnego*

³ SLL – chłoniak z małych limfocytów B (ang. small lymphocytic lymphoma)

ograniczenia, ze względu na fakt, iż wyniki uzyskane w populacji bez i z del17p były bardzo zbliżone, a liczebność próby pacjentów z del17p bardzo duża ($n = 111$) w porównaniu z wcześniejszymi badaniami dla innych terapii celowanych w terapii uprzednio nieleczonej PBL.

- Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w głównych badaniach dla ZAN były zastępcze punkty końcowe (PFS, ORR). Niemniej jednak należy zauważyć, iż są to standardowe punkty końcowe dla oceny skuteczności terapii w PBL wg wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych w PBL, jak i EMA akceptuje wybór tych punktów końcowych w przypadku wskazań hematologicznych. Wybór OS jako I-rzędowego punktu końcowego byłby zasadniczo niemożliwy ze względów etycznych, związanych z koniecznością rekrutacji bardzo dużej próby do badania i jego czasem trwania, by wykazać istotne statystycznie różnice, a także brakiem możliwości stosowania kolejnych linii leczenia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- [redacted] Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZAN z ww. komparatorami.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- Przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał, że w badaniach rejestracyjnych ZAN porównywano z opcjami terapeutycznymi stanowiącymi komparatory w warunkach polskich tj. z BEND+RTX [redacted] oraz z IBR [redacted].
- Wnioskowanie nt. względnej skuteczności ZAN w porównaniu do VEN w populacji nietolerującej IBR jest niemożliwe, ze względu na niezgodność charakterystyk populacji oraz rozbieżności w raportowaniu punktów końcowych.
- W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań nt. efektywności rzeczywistej ZAN oraz opublikowanych przeglądów systematycznych w zakresie zgodnym z niniejszą analizą kliniczną.
- W czasie ekstrakcji napotymano na nieznaczące rozbieżności w odniesieniu do raportowanych danych pomiędzy różnymi źródłami. W przypadku braku możliwości wyjaśnienia przyczyn rozbieżności pomiędzy publikacją główną a raportami – prezentowano obie wartości.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZAN z IBR, AKA, VEN+OBI, CLB+RTX [redacted] przewlekłej białaczki limfocytowej oraz porównujących ZAN z VEN+RTX, BEND+RTX, VEN w [redacted] leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

[redacted] Nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ZAN z VEN w populacji [redacted]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego do leczenia ZAN w [REDACTED]. Nie wyszczególniono terapii uprzednich linii. Przy czym w badaniu ALPINE (ZAN vs IBR, populacja oporna/nawrotowa), w ramach wcześniejszych terapii stosowano przede wszystkim chemioimmunoterapię (76–80%), w tym przeciwciała anty-CD20 (83–84%), leki alkilujące (79–84%), analogi puryn (52–54%) i bendamustynę (26–29%). Pojedynczy pacjenci byli w przeszłości leczeni inhibitorami PI3K lub SYK (3–6%), lub antagonistami BCL2 (2%).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono:

- dla populacji pacjentów [REDACTED]:
 - wyniki porównania bezpośredniego zanubrutynibu (ZAN) z bendamustyną i rytuksymabem (BEND+RTX) (badanie SEQUOIA);
[REDACTED]
 - [REDACTED];
- dla populacji pacjentów [REDACTED]:
 - wyniki porównania bezpośredniego ZAN z IBR (badanie ALPINE);
[REDACTED]
 - [REDACTED]
 - jakościowe zestawienie danych dla porównania ZAN z VEN (badania BGB-3111-305 i Jones 2018).

W ramach niniejszej analizy zaprezentowano dane dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja pacjentów

Porównanie bezpośrednie: ZAN vs BEND + RTX (na podstawie badania SEQUOIA)

- Przeżycie całkowite (OS)

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentów bez del17p. Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Ponadto 3-letnie odsetki przeżyć były zbliżone w obu ramionach badania ZAN vs BEND + RTX: 90,9% (95%CI: 86,3; 94,0) vs 89,5% (95%CI: 84,2; 93,1) – dane niezawarte w tabeli. Dane dla krótszych okresów obserwacji zawiera AKL wnioskodawcy na str. 54-55.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs BEND+RTX (badanie SEQUOIA) – przeżycie całkowite w populacji pacjentów bez del17p

Punkt końcowy	Data odcięcia danych / okres obserwacji (mediana)	ZAN		BEND + RTX		HR (95% CI) wartość p
		N	Mediana (mies.) (95%CI)	N	Mediana (mies.) (95%CI)	
OS	07.03.2022 r. /	241	NE (NE; NE)	238	NE (NE; NE)	0,93 (0,52; 1,67) p = b/d

Skróty: b/d – brak danych, BEND+RTX – schemat bendamustyna+ rytuksymab, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), ZAN – zanubrutynib

W populacji pacjentów z del17p mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a 3-letnie odsetki przeżyć wyniosły ok. 90%. Szczegółowe dane zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 55-56.

- Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji (mediana okresu obserwacji 26,2 mies.), w populacji pacjentów bez del17p nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu ZAN, a w ramieniu BEND + RTX wyniosła ona odpowiednio 39,2 mies. (95%CI: 33,7; no) w ocenie badacza oraz 33,7 mies. (95%CI: 28,1; no) w ocenie niezależnej komisji oceniającej⁴. Ponadto zastosowanie ZAN vs BEND + RTX było związane z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji o 67% (HR=0,33 (95%CI: 0,22; 0,48)) w ocenie badacza oraz o 58% (HR=0,42 (95%CI: 0,28; 0,63)) w ocenie niezależnej komisji oceniającej. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs BEND+RTX (badanie SEQUOIA) – przeżycie wolne od progresji w populacji pacjentów bez del17p w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej

Punkt końcowy	Data odcięcia danych / okres obserwacji (mediana)	ZAN		BEND + RTX		HR (95% CI) wartość p
		N	Mediana (mies.)	N	Mediana (mies.)	
Ocena badacza						
PFS	07.03.2022 r. /	241	NE (NE; NE)	238	39,2 (33,7; NE)	0,33 (0,22; 0,48) p = b/d
Ocena niezależnej komisji						
PFS	07.05.2021 r. / 26,2 mies.	241	NR (NE; NE)	238	33,7 (28,1; NE)	0,42 (0,28; 0,63) p<0,0001

Skróty: b/d – brak danych, BEND+RTX – schemat bendamustyna+ rytuksymab, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), ZAN – zanubrutynib

Odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od progresji dla porównania ZAN vs BEND + RTX wyniósł 83,6%⁵ vs 55,1% w ocenie badacza oraz 81,5% vs 40,8% w ocenie niezależnej komisji oceniającej – dane niezawarte w tabeli.

Wyniki dla populacji pacjentów z del 17p były porównywalne do wyników w populacji pacjentów bez del17p. Mediana PFS nie została osiągnięta zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji oceniającej.

⁴ wyniki dla analizy *per protocol*: HR=0,43 (0,29; 0,64), p<0,001

⁵ wynik na podstawie raportu EMA Assessment report. Brukinsa. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu 28.06.2023 r.),

Odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od progresji dla ZAN wyniósł [redacted] w ocenie badacza oraz 84,9% w ocenie niezależnej komisji oceniającej.

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił analizę PFS w podgrupach pacjentów bez del17p w podziale m.in. na wiek, płeć, status ECOG czy występowanie mutacji TP53. Wyniki analizy były spójne dla większości podgrup z wyjątkiem podgrupy pacjentów z obecnością mutacji TP53, gdyż wynik w tej podgrupie nie osiągnął IS, co zdaniem wnioskodawcy może być związane z małą liczebnością próby (ZAN vs BEND + RTX: 15 pacjentów vs 13 pacjentów). Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy na str. 47.

Wyniki dla krótszych okresów obserwacji zawiera AKL wnioskodawcy na str. 44-49.

- Odpowiedź na leczenie (ORR)

W czasie okresu obserwacji wynoszącym 26,5 mies. (mediana) zastosowanie ZAN w porównaniu z BEND + RTX było związane z IS częstszym występowaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji. Niemniej zastosowanie ZAN vs BEND + RTX było związane z IS rzadszym występowaniem całkowitej odpowiedzi i całkowitej odpowiedzi bez pełnej odnowy hematologicznej (CR+CRi) oraz odpowiedzi na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR) zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs BEND+RTX (badanie SEQUOIA) – odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów bez del17p w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej

Punkt końcowy	Data odcięcia danych / okres obserwacji	ZAN		BEND + RTX		RR (95% CI) wartość p*	NNT/NNH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Ocena badacza							
ORR	07.05.2021 r. / 26,2 mies.	241	235 (98)	238	211 (89)	1,10 (1,05; 1,16)	12 (8; 23)
CR + CRi			22 (9)		44 (18)	0,49 (0,31; 0,80)	10 (6; 30)
PR			204 (85)		149 (63)	1,35 (1,21; 1,51)	5 (4; 7)
nPR			5 (2)		18 (8)	0,27 (0,10; 0,73)	18 (10; 59)
PR-L			0 (0)		0 (0)	8,89 (0,48; 164,19)	n/d
Ocena niezależnej komisji							
ORR	07.05.2021 r. / 26,2 mies.	241	228 (95)	238	203 (85)	1,11 (1,04; 1,18)	11 (7; 26)
CR + CRi			16 (7)		36 (15)	0,44 (0,25; 0,77)	11 (7; 33)
PR			206 (85)		153 (64)	1,33 (1,19; 1,48)	5 (4; 8)
nPR			3 (1)		14 (6)	0,21 (0,06; 0,73)	21 (12; 74)
PR-L			3 (1)		0 (0)	6,91 (0,36; 133,12)	n/d

* brak danych w zakresie wartości p

Skróty: b/d – brak danych, BEND+RTX – schemat bendamustyna+ rytuksymab, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), CRi – Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*), n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), nPR – Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. *nodular partial response*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*), PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. *partial remission with lymphocytosis*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), ZAN – zanubrutynib

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła ok. [redacted]

Mediana czasu trwania odpowiedzi dla ramienia ZAN [redacted]

Natomiast czas trwania odpowiedzi w ramieniu BEND+RTX wyniósł 30,6 mies. zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji oceniającej. [redacted]

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs BEND+RTX (badanie SEQUOIA) – czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w populacji pacjentów bez del17p w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej

Punkt końcowy	Data odcięcia danych / okres obserwacji	ZAN		BEND + RTX		HR (95% CI) wartość p
		N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	
Ocena badacza						
TTR z uwzględnieniem PR-L						
TTR bez uwzględnienia PR-L						
DOR	07.05.2021 r. / 26,2 mies.	235	NR (NE; NE)	211	30,6 (26,2; NE)	b/d
Ocena niezależnej komisji						
TTR z uwzględnieniem PR-L						
TTR bez uwzględnienia PR-L						
DOR	07.05.2021 r. / 26,2 mies.	228	NR (NE; NE)	203	30,6 (25,5; NE)	b/d

Skróty: b/d – brak danych, BEND+RTX – schemat bendamustyna+ rytuksymab, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. *partial remission with lymphocytosis*), ZAN – zanubrutynib

W populacji pacjentów z potwierdzoną obecnością del17p, wyniki były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji bez del17p. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł [redacted], natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta, zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza. Natomiast 30-mies. odsetki utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosły [redacted] w ocenie badacza oraz 88,1% w ocenie niezależnej komisji. Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy na str. 52-54.

- Jakość życia

Wyniki badania SEQUOIA wskazują, że zastosowanie ZAN vs BEND + RTX związane jest z IS poprawą jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz zmęczenia, biegunek, nudności i wymiotów w 24 tyg. obserwacji. Co więcej, ogólny wynik w zakresie jakości życia również był IS statystycznie wyższy u pacjentów otrzymujących ZAN vs. BEND+RTX. Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie pełnienia ról społecznych oraz bólu w 24 tyg. obserwacji.

[redacted] (dane niezawarte w tabeli). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs BEND+RTX (badanie SEQUOIA) – jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w populacji pacjentów bez del17p w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tydz.)	MD (95% CI) wartość p
Domeny czynnościowe		
Funkcjonowanie fizyczne	24	3,8 (0,8; 6,7), p=0,012
Pełnienie ról społecznych		4,8 (-0,2; 9,7), p=0,061
Skale objawowe		
Zmęczenie	24	-4,5 (-8,9; -0,1), p=0,047
Ból		0,4 (-4,3; 5,1), p=0,87
Nudności i wymioty		-4,2 (-6,8; -1,6), p=0,0015
Biegunka		-6,2 (-10; -2,5), p=0,0012
Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (GHS, ang. global health status)		
GHS	24	4,9 (0,9; 9,0) p=0,017

Skróty: BEND+RTX – schemat bendamustyna+ rytuksymab, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), GHS – ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *global health status*), MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), ZAN – zanubrutynib

Zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę, wyniki jakości życia dla pacjentów bez del17p nie zostały jeszcze opublikowane.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Populacja pacjentów [redacted]

Porównanie bezpośrednie: ZAN vs IBR (na podstawie badania ALPINE)

- Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki badania ALPINE nie wykazały IS różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie przeżycia całkowitego w czasie okresu obserwacji 29,6 mies. (mediana).

Dane dla krótszych okresów obserwacji zawiera AKL wnioskodawcy na str. 74-75.

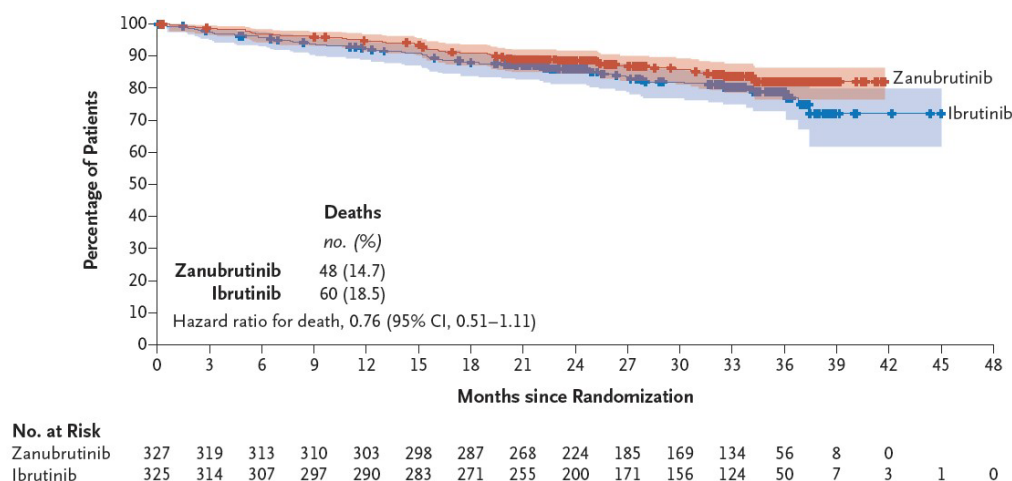
Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs IBR (badanie ALPINE) – przeżycie całkowite w populacji pacjentów nawrotowych/opornych – okres obserwacji 29,6 mies.

Punkt końcowy	Data odcięcia danych/ mediana okresu obserwacji	ZAN		IBR		HR (95% CI)* wartość p
		N	Mediana (mies.) (95%CI)	N	Mediana (mies.) (95%CI)	
OS	08.08.2022 r / 29,6 mies.	327	NR [redacted]	325	NR [redacted]	0,76 (0,51; 1,11), [redacted]

* wyniki dla populacji ITT

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), IBR – ibrutynib, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), ZAN – zanubrutynib

Poniżej przedstawiono wykres przeżycia całkowitego w populacji odpornej/ nawrotowej dla porównania ZAN vs IBR.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite w populacji odpornej/nawrotowej (źródło AKL wnioskodawcy str. 75)

- Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wyniki badania ALPINE wskazują, iż zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS spadkiem ryzyka wystąpienia progresji o ok. 35% (HR= 0,65 (95%CI: 0,49; 0,86)) zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji w czasie okresu obserwacji wynoszącym 29,6 mies. (mediana). Mediana przeżycia wolnego od progresji [redacted], natomiast w ramieniu IBR wyniosła od 34,2 mies. [redacted]

[redacted] dane niezawarte w tabeli. Dane dla krótszych okresów obserwacji zawiera AKL wnioskodawcy na str. 68-69.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs IBR – przeżycie wolne od progresji w populacji pacjentów opornych/nawrotowych w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej – okres obserwacji 29,6 mies.

Punkt końcowy	Data odcięcia danych / mediana okresu obserwacji	ZAN		IBR		HR (95% CI) wartość p*
		N	Mediana (mies.) (95%CI)	N	Mediana (mies.) (95%CI)	
Ocena badacza						
PFS	08.08.2022 r./ 29,6 mies.	327	[redacted]	325	34,2 (33,3; NE)	0,65 (0,49; 0,86)^
Ocena niezależnej komisji						
PFS	08.08.2022 r. / 29,6 mies.	327	[redacted]	325	[redacted]	0,65 (0,49; 0,86)^

* wartość dla hipotezy non-inferiority/superiority

^ wyniki dla populacji ITT

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), IBR – ibrutinib, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), ZAN – zanubrutynib

- Odpowiedź na leczenie (ORR)

Dane z badania ALPINE wskazują, że w czasie okresu obserwacji wynoszącym 29,6 mies. (mediana) zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS częstszym występowaniem ogólnej odpowiedzi (ORR, odpowiednio: 83% vs 74% w ocenie badacza (RR= 1,13 (95%CI: 1,04; 1,22)) oraz 86% vs 76% w ocenie komisji oceniającej) (RR=1,14 (95%CI: 1,06; 1,23)), jak również z IS częstszym występowaniem odpowiedzi częściowej (PR) + odpowiedzi na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR) (odpowiednio 76% vs 69% w ocenie badacza (RR= 1,10 (95%CI: 1,01; 1,21)), oraz 80% vs 70% w ocenie komisji oceniającej (RR=1,14 (95%CI: 1,04; 1,25)). W zakresie pozostałych punktów końcowych tj. całkowita odpowiedź na leczenie (CR) + całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (CRI) oraz odpowiedzi na leczenie z limfocytozą (PR-L) nie odnotowano IS różnic. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs IBR (badanie ALPINE) – odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów nawrotowych/ opornych w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej – okres obserwacji 29,6 mies.

Punkt końcowy	Data odcięcia danych / okres obserwacji	ZAN		IBR		RR (95% CI) wartość p*	NNT/NNH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Ocena badacza							
ORR	08.08.2022 r. / 29,6 mies.	327	273 (83)	325	241 (74)	1,13 (1,04; 1,22)[^]	11 (7; 33)
CR + CRi			23 (7)		15 (5)	1,43 (0,77; 2,65), p=b/d	n/d
PR+nPR			250 (76)		225 (69)	1,10 (1,01; 1,21) , p=b/d	14 (8; 241)
PR-L							
Ocena niezależnej komisji							
ORR	08.08.2022 r. / 29,6 mies.	327	282 (86)	325	246 (76)	1,14 (1,06; 1,23)^{^^}	10 (7; 22)
CR + CRi			22 (7)		19 (6)	1,15 (0,64; 2,09), p=b/d	n/d
PR+nPR			260 (80)		227 (70)	1,14 (1,04; 1,25) , p=b/d	11 (7; 34)
PR-L			18 (6)		24 (7)	0,75 (0,41; 1,35), p=b/d	n/d

* wartość dla hipotezy non-inferiority/superiority

[^]wartość raportowana przez autorów badania:

^{^^}wyniki raportowane przez autorów badania:

Skróty: b/d – brak danych, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*), n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną odpowiedź lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), nPR – Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. *nodular partial response*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*), PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. *partial remission with lymphocytosis*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), ZAN – zanubrutynib

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był zbliżony pomiędzy ramionami badania natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w ramieniu ZAN, a w ramieniu IBR wynosiła 33,9 mies. zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji.

. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs IBR (badanie ALPINE) – czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w populacji pacjentów opornych/nawrotowych w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej – okres obserwacji 29,6 mies.

Punkt końcowy	Data odcięcia danych / okres obserwacji	ZAN		IBR		HR (95% CI) wartość p
		N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	
Ocena badacza						
TTR	08.08.2022 r. / 29,6 mies.					
DOR		273	NE (31,3; NE)	241	33,9 (33,9; NE)	b/d
Ocena niezależnej komisji						
TTR	08.08.2022 r. / 29,6 mies.					
DOR		282	NE (31,3; NE)	246	33,9 (32,2; 41,4)	b/d

Skróty: b/d – brak danych, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), IBR – ibrutynib, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*), TTR – czas do odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*), ZAN – zanubrutynib

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił analizę w podgrupach (m.in. w podziale na wiek, płeć, czy też region geograficzny) w zakresie odpowiedzi na leczenie. Wyniki dla analizy w podgrupach są spójne z wynikami dla populacji ITT, z wyjątkiem wyników dla pacjentów z regionu Australii i Nowej Zelandii, niemniej wnioskodawca

wskazuje, iż powyższa rozbieżność może być związana z małą liczebnością próby. Szczegółowe wyniki zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 73.

- Czas do niepowodzenia terapii (TTF)

Zgodnie z wynikami badania ALPINE zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS dłuższym czasem do niepowodzenia terapii [redacted] w czasie okresu obserwacji 29,6 mies. (mediana). 2-letni odsetek pacjentów wolnych od niepowodzeń w ramieniu ZAN wyniósł 79,9%, a w ramieniu IBR 65,0% (dane niezawarte w tabeli).

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs IBR – czas do niepowodzenia terapii w populacji pacjentów opornych/nawrotowych w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej (badanie ALPINE) – okres obserwacji 29,6 mies.

Punkt końcowy	Data odcięcia danych / mediana okresu obserwacji	ZAN		IBR		HR (95% CI) wartość p
		N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	
TTF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*wartość dla hipotezy superiority

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), IBR – ibrutynib, NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*), TTF – czas do niepowodzenia terapii (ang. *time to treatment failure*), ZAN – zanubrutynib

- Jakość życia

Zgodnie z wynikami badania ALPINE nie wykazano IS różnic w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 dla porównania ZAN vs IBR po 13 cyklach leczenia. Wyniki dla krótszego okresu zawiera AKL wnioskodawcy na str. 76.

Nie wykazano również IS różnic w zakresie własnej oceny zdrowia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L (szczegółowe dane na str. 76 AKL wnioskodawcy).

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ZAN vs IBR (badanie ALPINE) – jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w populacji pacjentów opornych/ nawrotowych w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej

Punkt końcowy	Cykl leczenia	ZAN średnia (SD) N= 275	IBR średnia (SD) N=256	MD (95% CI) wartość p
Domeny czynnościowe				
Funkcjonowanie fizyczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pełnienie ról społecznych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Skale objawowe				
Zmęczenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ból	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nudności i wymioty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Biegunka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (GHS, ang. global health status)				
GHS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), GHS – ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *global health status*), IBR – ibrutynib, MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), ZAN – zanubrutynib

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

⁶ mTP53 – mutacja genu TP53

(źródło: AKL wnioskodawcy)

[Redacted]					
[Redacted]					

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]				

[Redacted]

Zestawienie jakościowe: ZAN vs VEN (na podstawie badań BGB-3111-215 oraz Jones 2018)

- Przeżycie całkowite

Brak jest danych w zakresie przeżycia całkowitego.

- Przeżycie wolne od progresji

Zgodnie z wynikami badania BGB-3111-215 w czasie okresu obserwacji 12 mies. (mediana) nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu ZAN. Natomiast zgodnie z wynikami badania Jones 2018 zastosowanie VEN w czasie okresu obserwacji 14 mies. (mediana) wiązało się z medianą przeżycia wolnego od progresji na poziomie 24,7 mies. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wyniki zestawienia jakościowego danych dla porównania ZAN vs VEN – przeżycie wolne od progresji

Punkt końcowy	ZAN (BGB-3111-215) N=b/d		VEN (Jones 2018) N=91	
	Mediana OB. (mies.)	Mediana (95%CI)	Mediana OB. (mies.)	Mediana (95%CI)
PFS	12	NR (b/d)	14	24,7 (19,2; NR)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OB. – obserwacja, VEN – wenetoklaks, ZAN – zanubrutynib

- Odpowiedź na leczenie

Wyniki badania BGB-3111-215 wykazały, że w czasie okresu obserwacji 4,2 mies. (mediana) wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie ZAN w postaci stabilnej choroby. Niemniej w okresie obserwacji wynoszącym 12 mies. (mediana) żaden pacjent nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Natomiast wyniki badania Jones 2018 wykazały, że w czasie 14-miesięcznego okresu obserwacji (mediana) zastosowanie VEN związane było z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie w postaci stabilnej choroby u 88% pacjentów, a odpowiedzi całkowitej u 9% pacjentów. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki zestawienia jakościowego danych dla porównania ZAN vs VEN – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	ZAN (BGB-3111-215) N=b/d		VEN (Jones 2018) N=91	
	Mediana OB. (mies.)	n (%)	Mediana OB. (mies.)	n (%)
DCR	4,2	b/d (100)	14	80 (88)
CR+CRi	12	0 (0)		8 (9)

Skróty: CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*), DCR – odpowiedź na leczenie w postaci kontroli choroby (ang. *disease control rate*), OB. – obserwacja, VEN – wenetoklaks, ZAN – zanubrutynib

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja

Porównanie bezpośrednie: ZAN vs BEND + RTX (na podstawie badania SEQUOIA)

- zgony

Zgodnie z wynikami badania SEQUOIA nie wykazano IS różnic pomiędzy ZAN a BEND+RTX w zakresie występowania zgonów. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ZAN vs BEND + RTX (badanie SEQUOIA) – zgony w populacji uprzednio nieleczzonej bez del17p

Punkt końcowy	ZAN N=240	BEND+RTX N=227	RR (95%CI) wartość p	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
Ogółem	16 (7)	14 (6)	0,005 (-0,04; 0,05), p=b/d	n/d
Z powodu AE	11 (5)	12 (5)	-0,01 (-0,05; 0,03), p=b/d	
Z powodu TEAE	11 (5)	11 (5)	-0,003 (-0,04; 0,04), p=b/d	
Z powodu TEAE związane z leczeniem				

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), BEND + RTX – bendamustyna + rytuksymab, b/d – brak danych, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), ZAN – zanubrutynib

- zdarzenia niepożądane ogółem

Zgodnie z wynikami badania SEQUOIA zastosowanie ZAN związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) jak:

- AEs ≥ 3 . stopnia o 34%,
- AEs zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) o 29%,
- TEAEs związanych z leczeniem o 21%,
- TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 . Stopnia o 63%,
- [redacted],
- redukcja dawki z powodu TEAEs o 80%,
- [redacted],
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, serious adverse events) o 26%,
- ciężkie TEAEs związanych z leczeniem o 67%,
- AEs szczególnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia o 42%.

Nie wykazano IS różnic w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych bez del17p. Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących u mniejszego odsetka pacjentów zawiera AKL wnioskodawcy na str. 58-59.

Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ZAN vs BEND + RTX (badanie SEQUOIA) – zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p – data odcięcia danych 07.05.2021 r.

Punkt końcowy	ZAN N=240	BEND+RTX N=227	RR (95%CI) wartość p*	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
AE Ogółem	224 (93)	218 (96)	0,97 (0,93; 1,01)	n/d
TEAE Ogółem	224 (93)	214 (94)	0,99 (0,94; 1,04)	
AE ≥ 3 . stopnia	126 (53)	181 (80)	0,66 (0,57; 0,76)	NNT = 4 (3; 6)
TEAE ≥ 3 . stopnia	126 (53)	169 (74)	0,71 (0,61; 0,81)	NNT = 5 (4; 8)
TEAE związane z leczeniem	168 (70)	202 (89)	0,79 (0,72; 0,86)	NNT = 6 (4; 9)
TEAE związane z leczeniem ≥ 3 . stopnia	58 (24)	148 (65)	0,37 (0,29; 0,47)	NNT = 3 (3; 4)
Zaprzestanie terapii	34 (14)	39 (17)	0,82 (0,54; 1,26)	n/d
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE	20 (8)	31 (14)	0,90 (0,50; 1,62)	
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE związanego z leczeniem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Redukcja dawki z powodu TEAE	18 (8)	84 (37)	0,20 (0,13; 0,33)	NNT = 4 (3; 5)
Redukcja dawki z powodu TEAE związanego z leczeniem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SAE ogółem	88 (37)	113 (5)	0,74 (0,60; 0,91)	NNT = 8 (5; 24)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	23 (10)	66 (29)	0,33 (0,21; 0,51)	NNT = 6 (4; 8)
AESI ogółem	207 (86)	206 (91)	0,95 (0,89; 1,01)	n/d
AESI ≥ 3 . stopnia	96 (40)	156 (69)	0,58 (0,49; 0,70)	NNT = 4 (3; 5)
AE sercowo-naczyniowe Ogółem	36 (15)	24 (11)	1,42 (0,87; 2,30)	n/d
AE sercowo-naczyniowe ≥ 3 . stopnia	12 (5)	11 (5)	1,03 (0,46; 2,29)	

* brak danych dot. wartości p

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. adverse events of special interest), BEND + RTX – bendamustyna + rytuksymab, b/d – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. number needed to harm), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. number needed to treat), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events), ZAN – zanubrutynib

- szczegółowe zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) jakiegokolwiek stopnia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, w którymkolwiek z ramion oraz TEAEs stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion.

Zgodnie z wynikami badania SEQUOIA zastosowanie ZAN w porównaniu z BEND+RTX wiązało się z IS niższym ryzykiem wystąpienia takich TEAEs jak: anemia, gorączka, neutropenia, nudności, reakcje związane z infuzją, trombocytopenią, wymiotami, wysypką, zaparciami oraz zmniejszoną liczbą neutrofilii, a także z IS wyższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń jak: ból stawów, nadciśnienie tętnicze, stłuczenie oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

W zakresie TEAEs ≥ 3 stopnia, zastosowanie ZAN w porównaniu z BEND+RTX związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia neutropenii, trombocytopenii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii, a także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego. W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących u mniejszego odsetka pacjentów zawiera AKL wnioskodawcy na str. 59-60.

Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ZAN vs BEND + RTX (badanie SEQUOIA) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p – data odcięcia danych 07.05.2021 r.

Punkt końcowy	ZAN N=240	BEND+RTX N=227	RR (95%CI) wartość p	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
TEAE jakiegokolwiek stopnia występujące u co najmniej 10% pacjentów w którymkolwiek z ramion				
Anemia	11 (5)	40 (18)	0,26 (0,14; 0,49)	8 (6; 14)
Biegunka	33 (14)	26 (11)	1,20 (0,74; 1,94)	n/d
Ból głowy	26 (11)	15 (7)	1,64 (0,89; 3,01)	n/d
Ból pleców	21 (9)	10 (4)	1,99 (0,96; 4,13)	n/d
Ból stawów	32 (13)	16 (7)	1,89 (1,07; 3,35)	15 (8; 118)
Gorączka	17 (7)	60 (26)	0,27 (0,16; 0,44)	6 (4; 8)
Kaszel	27 (11)	21 (9)	1,22 (0,71; 2,09)	n/d
Nadciśnienie tętnicze	29 (12)	9 (4)	3,05 (1,48; 6,30)	12 (7; 30)
Neutropenia	31 (13)	102 (45)	0,29 (0,20; 0,41)	4 (3; 5)
Nudności	24 (10)	74 (33)	0,31 (0,20; 0,47)	5 (4; 7)
Reakcje związane z infuzją	1 (<1)	43 (19)	0,02 (0,003; 0,02)	6 (5; 8)
Stłuczenie	46 (19)	5 (2)	8,70 (3,52; 21,51)	5 (4; 8)
Trombocytopenia	9 (4)	29 (13)	0,29 (0,14; 0,61)	12 (8; 25)
Wymioty	17 (7)	31 (14)	0,52 (0,30; 0,91)	16 (9; 96)
Wysypka	26 (11)	44 (19)	0,56 (0,36; 0,88)	12 (7; 49)
Zakażenie g. dróg oddech.	40 (17)	17 (7)	2,23 (1,30; 3,81)	10 (6; 29)
Zaparcia	24 (10)	40 (18)	0,57 (0,35; 0,91)	14 (8; 73)
Zmęczenie	28 (12)	33 (15)	0,80 (0,50; 1,28)	n/d
Zmniejszenie liczby neutrofilii	6 (3)	28 (12)	0,20 (0,09; 0,48)	11 (7; 20)
TEAE ≥ 3 stopnia, występujące u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion				
Nadciśnienie tętnicze	15 (6)	5 (2)	2,84 (1,05; 7,68)	24 (13; 228)
Neutropenia	22 (9)	90 (40)	0,23 (0,15; 0,36)	4 (3; 5)

Punkt końcowy	ZAN N=240	BEND+RTX N=227	RR (95%CI) wartość p	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
Trombocytopenia	4 (2)	16 (7)	0,24 (0,08; 0,70)	19 (12; 60)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	5 (2)	24 (11)	0,20 (0,08; 0,51)	12 (8; 25)

Skróty: BEND + RTX – bendamustyna + rytuksymab, b/d – brak danych, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), ZAN – zanubrutynib

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) jakiegokolwiek stopnia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, w którymkolwiek z ramion oraz AESI stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion.

Zgodnie z wynikami badania SEQUOIA zastosowanie ZAN w porównaniu z BEND + RTX związane było z IS wyższym ryzykiem wystąpienia takich AESI jakiegokolwiek stopnia jak: krwawienia ogółem, siniaczenia i małych krwotoków, a także z niższym ryzykiem wystąpienia takich AESI jakiegokolwiek stopnia jak: anemia, neutropenia i trombocytopenia.

Ponadto zastosowanie ZAN vs BEND+RTX związane było z IS wyższym ryzykiem występowaniem takich AESI ≥ 3 stopnia jak inne nowotwory ogółem oraz z IS niższym ryzykiem występowania takich AESI ≥ 3 stopnia jak neutropenia i trombocytopenia.

W zakresie pozostałych AESI nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących u mniejszego odsetka pacjentów zawiera AKL wnioskodawcy na str. 60-61.

Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ZAN vs BEND + RTX (badanie SEQUOIA) – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p – data odcięcia danych 07.05.2021 r.

Punkt końcowy	ZAN N=240	BEND+RTX N=227	RR (95%CI) wartość p	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
AESI bez względu na stopień nasilenia występujące u co najmniej 10% pacjentów w którymkolwiek z ramion				
Anemia	11 (5)	44 (19)	0,24 (0,13; 0,45)	7 (5; 12)
Ból stawów	32 (13)	20 (9)	1,51 (0,89; 2,57)	n/d
Krwawienie ogółem	108 (45)	25 (11)	4,09 (2,75; 6,07)	2 (2; 3)
Krwawienie – siniaczenie	58 (24)	9 (4)	6,10 (3,09; 12,01)	4 (3; 7)
Krwawienie – małe krwotoki	68 (28)	15 (7)	4,29 (2,53; 7,28)	4 (3; 6)
Biegunka	33 (14)	31 (14)	1,01 (0,64; 1,59)	n/d
Nadciśnienie tętnicze	34 (14)	24 (11)	1,34 (0,82; 2,19)	n/d
Zakażenia	149 (62)	127 (56)	1,11 (0,95; 1,29)	n/d
Neutropenia	38 (16)	129 (57)	0,28 (0,20; 0,38)	3 (3; 4)
Inne nowotwory ogółem	31 (13)	20 (9)	1,47 (0,86; 2,50)	n/d
Trombocytopenia	11 (5)	40 (18)	0,26 (0,14; 0,49)	8 (6; 14)
AESI ≥ 3 stopnia, występujące u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion				
Nadciśnienie tętnicze	15 (6)	11 (5)	1,29 (0,61; 2,75)	n/d
Zakażenia	39 (16)	43 (19)	0,86 (0,58; 1,27)	n/d
Neutropenia	28 (12)	116 (51)	0,23 (0,16; 0,33)	3 (3; 4)
Inne nowotwory ogółem	17 (7)	7 (3)	2,30 (0,97; 5,44)	25 (12; 1962)
Trombocytopenia	5 (2)	18 (8)	0,26 (0,10; 0,70)	18 (11; 53)

Skróty: AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*), BEND + RTX – bendamustyna + rytuksymab, b/d – brak danych, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana

interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), ZAN – zanubrutynib

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania u pacjentów z grupy ZAN z del17p była zbliżona do populacji bez del17p. Najczęstszymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (21%), stłuczenia (20%) oraz ból stawów (20%), a poszczególne zdarzenia ≥3. stopnia występowały u ≤5% chorych, z wyjątkiem neutropenii (11%). Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy na str. 61-63.

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

Populacja [REDACTED] przewlekłą białaczką limfocytową

Porównanie bezpośrednie ZAN vs IBR (na podstawie badania ALPINE)

- zgony

Zgodnie z wynikami badania ALPINE wykazano, że zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane jest z IS niższym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu AE sercowo-naczyniowych o 92%. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ZAN a IBR. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ZAN vs IBR – zgony w populacji uprzednio nieleczonej – data odcięcia danych 08.08.2022 r.

Punkt końcowy	ZAN N=240	IBR N=227	RR (95%CI) wartość p	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
Ogółem	48/324 (15)	60/324 (19)	0,80 (0,57; 1,13)	n/d
Z powodu AE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Z powodu TEAE	33/324 (10)	36/324 (11)	0,92 (0,59; 1,43)	
Z powodu AE sercowo-naczyniowych	0/324 (0)	6/324 (2)	0,08 (0,004; 1,36)	54 (30; 367)

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), IBR – ibrutynib, n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego

w określonym czasie (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), ZAN – zanubrutynib

- zdarzenia niepożądane ogółem

Zgodnie z wynikami badania ALPINE zastosowanie ZAN vs IBR związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) jak:

- zaprzestanie terapii o 36%,
- zaprzestanie terapii z powodu AEs o 29%,
- SAEs ogółem o 16%,
- zaprzestanie terapii z powodu SAEs o 31%,
- AEs sercowo-naczyniowe ogółem o 28%,
- zaprzestanie terapii z powodu AEs sercowo-naczyniowych o 93%.

Nie wykazano IS różnic w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z oporną/nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ZAN vs IBR – zdarzenia niepożądane ogółem w populacji przewlekłą białaczką limfocytową – data odcięcia danych 08.08.2022 r.

Punkt końcowy	ZAN N=240	IBR N=227	RR (95%CI) wartość p*	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
TEAE ogółem	318/324 (98)	321/324 (99)	0,99 (0,97; 1,01)	n/d
TEAE ≥3. Stopnia	218/324 (67)	228/324 (70)	0,96 (0,86; 1,06)	n/d
TEAE związane z leczeniem				
TEAE związane z leczeniem ≥3. stopnia				
Zaprzestanie terapii	86/324 (27)	134/324 (41)	0,64 (0,51; 0,80)	7 (5; 14)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	53/327 (16)	74/325 (23)	0,71 (0,52; 0,98)	16 (8; 201)
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE				
Redukcja dawki z powodu TEAE				
SAE ogółem	136/324 (42)	162/324 (50)	0,84 (0,71; 0,99)	13 (7; 267)
Zaprzestanie terapii z powodu SAE	50/324 (15)	72/324 (22)	0,69 (0,50; 0,96)	15 (8; 127)
Redukcja dawki z powodu SAE	40/324 (12)	55/324 (17)	0,73 (0,50; 1,06)	n/d
AESI ogółem	294/324 (91)	300/324 (93)	0,98 (0,94; 1,03)	n/d
AESI ≥3. Stopnia	186/324 (57)	184/324 (57)	1,01 (0,88; 1,16)	n/d
AE sercowo-naczyniowe ogółem	69/324 (21)	96/324 (30)	0,72 (0,55; 0,94)	12 (7; 61)
Zaprzestanie terapii z powodu AE sercowo-naczyniowych	1/324 (<1)	14/324 (4)	0,07 (0,01; 0,54)	25 (16; 59)

* brak danych dot. wartości p

Skróty: AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*), AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), IBR – ibrutynib, n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), ZAN – zanubrutynib

- szczegółowe zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) jakiegokolwiek stopnia, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów, w którymkolwiek z ramion oraz TEAEs stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którymkolwiek z ramion.

Zgodnie z wynikami badania ALPINE zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS wyższym ryzykiem wystąpienia takich TEAE jakiegokolwiek stopnia jak: zakażenie górnych dróg oddechowych, a także z niższym ryzykiem wystąpienia takich TEAEs jakiegokolwiek stopnia jak: biegunka.

W zakresie pozostałych TEAEs (w tym również TEAEs co najmniej 3 stopnia) nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących u mniejszego odsetka pacjentów zawiera AKL wnioskodawcy na str. 78.

Tabela 46. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ZAN vs IBR– zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w populacji [redacted] białaczką limfocytową – data odcięcia danych 08.08.2022 r.

Punkt końcowy	ZAN N=240	IBR N=227	RR (95%CI) wartość p*	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
TEAEs jakiegokolwiek stopnia występujące u co najmniej 15% pacjentów w którymkolwiek z ramion				
COVID-19	75/324 (23)	58/324 (18)	1,29 (0,95; 1,76)	n/d
Biegunka	52/324 (16)	78/324 (24)	0,67 (0,49; 0,91)	13 (8; 53)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	68/324 (21)	46/324 (14)	1,48 (1,05; 2,08)	14 (7; 106)
Neutropenia	74/324 (23)	59/324 (18)	1,25 (0,92; 1,70)	n/d
Nadciśnienie tętnicze	71/324 (22)	64/324 (20)	1,11 (0,82; 1,50)	n/d
Anemia	49/324 (15)	51/324 (16)	0,96 (0,67; 1,38)	n/d
Ból stawów	47/324 (15)	53/324 (16)	0,89 (0,62; 1,27)	n/d
TEAEs ≥ 3. stopnia (raportowane przez >10% pacjentów w którejkolwiek z grup)				
Neutropenia	52/324 (16)	45/324 (14)	1,16 (0,80; 1,67)	n/d
Nadciśnienie tętnicze	48/324 (15)	36/324 (11)	1,33 (0,89; 2,00)	n/d

* brak danych dot. wartości p

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), IBR – brutynib, n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), ZAN – zanubrutynib

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) jakiegokolwiek stopnia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, w którymkolwiek z ramion oraz AESI stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion.

Zgodnie z wynikami badania ALPINE zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia migotania/ trzepotania przedsionków o 40%.

W zakresie pozostałych AESI (w tym również AESI ≥ 3 stopnia) nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących u mniejszego odsetka pacjentów zawiera AKL wnioskodawcy na str. 79.

Tabela 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ZAN vs IBR– zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w populacji [redacted] białaczką limfocytową – data odcięcia danych 08.08.2022 r.

Punkt końcowy	ZAN N=240	IBR N=227	RR (95%CI) wartość p*	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
AESI bez względu na stopień nasilenia występujące u co najmniej 10% pacjentów w którymkolwiek z ramion				
Anemia	50/324 (15)	53/324 (16)	0,94 (0,66; 1,34)	n/d

Punkt końcowy	ZAN N=240	IBR N=227	RR (95%CI) wartość p*	NNT/NNH (95%CI)
	n (%)	n (%)		
Migotanie/trzepotanie przedsionków	17/324 (5)	43/324 (13)	0,40 (0,23; 0,68)	13 (9; 28)
Krwotok Ogółem	137/324 (42)	134/324 (41)	1,02 (0,85; 1,23)	n/d
Nadciśnienie tętnicze	76/324 (23)	74/324 (23)	1,03 (0,78; 1,36)	n/d
Zakażenia Ogółem	231/324 (71)	237/324 (73)	0,97 (0,89; 1,07)	n/d
Neutropenia**	95/324 (29)	79/324 (24)	1,20 (0,93; 1,55)	n/d
Wtórne nowotwory Ogółem	40/324 (12)	43/324 (13)	0,93 (0,62; 1,39)	n/d
Trombocytopenia	42/324 (13)	50/324 (15)	0,84 (0,57; 1,23)	n/d
AESI ≥3. stopnia występujące u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion				
Nadciśnienie tętnicze	49/324 (15)	44/324 (14)	1,11 (0,76; 1,62)	n/d
Zakażenia Ogółem	86/324 (27)	91/324 (28)	0,95 (0,74; 1,22)	n/d
Neutropenia**	68/324 (21)	59/324 (18)	1,15 (0,84; 1,58)	n/d
Wtórne nowotwory Ogółem	22/324 (7)	17/324 (5)	1,29 (0,70; 2,39)	n/d
Trombocytopenia	11/324 (3)	17/324 (5)	0,65 (0,31; 1,36)	n/d

* brak danych dot. wartości p

** gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 4 (1,2%) pacjentów w porównaniu z 3 (0,9%) pacjentów leczonych odpowiednio zanubrutynem i ibrutynidem

Skróty: AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. adverse events of special interest), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), IBR – brutynib, n/d – nie dotyczy, NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. number needed to harm), NNT – liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. number needed to treat), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), ZAN – zanubrutynib

[Redacted text block]

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

- u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii występowały drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory inne niż nowotwory skóry. Najczęstszym drugim pierwotnym nowotworem złośliwym był rak skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry). Należy zalecić pacjentom stosowanie środków chroniących przed słońcem.
- u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii występowały migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem tętniczym i ostrymi zakażeniami. (...).
- zespół rozpadu guza nowotworowego zgłaszano rzadko podczas leczenia zanubrutynibem, w szczególności u pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). (...)
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Brukinsa.

Działania niepożądane

Zgodnie z ChPL Brukinsa, najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (33%), zasinienie (30%), neutropenia (28%), krwotok/krwiak (27%), wysypka (23%) i bóle mięśniowo-szkieletowe (23%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego ($>5\%$) były neutropenia (19%), zapalenie płuc (9%), nadciśnienie (7%) i małopłytkowość (6%). Spośród 1550 osób leczonych zanubrutynibem 2,9% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc (1,4%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 5,7% pacjentów.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie leczenia zanubrutynibem. Wnioskodawca odnalazł komunikaty bezpieczeństwa dotyczące komparatorów. Szczegółowe informacje zawiera AKL wnioskodawcy na str. 87-88.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ZAN oraz komparatorów tj.: wenetoklaksu, obinutuzumabu, chlorambucylu, rytuksymabu, bendamustyny, ibrutynibu, akalabrutynibu w bazie WHO. Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych zawiera AKL wnioskodawcy na str. 90.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa) w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego.

W ramach komparatorów dla zanubrutynibu w populacji pacjentów [redacted] uwzględniono:

- ibrutynib (IBR),
- akalabrutynib (AKA),
- wenetoklas+obinutuzumab (VEN+OBI),
- bendamustyna+rytuksymab (BEND+RTX),
- oraz chlorambucyl+rytuksymab (CLB+RTX),

natomiast w populacji [redacted]:

- ibrutynib,
- akalabrutynib,
- wenetoklas+rytuksymab,
- bendamustyna+rytuksymab,
- oraz wenetoklas w monoterapii.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono:

- populacja [REDACTED]: badanie SEQUOIA (11 publikacji) – randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w porównaniu z BEND+RTX w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR,
- populacja pacjentów [REDACTED]: badanie ALPINE (14 publikacji) – randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN względem IBR w populacji pacjentów opornych/nawrotowych.

Ze względu na brak wyników porównania pośredniego dla porównania ZAN vs VEN w monoterapii [REDACTED], w ramach AKL wnioskodawcy poglądowo przedstawiono jakościowe zestawienie wyników raportowanych w poniższych badaniach:

- badanie BGB-31111-215 (10 publikacji) – 1 ramienne, nierandomizowane badanie oceniające skuteczność ZAN w populacji pacjentów nietolerujących inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib),
- badanie Jones 2018 (2 publikacje) – nierandomizowane badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność wenetoklaksu w monoterapii u pacjentów opornych/nawrotowych.

Analiza skuteczności

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej przeprowadzonej dla [REDACTED] zastosowanie zanubrutynibu wiązało się z brakiem IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z BEND+RTX (porównanie bezpośrednie, badanie SEQUOIA). Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup

Ponadto zastosowanie ZAN związane było z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji o 67% w ocenie badacza w porównaniu z BEND+RTX (HR=0,33 (95%CI: 0,22; 0,48) oraz o 58% w ocenie niezależnej komisji (HR=0,42 (95%CI: 0,28; 0,63), badanie SEQUOIA), [REDACTED]

Zastosowanie ZAN w porównaniu z BEND + RTX (porównanie bezpośrednie) było związane z IS częstszym występowaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji (odpowiednio: ORR: RR=1,10 (95%CI: 1,05; 1,16), RR=1,11 (95%CI: 1,04; 1,18), PR: RR=1,35 (95%CI: 1,21; 1,51), RR=1,33 (95%CI: 1,19; 1,48)). Niemniej zastosowanie ZAN vs BEND + RTX było związane z IS rzadszym występowaniem całkowitej odpowiedzi i całkowitej odpowiedzi bez pełniej odnowy hematologicznej (CR+CRi) oraz odpowiedzi na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR) zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji (odpowiednio: CR+CRi: RR=0,49

(95%CI: 0,31; 0,80), RR=0,44 (95%CI: 0,25; 0,77), nPR: RR=0,27 (95%CI: 0,10; 0,73), RR=0,21 (95%CI: 0,06; 0,73)).

Jakość życia oceniono w ramach badania SEQUOIA z zastosowaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Zastosowanie ZAN vs BEND + RTX (porównanie bezpośrednie) związane było z IS poprawą jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego (MD=3,8 (95%CI: 0,8; 6,7)) oraz zmęczenia (MD=-4,5 (95%CI: -8,9; -0,1)), biegunek (MD=-6,2 (95%CI: -10; -2,5)), nudności i wymiotów (MD=-4,2 (95%CI: -6,8; -1,6)) w 24 tyg. obserwacji. Co więcej, ogólny wynik w zakresie jakości życia również był IS statystycznie wyższy u pacjentów otrzymujących ZAN vs. BEND+RTX (MD=4,9 (95%CI: 0,9; 9,0)). Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie pełnienia ról społecznych oraz bólu w 24 tyg. obserwacji.

zastosowanie zanubrutynibu wiązało się z brakiem IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z IBR (porównanie bezpośrednie, badanie ALPINE),

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ZAN vs VEN, a także badań umożliwiających porównanie pośrednie pomiędzy technologiami wnioskodawca przedstawił jedynie jakościowe zestawienie badań, które ze względu na ograniczenia metodologiczne nie umożliwiają wnioskowania na temat różnic w skuteczności terapii.

Zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR (porównanie bezpośrednie) związane było z IS częstszym występowaniem ogólnej odpowiedzi (ORR, odpowiednio: 83% vs 74% w ocenie badacza (RR= 1,13 (95%CI: 1,04; 1,22)) oraz 86% vs 76% w ocenie komisji oceniającej) (RR=1,14 (95%CI: 1,06; 1,23)), jak również z IS częstszym występowaniem odpowiedzi częściowej (PR) + odpowiedzi na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR) (odpowiednio 76% vs 69% w ocenie badacza (RR= 1,10 (95%CI: 1,01; 1,21)), oraz 80% vs 70% w ocenie komisji oceniającej (RR=1,14 (95%CI: 1,04; 1,25))). W zakresie pozostałych punktów końcowych tj. całkowita odpowiedź na leczenie (CR) + całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi) oraz odpowiedzi na leczenie z limfocytosą (PR-L).

Nie wykazano IS różnic w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 dla porównania ZAN vs IBR po 13 cyklach leczenia (badanie ALPINE).

Analiza bezpieczeństwa

nie wykazano IS różnic w zakresie występowania zgonów.

Zgodnie z wynikami badania SEQUOIA zastosowanie ZAN vs BEND+RTX (porównanie bezpośrednie) związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. adverse events) jak:

- AEs ≥ 3 . stopnia o 34% (RR=0,66 (95%CI: 0,57; 0,76)),
- AE zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) o 29% (RR=0,71 (95%CI: 0,61; 0,81)),
- TEAE związanych z leczeniem o 21% (RR=0,79 (95%CI: 0,72; 0,86)),
- TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia o 63% (RR=0,37 (95%CI: 0,29; 0,47)),
-
- redukcja dawki z powodu TEAE o 80% (RR=0,20 (95%CI: 0,13; 0,33)),
-
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, serious adverse events) o 26% (RR=0,74 (95%CI: 0,60; 0,91)),
- ciężkie TEAEs związanych z leczeniem o 67% (RR=0,33 (95%CI: 0,21; 0,51)),
- AEs szczególnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia o 42% (RR=0,58 (95%CI: 0,49; 0,70)).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia występującymi IS częściej w ramieniu ZAN vs IBR były: stłuczenia (19% vs 2%, RR=8,70 (95%CI: 3,52; 21,51)), zakażenie górnych dróg oddechowych (17% vs 7%, RR=2,23 (95%CI: 1,30; 3,81)) oraz ból stawów (RR= 1,89 (95%CI: 1,07; 3,35)). Natomiast najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia występującymi IS rzadziej w ramieniu ZAN były: neutropenia (13% vs 45%, RR= 0,29 (95%CI: 0,20; 0,41)), nudności (10% vs 33%, RR= 0,31 (95%CI: 0,20; 0,47)) oraz gorączka (7% vs 26%, RR= 0,27 (95%CI: 0,16; 0,44)).

Zgodnie z wynikami badania ALPINE wykazano, że zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane jest z IS niższym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu AE sercowo-naczyniowych o 92% (RR=0,08 (95%CI: 0,004; 1,36)). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak zgony ogółem, zgony spowodowane AE i TEAE nie wykazano IS różnic pomiędzy ZAN a IBR (porównanie bezpośrednie).

Zgodnie z wynikami badania ALPINE zastosowanie ZAN związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) jak:

- zaprzestanie terapii o 36% (RR=0,64 (95%CI: 0,51; 0,80)),
- zaprzestanie terapii z powodu AEs o 29% (RR=0,71 (95%CI: 0,52; 0,98)),

- SAEs ogółem o 16% (RR=0,84 (95%CI: 0,71; 0,99)),
- zaprzestanie terapii z powodu SAEs o 31% (RR=0,69 (95%CI: 0,50; 0,96)),
- AEs sercowo-naczyniowe ogółem o 28% (RR=0,72 (95%CI: 0,55; 0,94)),
- zaprzestanie terapii z powodu AEs sercowo-naczyniowych o 93% (RR=0,07 (95%CI: 0,01; 0,54)).

Zgodnie z wynikami badania ALPINE zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS wyższym ryzykiem wystąpienia takich TEAE jakiegokolwiek stopnia jak: zakażenie górnych dróg oddechowych (RR=1,48 (95%CI: 1,05; 2,08)), a także z niższym ryzykiem wystąpienia takich TEAEs jakiegokolwiek stopnia jak: biegunka (RR=0,67 (95%CI: 0,49; 0,91)).

Przeprowadzona analiza kliniczna charakteryzuje się kilkoma ograniczeniami.

Badania SEQUOIA, ALPINE bezpośrednio porównujące ZAN z aktywnymi komparatorami we wnioskowanych populacjach mają status badań niezakończonych, a dane dla przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe. W związku z tym, wnioskowanie o wpływie ZAN na przeżycie całkowite na obecnym etapie obarczone jest dużą niepewnością.

W ramach I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową nie uwzględniono takich komparatorów jak chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem, chlorambucyl w monoterapii, a także cyklofosfamidu w monoterapii. Zdaniem analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż ww. interwencje są refundowane w analizowanym

wskazaniu, a także z uwagi na fakt, iż są zalecane przez wytyczne PTHiT-PALG 2021 powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla zanubrutynibu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacji docelowej zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję [redacted] porównano z ibrutynibem (IBR), akalabrutynibem (AKA), wenetoklaksem stosowanym z obinutuzumabem (VEN + OBI), bendamustyna stosowaną z rytuksymabem (BEND + RTX), chlorambucylem stosowanym z rytuksymabem (CLB + RTX);

[redacted] przeprowadzono porównanie z IBR, AKA, VEN + RTX, BEND + RTX i VEN w monoterapii (VEN mono).

Technika analityczna

W populacji [redacted]:

- analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównań z BEND + RTX oraz CLB + RTX⁷;
- analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównań z vs IBR, AKA oraz VEN + OBI.

W populacji pacjentów z [redacted]:

- analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównań z IBR, AKA, BEND + RTX⁸;
- analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z VEN + RTX;
- analiza kosztów konsekwencji (CCA) dla porównania z VEN mono.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy wynoszący 30 lat.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

⁷ Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności.

⁸ *Ibidem.*

Model

CUA

Analizy użyteczności kosztów wnioskodawcy przeprowadzono z wykorzystaniem dwóch zagranicznych modeli ekonomicznych, które dostosowano do warunków polskich ([REDACTED]).

W ramach analizy [REDACTED] wykorzystano model semi-Markowa. W przypadku [REDACTED] w modelowaniu wykorzystano technikę typu PSM (*ang. partitioned survival model*).

W powyższych modelach uwzględniono trzy stany zdrowia:

- stan wolny od progresji choroby (PF);
- stan progresji choroby (PD);
- zgon (ZGON).

W modelach uwzględniono cykl o długości 4 tygodni oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu Markowa, przeżycie całkowite (OS) oszacowano przy użyciu trzech prawdopodobieństw przejścia:

- TTP (czas do progresji, *ang. time to progression*): prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PF do PD,
- PrePS (przeżycie w stanie bez progresji, *ang. pre-progression survival*): prawdopodobieństwo zgonu podczas PF, tj. prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PF do stanu zgon,
- PPS (przeżycie po progresji, *ang. post-progression survival*): prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PD do stanu zgon.

Strukturę modelu Markowa wykorzystanego w AE wnioskodawcy przedstawiono na poniższym schemacie.



Rysunek 2. Schemat struktury modelu ekonomicznego wnioskodawcy – [REDACTED]

Dla populacji z oporną/nawrotową PBL, (...) w modelu PSM wykorzystano dane kliniczne w zakresie PFS (*ang. progression-free survival*) i OS (*przeżycie całkowite, ang. overall survival*).

W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci z kohorty znajdują się w stanie PF. Stan PF obejmuje pacjentów, którzy żyją i nie wystąpiła u nich progresja choroby. W kolejnych cyklach stan zdrowia pacjentów modelowany jest przez krzywe PFS i OS, tzn.:

- odsetek pacjentów w stanie PF w danym cyklu określony jest przez wartość PFS,
- odsetek pacjentów w stanie zgon w danym cyklu określony jest przez wartość $1-OS$;
- odsetek pacjentów w stanie PD w danym cyklu określony jest przez wartość $OS-PFS$.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu PSM wykorzystanego w AE wnioskodawcy.



Rysunek 3. Schemat struktury modelu ekonomicznego wnioskodawcy –

Modele opracowano w programie Microsoft Office Excel.

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 2.2.1. AE wnioskodawcy.

CMA

Analizę minimalizacji kosztów wnioskodawcy przeprowadzono z wykorzystaniem modeli ekonomicznych uwzględnionych dla poszczególnych wskazań w CUA.

W ramach wariantu podstawowego analizę CMA przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym - *przyjęto metodykę zgodną z metodyką zastosowaną w analizie kosztów-użyteczności, przy czym ze względu na stwierdzony brak różnic w efektywności ZAN i komparatorów, dla których przeprowadzono CMA, przyjęto jednakowe krzywe dla efektywności (...).*

Ocenę kosztów stosowania przeprowadzono w [redacted].

W ramach wariantu dodatkowego, wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów przy zastosowaniu podejścia uproszczonego, polegającego na porównaniu kosztów w rocznym horyzoncie czasowym (bez uwzględnienia efektów zdrowotnych).

CCA

Analizę konsekwencji kosztów przeprowadzono dla porównania ZAN vs VEN mono.

W wariantcie podstawowym, CCA przeprowadzono z wykorzystaniem modelu ekonomicznego [redacted], przyjmując założenie o tożsamej efektywności VEN mono oraz VEN + RTX oraz ZAN vs VEN mono.

Dodatkowo przedstawiono wariant obliczeń, w którym (...) *uwzględniono wyniki dla ZAN uzyskane w modelu ekonomicznym oraz przeprowadzono uproszczone oszacowanie kosztów, LY i QALY dla VEN mono w oparciu o wyniki skuteczności raportowane w badaniu Jones 2018. Jednocześnie, w podejściu tym pominięto koszty kolejnych linii leczenia.*

Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, ze względu na dużą heterogeniczność badań ALPINE i Jones 2018 nie wyznaczono wyników inkrementalnych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Charakterystyki wejściowe populacji docelowej z PBL przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badań RCT dla ZAN: SEQUOIA [redacted] i ALPINE ([redacted]).

Skuteczność kliniczna

W celu określenia efektywności porównywanych interwencji, wykorzystywano krzywe czasu do progresji (TTP), przeżycia w stanie bez progresji (PrePS), czasu do przerwania leczenia (TTD), przeżycia bez progresji leczenia i przeżycie po progresji (PPS) ().

Dane dotyczące ZAN i BEND + RTX oparto głównie na wynikach badania SEQUOIA, które wykorzystano do określenia skuteczności w zakresie TTP i PrePS, a także TTD.

W przypadku terapii ZAN uwzględniono łączną populację z badania SEQUOIA, tj. kohortę 1 (pacjenci bez del17p) i kohortę 2 (pacjenci z del17p), a w przypadku BEND + RTX wyniki dla kohorty 1 (pacjenci bez del17p).

W przypadku krzywej TTD, najlepsze dopasowanie dla ZAN (...) uzyskano przy wykorzystaniu krzywej log-normalnej w oparciu o kryterium AIC oraz krzywej wykładniczej na podstawie kryterium BIC. Przy czym, zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, (...) w opinii ekspertów uzyskanej przez autorów oryginalnego modelu uznano, że najbardziej uzasadnioną długoterminową ekstrapolacją w przypadku terapii ZAN będzie krzywa log-normalna. Dla schematu BEND + RTX najlepsze dopasowanie na podstawie kryteriów AIC i BIC uzyskano dla krzywej log-logistycznej.

Ze względu na brak wystarczających danych z badania SEQUOIA (niewielka liczba zgonów u pacjentów przed wystąpieniem progresji choroby) w celu przeprowadzenia wiarygodnego modelowania przeżycia w stanie bez progresji przyjęto jednakową, uśrednioną krzywą wyznaczoną dla ZAN i BEND + RTX (wykorzystano zarówno dane o zgonach w ramieniu ZAN, jak i BEND + RTX). W analizie podstawowej, w oparciu o kryteria AIC i BIC dla krzywej PrePS uwzględniono rozkład wykładniczy. Krzywa PrePS została ograniczona przez ryzyko zgonu w populacji ogólnej.

SEQUOIA, w modelowaniu PFS PPS wykorzystano dane tj. badania MURANO dla BEND + RTX i VEN + RTX oraz RESONATE dla IBR i AKA. Dla IBR i AKA, w zakresie krzywych PFS i PPS, najlepsze dopasowanie uzyskano uwzględniając rozkład wykładniczy (zgodnie z kryteriami AIC i BIC). Dla schematów BEND + RTX i VEN + RTX najlepsze dopasowanie krzywej PPS na podstawie kryteriów AIC i BIC uzyskano odpowiednio dla rozkładu Wiebulla i rozkładu wykładniczego. Ze względu określony maksymalny czas stosowania BEND + RTX (6 cykli) i VEN + RTX (VEN maks. 24 mies., RTX maks. 6 cykli) w analizowanym wskazaniu, w ramach kolejnych linii leczenia w modelu uwzględniono bezpośrednio krzywą Kaplana-Meiera dla PFS z badania MURANO (brak konieczności ekstrapolacji krzywej PFS).

Szczegóły modelowania dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia przedstawiono w rozdz. 3.5.1.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ZAN vs CLB + RTX, w AE wnioskodawcy wykorzystano Krzywą TTP dla CLB + RTX określono uwzględniając stosowny HR⁹ w odniesieniu do krzywej TTP dla ZAN. Krzywą PrePS wyznaczono stosując metodykę spójną ze sposobem wyznaczenia tej krzywej dla ZAN i BEND + RTX. Modelowanie PFS i PPS przeprowadzono analogicznie jak dla ZAN i BEND + RTX.

W celu zapewnienia braku różnic w efektach zdrowotnych ZAN względem IBR, AKA i VEN + OBI, w AE wnioskodawcy dla powyższych interwencji przyjęto jednakowe krzywe TTP oraz PrePS, a także jednakowe OS dla przeżycia (dla wszystkich interwencji porównywanych w ramach CMA przyjęto krzywe jak dla ZAN).

Szczegółowe informacje w zakresie modelowania parametrów skuteczności w tym również uwzględnionych rozkładów parametrycznych przedstawiono w rozdz. 3.3.1 AE wnioskodawcy.

Zestawienie źródeł danych dla efektów zdrowotnych uwzględnionych w modelu przedstawiono poniżej.

⁹Przyp. analityków: ZAN vs CLB + RTX: HR

Tabela 49. Źródła danych dotyczących uwzględnionych efektów zdrowotnych – [redacted]
 [redacted] (źródło: AE wnioskodawcy)

Porównanie	Punkt końcowy	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych – ZAN	Typ porównania	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych - komparator
ZAN vs BEND + RTX	TTP	Badanie SEQUOIA	CUA	Badanie SEQUOIA
	PrePS			
	TTD			
ZAN vs CLB + RTX	TTP	Badanie SEQUOIA	CUA	Porównanie pośrednie względem ZAN (NMA)
	PrePS			Badanie SEQUOIA (wspólna krzywa dla ZAN, BEND+RTX oraz pozostałych komparatorów)
	TTD			TTD określono w oparciu o czas do wystąpienia progresji choroby ograniczony przez maksymalną liczbę cykli
ZAN vs IBR, ZAN vs AKA, ZAN vs VEN + OBI	TTP	Badanie SEQUOIA	CMA	Ze względu na typ analizy, dla komparatorów przyjęto takie same dane w zakresie efektywności jak dla ZAN

Skróty: ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; CLB – chlorambucyl; OBI – obinutuzumab; VEN – wenetoklaks; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; OS – przeżycie całkowite; TTP – czas do progresji, PrePS – przeżycie w stanie bez progresji; TTD – czas do przerwania leczenia; PFS – przeżycie bez progresji.

Łażenia dotyczące czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami [redacted], przyjęte w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Interwencja	Krzywa TTD	Maksymalny czas leczenia	Źródło
ZAN	Leczenie do progresji	Brak ograniczeń	SEQUOIA (na podstawie na podstawie krzywej TTP i PrePS)
IBR	Leczenie do progresji	Brak ograniczeń	SEQUOIA (zgodnie z krzywą dla ZAN)
AKA	Leczenie do progresji	Brak ograniczeń	SEQUOIA (zgodnie z krzywą dla ZAN)
VEN + OBI	Leczenie do progresji	VEN 12 cykli	SEQUOIA (zgodnie z krzywą dla ZAN)
		OBI 6 cykli	
BEND + RTX	Na podstawie krzywej KM dla TTD z badania SEQUOIA	6 cykli	SEQUOIA
CLB + RTX	Leczenie do progresji	6 cykli	Zgodnie z krzywą PrePS z badania SEQUOIA oraz z krzywą TTP dla ZAN z badania SEQUOIA zmodyfikowaną przez HR wyznaczony w oparciu o [redacted]

Skróty: ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; CLB – chlorambucyl; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; OBI – obinutuzumab; TTP – czas do progresji, PrePS – przeżycie w stanie bez progresji; TTD – czas do przerwania leczenia.

[redacted] wykorzystano dane dotyczące skuteczności oparte na danych dotyczących PFS, OS i TTD.

Dane dotyczące skuteczności ZAN i IBR [redacted] zaczerpnięto z badania ALPINE.

W oparciu o kryteria AIC i BIC najlepsze dopasowanie dla krzywych PFS dla ZAN i IBR uzyskano przy wykorzystaniu krzywej Weibulla. Natomiast dla danych dotyczących OS, na podstawie kryterium BIC oraz wizualnej oceny krzywych w dożywotnym horyzoncie uwzględniono krzywe wykładnicze.

Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe porównanie ZAN względem pozostałych komparatorów. W związku z tym efektywność ZAN względem AKA określono w oparciu o [redacted]

a ZAN vs BEND + RTX w oparciu o [redacted] (krzywe PFS i OS dla tych porównań określono, odnosząc obliczone wartości HR do krzywych PFS i OS dla ZAN). Uwzględniono wartości HR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego dla ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND + RTX w zakresie OS i PFS przyjęte w AE wnioskodawcy, [redacted]

Scenariusz	HR [95%CI] - OS		HR [95%CI] - PFS	
	ZAN vs AKA	ZAN vs BEND + RTX	ZAN vs AKA	ZAN vs BEND + RTX
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Szczegółowe informacje w zakresie modelowania parametrów skuteczności, w tym również uwzględnionych rozkładów parametrycznych [redacted] przedstawiono w rozdz. 3.3.2 AE wnioskodawcy.

Ze względu na wybór techniki analitycznej, dla porównania ZAN i VEN + RTX przyjęto jednakowe krzywe PFS i OS, przy czym dla wszystkich interwencji porównywanych w ramach CMA przyjęto krzywe jak dla ZAN.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań ALPINE i Jones 2018 (badanie dotyczące skuteczności VEN mono), nie przeprowadzono porównania pośredniego.

W wariancie podstawowym, przyjęto założenie, że efektywność schematu VEN mono jest taka, jak efektywność VEN + RTX. Biorąc pod uwagę, że porównanie ZAN vs VEN + RTX przeprowadzono jako CMA przyjmując skuteczność VEN + RTX na poziomie skuteczności ZAN, również w przypadku porównania ZAN vs VEN mono założono, że schematy te są jednakowo skuteczne.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, założono skuteczność ZAN zgodną z wynikami badania SEQUOIA oraz skuteczność VEN zgodna z wynikami badania Jones 2018. W zakresie skuteczności VEN mono, na podstawie odsetka pacjentów bez progresji choroby po 12 miesiącach leczenia raportowanego w badaniu Jones 2018 dopasowano krzywą wykładniczą dla PFS i OS.

Zestawienie źródeł danych dla efektów zdrowotnych uwzględnionych w modelu [redacted] przedstawiono poniżej.

Tabela 52. Źródła danych dotyczących uwzględnionych efektów zdrowotnych – [redacted] (źródło: AE wnioskodawcy)

Porównanie	Punkt końcowy	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych – ZAN	Typ porównania	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych - komparator
[redacted]				
ZAN vs IBR	OS	Badanie ALPINE	CUA	Badanie ALPINE
	PFS			
	TTD			
ZAN vs AKA	OS	Badanie ALPINE	CUA	Porównanie pośrednie względem ZAN (MAIC)
	PFS			Porównanie pośrednie względem ZAN (MAIC)
	TTD			TTD określono w oparciu o PFS dla AKA
ZAN vs BEND + RTX	OS	Badanie ALPINE	CUA	Porównanie pośrednie względem ZAN (NMA)
	PFS			Porównanie pośrednie względem ZAN (NMA)
	TTD			TTD określono w oparciu o PFS dla BEND + RTX ograniczony przez maksymalną liczbę cykli
ZAN vs VEN + RTX	OS	Badanie ALPINE	CMA	Ze względu na typ analizy, dla komparatorów przyjęto takie same dane w zakresie efektywności jak dla ZAN
	PFS			

Porównanie	Punkt końcowy	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych – ZAN	Typ porównania	Źródło danych dot. efektów zdrowotnych - komparator
	TTD			
ZAN vs VEN mono	OS	Badanie ALPINE	CCA	- Wariant podstawowy – założono brak różnic w efektywności porównywanych schematów i przyjęto te same dane jak w przypadku ZAN - Wariant dodatkowy – badanie Jones 2018
	PFS			
	TTD			TTD określono w oparciu o PFS (w wariacie podstawowym PFS dla ZAN, w wariacie dodatkowym PFS dla VEN mono)

Skróty: ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; IBR – brutyn b; AKA – akalabrutynib; OS – przeżycie całkowite; TTP – czas do progresji, PrePS – przeżycie w stanie bez progresji; TTD – czas do przerwania leczenia; PFS – przeżycie bez progresji

Założenia dotyczące czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami [redacted], przyjęte w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Podsumowanie założeń dla czasu trwania leczenia w [redacted] (źródło: AE wnioskodawcy)

Interwencja	Krzywa TTD	Maksymalny czas leczenia	Źródło
ZAN	Leczenie do progresji	Bez ograniczeń	ALPINE
IBR	Krzywa wykładnicza dopasowana do krzywej TTD z badania ALPINE	Bez ograniczeń	
AKA	Leczenie do progresji	Bez ograniczeń	Zgodnie z krzywą PFS z badania ALPINE zmodyfikowaną przez HR wyznaczony w oparciu o [redacted]
VEN + RTX	Leczenie do progresji	24 miesiące	ALPINE (zgodnie z krzywą dla ZAN)
		6 cykli	
BEND + RTX	Leczenie do progresji	6 cykli	Zgodnie z krzywą PFS z badania ALPINE zmodyfikowaną przez HR wyznaczony w oparciu o [redacted]
VEN mono	Leczenie do progresji	Bez ograniczeń	ALPINE (zgodnie z krzywą dla ZAN)

Skróty: ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; IBR – brutynib; AKA – akalabrutynib; TTP – czas do progresji, PrePS – przeżycie w stanie bez progresji; TTD – czas do przerwania leczenia; PFS – przeżycie wolne od progresji.

Śmiertelność

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że w każdym cyklu ryzyko zgonu w populacji docelowej będzie nie niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z populacji ogólnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2019 roku.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 3.7.):

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumor lysis syndrome*)
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania, monitorowania),
- koszty opieki terminalnej,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*).

Koszty interwencji i komparatorów

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Brukinsa będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej i wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.79 (komentarz odnoszący się do kwalifikacji leku do nowej grupy przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3).

Tabela 54.

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	
Brukinsa 120 x 80 mg					

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

W oszacowaniach kosztów komparatorów uwzględniono następujące substancje czynne:

- stosowane w ramach programu lekowego w terapii VEN + OBI, IBR, VEN + RTX i VEN mono: obinutuzumab, wenetoklaks, ibrutynib, akalabrutynib,
- stosowane w ramach chemioterapii w schematach BEND + RTX, CLB + RTX: bendamustyna, rytuksymab, chlorambucyl.

W ramach analizy podstawowej koszty jednostkowe OBI, VEN, IBR oraz CLB wyznaczono na podstawie danych z przetargów. Koszty RTX, BEND zaczerpnięto z komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii.

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w analizie wartości kosztów.

Tabela 55. Koszty jednostkowe uwzględnionych substancji czynnych (źródło: AE wnioskodawcy)

Substancja	ZAN	OBI	IBR	AKA	VEN	CLB	RTX	BEND
Koszt NFZ za 1 mg (zł)		6,16	0,74	1,67	1,29	1,60	3,46	1,61

Skróty: ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; CLB – chlorambucyl; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; OBI – obinutuzumab.

Dawkowanie

Dawkowanie ZAN określono zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego. Dawkowanie leków w schematach VEN + OBI, VEN + RTX, VEN mono, IBR i AKA określono na podstawie kryteriów programu lekowego B.79.

Dawkowanie schematów BEND + RTX oraz CLB + RTX przyjęto w oparciu o wytyczne kliniczne Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (PALG 2021).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Dawkowanie leków uwzględnione w modelach (źródło: AE wnioskodawcy)

Schemat	Subs.	Cykl	Dawka	Liczba podań na cykl	Cykl	Maksymalny czas leczenia	Źródło
ZAN	ZAN	wszystkie	160 mg	56	28 dni	do progresji	ChPL
IBR	IBR	wszystkie	420 mg	28	28 dni	do progresji	PL B.79
AKA	AKA	wszystkie	100 mg	56	28 dni	do progresji	PL B.79
VEN + OBI	OBI	1	1000 mg	3	28 dni	-	PL B.79
		2-6	1000 mg	1	28 dni	-	
	VEN	tydzień 1	20 mg	7	-	-	
		tydzień 2	50 mg	7	-	-	

Schemat	Subs.	Cykl	Dawka	Liczba podań na cykl	Cykl	Maksymalny czas leczenia	Źródło
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
		tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	12 cykli	
BEND + RTX	BEND	1-6	1. linia: 90 mg/m ² Kolejne linie: 70 mg/m ²	2	28 dni	6 cykli	Wytyczne PALG 2021
		1	375 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	
	RTX	2-6	500 mg/m ²	1	28 dni		
CLB + RTX	CLB	1-6	0,5 mg/kg	2	28 dni	6 cykli	Wytyczne PALG 2021
	RTX	1	375 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	
		2-6	500 mg/m ²	1	28 dni		
VEN + RTX	VEN	tydzień 1	20 mg	7	-	-	PL B.79
		tydzień 2	50 mg	7	-	-	
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
		tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	24 miesiące	
	RTX	1	375 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	
		2-6	500 mg/m ²	1	28 dni		
VEN mono	VEN	tydzień 1	20 mg	7	-	-	PL B.79
		tydzień 2	50 mg	7	-	-	
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
		tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	do progresji	

Skróty: PL – program lekowy; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; CLB – chlorambucyl; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; OBI – obinutuzumab.

W AE wnioskodawcy uwzględniono względną intensywność dawkowania (RDI, *relative dose intensity*) zdefiniowaną jako stosunek rzeczywistej intensywności dawki (tj. całkowitej dawki w mg otrzymanej przez pacjenta podzielonej na czas trwania leczenia w dniach) i planowanej intensywności dawki w okresie całego badania klinicznego. Wartości RDI dla poszczególnych terapii oszacowane przez wnioskodawcę wyniosły:

- ██████████: 98% - dla ZAN (badanie SEQUOIA), 98% dla IBR (badanie RESONATE-2), 99,2% dla AKA (badanie ELEVATE-TN), 95,1% dla VEN + OBI (badanie CLL14), 97,6% - BEND + RTX (badanie SEQUOIA), 97,6% dla CLB + RTX (jak dla BEND + RTX, badanie SEQUOIA);
- ██████████: 99,7% - dla ZAN, 99,8% dla IBR (badanie ALPINE); 99,5% dla AKA (badanie ASCEND), 97,0% dla VEN + RTX, 100,0% dla BEND + RTX (badanie MURANO), 97,0% dla VEN mono (jak dla VEN + RTX, badanie MURANO).

Koszty kolejnych linii leczenia

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że część pacjentów otrzyma ██████████ po wystąpieniu progresji odpowiednio w populacji ██████████ oraz ██████████.

W ramach kosztów kolejnych linii leczenia uwzględniono koszty zastosowanych leków, ich podania oraz monitorowania¹⁰.

¹⁰ Koszty monitorowania uwzględniono wyłącznie na populacji nieleczzonej

Rodzaj stosowanych terapii został określony w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii, zgodnie z którym w populacji [REDAKTOWANE] w ramach kolejnej linii leczenia będą stosowane schematy IBR, VEN + RTX, AKA oraz BEND + RTX, natomiast w populacji [REDAKTOWANE] schematy IBR, VEN + RTX, AKA, VEN mono oraz BEND + RTX.

Oszacowanie udziałów terapii stosowanych w poszczególnych liniach leczenia oparto na danych z opinii eksperckich. Przy czym, ze względu na zmiany w programach lekowych dotyczących leczenia PBL wprowadzonych od 1 stycznia 2023 r., m.in. refundacji IBR w opornej/nawrotowej PBL ([REDAKTOWANE]) oraz objęcie refundacją AKA w ramach 2. i kolejnych linii leczenia w populacji chorych z delecją 17p (del17p) lub mutacją TP53 (mTP53), bez dodatkowych ograniczeń oraz w populacji chorych bez del17p i mTP53 (po spełnieniu jednego z dodatkowych kryteriów), w oszacowaniach wnioskodawcy uwzględniono dodatkowe założenia. Populację pacjentów leczonych w kolejnej linii terapii podzielono względem występowania del17p i/lub mTP53 przy pomocy odsetka, który zaczerpnięto z badania MURANO. Ponadto, arbitralnie założono, iż (...)

Udziały terapii stosowanych w poszczególnych liniach leczenia przyjęte w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 57. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia, analiza podstawowa – [REDAKTOWANE] (źródło: AE wnioskodawcy)

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]			
	VEN + RTX	IBR	AKA	BEND + RTX
ZAN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
IBR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AKA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
VEN + OBI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
BEND + RTX	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
CLB + RTX	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Skróty: PL – program lekowy; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; CLB – chlorambucyl; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; OBI – obinutuzumab.

Tabela 58. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia, [REDAKTOWANE] – analiza podstawowa (źródło: AE wnioskodawcy)

Terapia	Terapia stosowana w kolejnej linii leczenia				
	VEN mono	VEN + RTX	IBR	AKA	BEND + RTX
ZAN (oprócz porównania z VEN mono)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ZAN (porównanie z VEN mono)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
IBR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AKA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
VEN + RTX	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
BEND + RTX	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
VEN mono	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Skróty: ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; VEN mono – wenetoklaks w monoterapii.

Szczegóły oszacowania udziałów kolejnych linii leczenia przedstawiono w rozdz. 5.5.1.1 oraz 5.5.2.1 AE wnioskodawcy.

Koszty leczenia 2. i kolejnej linii modelowano m.in. na podstawie czasu trwania leczenia i czasu przeżycia.

W przypadku [REDAKTOWANE], (...) modelowanie przeżycia (w tym czasu trwania leczenia) pacjentów stosujących kolejną linię terapii przeprowadzono w oparciu o krzywe PFS i OS [REDAKTOWANE] z badań klinicznych dla terapii [REDAKTOWANE], tj. badania MURANO (dla VEN + RTX i BEND + RTX) oraz RESONATE (dla IBR i AKA).

Natomiast w przypadku [REDAKTOWANE], w modelowaniu uwzględniono czas trwania terapii w kolejnych liniach leczenia określony na podstawie median czasu trwania leczenia dla poszczególnych schematów raportowanych w następujących badaniach: Munir 2018 (dla IBR i AKA), Seymour 2018 (dla VEN + RTX oraz BEND + RTX) oraz Jones 2018 dla VEN mono.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.5.1.2 oraz 5.5.2.2 AE wnioskodawcy.

Koszty podania

W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż leki doustne (ZAN, IBR, AKA, VEN, BEND i CLB) nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem (zerowe koszty podania).

Podanie leków dożylnych (OBI) w ramach programu lekowego będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* rozliczanego w ramach katalogu dla programów lekowych (Zarządzeniem nr 31/2023/DGL Prezesa NFZ).

Natomiast podanie leków dożylnych w ramach chemioterapii (RTX) będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* rozliczanego w ramach katalogu chemioterapii (Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ).

Wycenę punktu dla powyższych świadczeń obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na II połowę 2022 roku ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń odpowiednio w zakresie program lekowy – średnia ze świadczeń leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (kod produktu 03.0000.403.02) i leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ibrutynibem (kod produktu 03.0000.392.02) oraz chemioterapia w trybie jednodniowym w zakresie skojarzonym (kod produktu 03.0000.112.02).

Tabela 59. Koszty podania uwzględnione w analizie wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,36 zł	661,62 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (leki podstawowe)	390	1,38 zł	537,18 zł

Szczegółowy opis naliczania kosztów podań przedstawiono w rozdz. 3.9.3 AE wnioskodawcy.

Koszty monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania dla poszczególnych substancji finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych w oparciu o wycenę świadczeń 5.08.08.0000127 *Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii* oraz 5.08.08.0000128 *Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wenetoklaks, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib, akalabrutynib) – 2 i kolejny rok terapii*.

W przypadku schematów stosowanych w ramach chemioterapii koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj. 6 razy w roku).

W odniesieniu do braku aktywnego leczenia przyjęto, że koszt naliczany będzie według wyceny świadczenia 5.30.00.0000012 *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* przyjęto (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące tj. 6 razy w roku).

Uwzględnione koszty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Koszty monitorowania uwzględnione w analizie (źródło AE wnioskodawcy)

Schemat	Koszt monitorowania / cykl
ZAN	1 rok: 418,54 zł/ Kolejne lata: 355,08 zł
IBR	1 rok: 418,54 zł/Kolejne lata: 355,08 zł
AKA	1 rok: 418,54 zł/Kolejne lata: 355,08 zł
VEN + OBI	418,54 zł
VEN + RTX	1 rok: 418,54 zł/2 rok: 355,08 zł
VEN mono	1 rok: 418,54 zł/ Kolejne lata: 355,08 zł
CLB + RTX	124,37 zł
BEND + RTX	124,37 zł
Brak terapii	48,14 zł

Skróty: ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; CLB – chlorambucyl; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; OBI – obinutuzumab.

Koszt opieki terminalnej

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w naliczanym horyzoncie czasowym, naliczany będzie jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni.

Średni koszt opieki terminalnej (6 071,87 zł) wyznaczono na podstawie kosztów jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (świadczenie 5.15.00.0000146) lub w hospicjum domowym (świadczenie 5.15.00.0000149) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.

Koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS)

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jednorazowy koszt profilaktyki TLS naliczany przypadku terapii schematami z VEN (w pierwszym cyklu terapii).

Założono, że u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS (27,84% pacjentów na podstawie badania MURANO), podawana będzie rasbirykaza w dawce 0,2 mg/kg mc. przez 5 dni (na podstawie analizy NICE 2022 r dla VEN). Koszt rasbirykazy oszacowano na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ.

Koszt podania rasbirykazy przypisano zgodnie z wyceną świadczenia 5.08.05.0000176 *hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach* (na podstawie Zarządzenia nr 44/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii).

Wartości wyznaczonych kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 61. Koszt leczenia TLS – dane przyjęte w analizie dla schematów zawierających VEN

Populacja	Koszt leczenia TLS
Pacjenci z uprzednio nieleczoną PBL	14 797,17 zł
Pacjenci z oporną/nawrotową PBL	14 863,19 zł

Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia następujących zdarzeń niepożądanych (AE): anemia, trombocytopenia, zapalenie płuc, neutropenia, limfopenia, leukopenia, reakcja poinfuzyjna, hiperglikemia, nadciśnienie, gorączka neutropeniczna, migotanie przedsionków.

Szczegółowy opis oszacowania kosztów AE przedstawiono w rozdz.3.9.7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Uwzględnione wartości kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (źródło: AE wnioskodawcy)

AE	Koszt leczenia
Anemia	2 324,05 zł
Trombocytopenia	2 324,05 zł
Limfopenia	2 324,05 zł
Zapalenie płuc	2 654,34 zł
Neutropenia, gorączka neutropeniczna	7 639,67 zł
Leukopenia	2 324,05 zł
Reakcja poinfuzyjna	0,00 zł
Hiperglikemia	3 369,11 zł
Nadciśnienie	1 701,42 zł
Migotanie przedsionków	1 488,01 zł

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej, dla obu analizowanych populacji użyteczności stanów „przed progresją” oraz „po progresji” uwzględnionych w modelach wnioskodawcy określono na podstawie wyników badania Beusterien 2010.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusze, w których wartości użyteczności określono w oparciu o dane z analizy Kosmas 2015 (scenariusze TN-U-1, TN-U-2 [redacted]) oraz dane z badania Fergusson 2008 (scenariusze RR-U-1, RR-U-2 odpowiednio dla [redacted]).

Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelach wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

Stan	Uprzednio nieleczona PBL			Oporna/nawrotowa PBL		
	Analiza podstawowa (SE)	Analiza wrażliwości		Analiza podstawowa (SE)	Analiza wrażliwości	
		Scen. TN-U-1*	Scen. TN-U-2^		Scen. RR-U-1*	Scen. RR-U-2^
Przed progresją	0,84 (0,015)	0,71	0,78	0,71 (0,018)	0,66	0,65
Po progresji	0,68 (0,021)	0,59	0,47	0,65 (0,023)	0,59	0,47

*wartości użyteczności określono w oparciu o dane z analizy Kosmas 2015

^wartości użyteczności określono w oparciu o dane z analizy Fergusson 2008

Skróty: SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Dodatkowo w modelu wnioskodawcy uwzględniono spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi (źródło: AE wnioskodawcy)

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło	Czas trwania AE (dni)	Źródło
Anemia	-0,0900	NICE 2022*	23,21	NICE 2022*
Trombocytopenia	-0,1100		23,21	
Neutropenia	-0,1630		15,09	
Gorączka neutropeniczna	-0,1630		15,09	
Hiperglikemia	-0,050		20,99	
Reakcja poinfuzyjna	-0,2000		3,4	

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło	Czas trwania AE (dni)	Źródło
Zapalenie płuc	-0,1950	Tolley 2013	18,20	NICE 2015 [^]
Nadciśnienie	-0,0200	Wehler 2018	21,00	Założenie wnioskodawcy
Migotanie przedsionków	-0,2200		14	
Limfopenia	-0,1100	Założenie analogiczne do danych dla trombocytopenii	23,21	Założenie analogiczne do danych dla trombocytopenii
Leukopenia	-0,1100		23,21	

*analiza NICE dotycząca stosowania wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

[^]analiza NICE dotycząca stosowania idelalazybu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted content]

Tabela 65. Wyniki analizy podstawowej dla porównania [Redacted]

Parametr	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 66. Wyniki analizy podstawowej dla porównania

Parametr								

[Redacted text block]

Tabela 67. Wyniki analizy podstawowej dla porównania

Parametr								
Perspektywa NFZ								

[Redacted text block]

Ze względu na dużą heterogeniczność badań ALPINE i Jones 2018 nie wyznaczono inkrementalnych wyników skuteczności.

Tabela 68. Wyniki analizy podstawowej dla porównania

Parametr				
Perspektywa NFZ				

Tabela 69. Wyniki analizy podstawowej dla porównania

Parametr				

przyjmując skuteczność ZAN i VEN mono odpowiednio na podstawie wyników badania SEQUOIA i badania Jones 2018.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ceny progowe uzyskane w wariantach pozostają bez zmian, w związku z czym wyniki analizy progowej przedstawiono łącznie dla obu wariantów.

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dla porównań ZAN vs IBR/AKA/VEN + OBI została przeprowadzona z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między

¹¹ 175 926 zł

kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. Wartości cen zbytu netto oszacowanych przez wnioskodawcę, dla porównań ZAN vs IBR/AKA/VEN + OBI, w dożywotnim horyzoncie czasowym wyniosły odpowiednio:

[REDACTED]

Zestawienie oszacowanych cen dla analizowanych porównań [REDACTED]

Tabela 70. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe produktu Brukinsa - [REDACTED]
[REDACTED] (źródło: AE wnioskodawcy)

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

Skróty: ZAN – zanubrutynib; BEND – bendamustyna; RTX – rytuksymab; VEN – wenetoklaks; CLB – chlorambucyl; IBR – ibrutynib; AKA – akalabrutynib; OBI – obinutuzumab.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[REDACTED]

¹² Ibidem.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
RR -H	Horyzont czasowy (30)	15 lat
RR-D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
RR-PFS	PFS dla ZAN i IBR (rozkład Weibulla)	Rozkład log-logistyczny
RR-OS	OS dla ZAN i IBR (rozkład wykładniczy)	Rozkład log-normalny
RR PFS OS HR NM A	Współczynnik k dla porównania ZAN vs AKA (ELEVATE-RR [redacted] HR)	NMA HR
RR_PFS_HR_MIN	Współczynnik k HR w zakresie PFS dla porównania ZAN vs BEND+RTX ([redacted] HR)	Dolna wartość przedziału ufności wynosząca 0,10
RR_PFS_HR_MAX	Współczynnik k HR w zakresie PFS dla porównania ZAN vs BEND+RTX ([redacted] HR)	Górna wartość przedziału ufności wynosząca 0,31
RR_PFS_OS_HR=1	Współczynnik k HR w zakresie PFS dla porównania ZAN vs AKA (ELEVATE-RR [redacted] HR)	HR=1
	Współczynnik k HR w zakresie OS dla porównania ZAN vs AKA oraz ZAN vs BEND+RTX (ELEVATE-RR [redacted] HR – AKA, [redacted] HR – BEND+RTX)	HR=1
RR_OS_HR_MIN	Współczynnik k HR w zakresie OS dla porównania ZAN vs BEND+RTX ([redacted] HR)	Dolna wartość przedziału ufności wynosząca 0,33
RR-Subs-Tx-1	Rozpowszechnienie kolejnych linii leczenia – udziały AKA, IBR i VEN w kolejnej linii leczenia dostosowane do kryteriów refundacji w PL (nieuwzględnianie VEN mono po ZAN i AKA i przeliczony podział udziałów IBR i AKA)	Udziały VEN mono wskazane przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej ankiety
RR-Subs-Tx-2		Udział IBR i AKA – 50%/50%
RR - U-1	Użyteczności stanów zdrowia (Beusterien 2010)	Fergusson 2008
RR - U-2		Kosmas 2015

Analiza jednokierunkowa

Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu [redacted] Szczegółowe wyniki dla [redacted] przedstawiono w rozdz. A.2.3. AE wnioskodawcy.

[redacted]

[redacted]

• [redacted]

[redacted]

[redacted]

• [redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

W analizie probabilistycznej (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne (1000 iteracji) symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.



Rysunek 4.



Rysunek 5.



Rysunek 6.



Rysunek 7.



Rysunek 8.

Szczegółowe wyniki [redacted] 4.1,1,3 i 4,2.1.3 [redacted] oraz A.2.1.2 i A.2.2.2. [redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 73. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W analizie przeprowadzonej przez wnioskodawcę dla [redacted] pominięto porównanie wnioskowanej terapii ze schematem chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem oraz chlorambucylem i cyklofosfamidem w monoterapii. W opinii analityków Agencji terapie te powinny zostać ujęte jako komparatory w analizie ekonomicznej Szersze uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Tak. Analizę CUA przeprowadzono dla porównania ZAN vs BEND + RTX, ZAN vs CLB + RTX [redacted] oraz dla ZAN vs IBR, ZAN vs AKA [redacted]. Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów efektywności (CEA). W AE wnioskodawcy w przypadku porównania ZAN vs AKA [redacted] przeprowadzono analizę CUA. Zdaniem analityków Agencji, [redacted] Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.1
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont (30-letni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o dwa modele dostarczone przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnych modeli, wynikające np. z ich struktury, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Parametry dotyczące TTP, PrePS, PFS, PPS, OS oraz TTD dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnim konieczna była ich ekstrapolacja. Aby zbadać wpływ ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.
- Z uwagi na ograniczoną liczbę zdarzeń po progresji zarejestrowanych w badaniu SEQUOIA modelowanie pacjentów [redacted] oparto o wyniki z innych badań: MURANO dla terapii VEN + RTX i BEND + RTX oraz RESONATE dla IBR i AKA.

- W badaniu SEQUOIA () odnotowano (), W związku z powyższym ekstrapolacja TTP cechuje się niepewnością.
- W badaniu ALPINE (). Podobnie, w przypadku zgonów () W związku z powyższym ekstrapolacja PFS i OS cechuje się niepewnością.
- Brak jest opublikowanych danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W związku z tym przyjęto udziały schematów zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów z zakresu hematologii. Ponadto, w momencie przeprowadzenia badania nie były znane obecne kryteria refundacji IBR i AKA. W konsekwencji konieczne było skorygowanie odpowiedzi ekspertów tak, aby możliwie najlepiej odzwierciedlały aktualne kryteria programu B.79. Korekty te wiążą się z przyjęciem określonej interpretacji odpowiedzi udzielonych przez ekspertów. Ponadto ze względu na brak danych o potencjalnym podziale udziałów pomiędzy IBR i AKA przyjęto w tym zakresie dodatkowe założenia. Ze względu na niepewność odnośnie udziałów leków w kolejnych liniach leczenia, przeprowadzono analizy wrażliwości w tym zakresie.
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania Beusterien 2010 odnalezionego w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. W publikacji tej raportowano użyteczności dla szeregu stanów zdrowia. Przyjęto, że najbardziej odpowiednimi wartościami określającymi użyteczności stanów PF i PD w modelach będą wartości użyteczności dla (). Stany te, mimo, że nie są zdefiniowane dokładnie tak, jak stany zdrowia w modelu, wydają się jednak stanowić ich najbliższe odzwierciedlenie.
- Ze względu na heterogeniczność populacji z badania ALPINE i Jones 2018 wiarygodne porównanie ZAN i VEN mono nie jest możliwe. W związku z tym przeprowadzono porównanie przy uproszczonych założeniach przyjmując, że efektywność VEN mono jest taka, jak VEN + RTX, co sprowadza analizę dla tego porównania do porównania kosztów ZAN i VEN mono.
- W analizie wykorzystano dane dotyczące śmiertelności naturalnej populacji Polski za rok 2019, mimo dostępności danych za 2021 rok. Podejście zostało podyktowane faktem istotnego wpływu pandemii COVID-19 na wzrost śmiertelności w populacji ogólnej.
- Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego terapia ZAN może być kontynuowana do momentu wystąpienia progresji lub wystąpienia innych kryteriów wyłączenia z programu. Z uwagi na zbliżony przebieg krzywych czasu do progresji i czasu trwania leczenia założono, że leczenie będzie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, co oznacza, że nie uwzględniono możliwości przerwania leczenia z przyczyn innych niż progresja. Przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.
- Zgodnie z zapisami PL B.79 leczenie IBR, AKA oraz w schematach zawierających VEN mono może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji lub wystąpienia innych kryteriów wyłączenia z programu. Z uwagi na brak danych pozwalających na wiarygodne określenie czasu trwania terapii, założono, że leczenie będzie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby (z wyjątkiem IBR ()), co oznacza, że nie uwzględniono możliwości przerwania leczenia z przyczyn innych niż progresja.
- Prawdopodobieństwo zgonu w analizowanej populacji ograniczono przez śmiertelność w populacji ogólnej. W () ryzyko zgonu w populacji ogólnej jest wyższe niż ryzyko zgonu wynikające z badania SEQUOIA, więc już od pierwszego cyklu uwzględniono śmiertelność ogólną. Podobnie, (), ryzyko zgonu w populacji ogólnej od pewnego momentu (zależnego od zastosowanego w kolejnej linii leczenia zestawu terapii) przekracza ryzyko zgonu wynikające z badań RESONATE i MURANO uwzględnionych do modelowania ().
- Koszty kolejnej linii () mogą być niedoszacowane, gdyż przy wyznaczaniu odsetka progresujących pacjentów w danym cyklu odejmowane są wszystkie zgony jakie miały miejsce w tym cyklu, nie zaś tylko te, które miały miejsce w stanie PF. Brak jest jednak możliwości bardziej precyzyjnego oszacowania tego odsetka. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że ZAN jest

bardziej lub równie skuteczny jak komparatory, zastosowane podejście jest konserwatywne (w większym stopniu zaniżane są koszty kolejnej linii w ramieniu ZAN niż w ramieniu komparatorów).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych skuteczności ZAN względem wybranych komparatorów co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania poza horyzont czasowy badań klinicznych. Należy podkreślić, iż analiza ekonomiczna została przeprowadzona bezpośrednio w oparciu o badania randomizowane jedynie dla porównania ZAN vs BEND + RTX w [REDACTED] (badanie SEQUOIA) oraz dla porównania ZAN vs IBR [REDACTED] (badanie ALPINE). Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio ZAN z pozostałymi komparatorami. W związku, z tym dla większości porównań wykorzystano wyniki [REDACTED]

- W przypadku porównania ZAN vs AKA [REDACTED] przeprowadzono analizę CUA. W uzasadnieniu wnioskodawcy wskazano, iż *uzyskano wartości HR wskazujące na* [REDACTED]

Ponadto w badaniu RCT porównującym bezpośrednio AKA i IBR (ELEVATE-RR) wykazano porównywalną skuteczność dla tych leków w zakresie PFS (HR = 1,00 [0,79; 1,27]). W konsekwencji, biorąc pod uwagę wykazaną wyższą skuteczność ZAN w porównaniu z IBR w zakresie PFS (w badaniu ALPINE) i porównywalną skuteczność IBR i AKA, można domniemywać wyższej skuteczności ZAN w porównaniu do AKA.

Niemniej, zdaniem analityków Agencji, z [REDACTED] zakresie porównanych technologii preferencyjną technikę analityczną stanowi analiza minimalizacji kosztów. Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

W odpowiedzi rozszerzano argumentację przedstawianą w ramach analiz. Wskazano m.in., iż (...) zgodnie z § 5 ust. 3 Rozporządzenia „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” Zapis ten nie ma charakteru jednoznacznie determinującego wymóg przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów w określonych okolicznościach, a jedynie wskazuje na taką możliwość. W konsekwencji, nawet w przypadku przyjęcia wniosku o braku różnic w efektywnościach terapii ZAN i AKA, Rozporządzenie nie narzuca konieczności przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla tego porównania.

Przy czym, zgodnie z prośbą analityków Agencji, w ramach uzupełnień przekazano wyniki CMA dla porównania ZAN vs AKA w [REDACTED].

- Jak wskazano w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych w analizie wnioskodawcy dotyczącej [REDACTED] pominięto porównanie wnioskowanej terapii ze schematem chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem oraz chlorambucylem i cyklofosfamidem w monoterapii.

Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, iż schemat chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem jest finansowany w programie lekowym B.79 w populacji uprzednio nieleczonej oraz wymieniany w zaleceniach praktyki klinicznej, powinien zostać uwzględniony jako komparator w analizach wnioskodawcy. Zasadnym wydaje się również uwzględnienie cyklofosfamidu i chlorambucylu jako ewentualnych komparatorów dodatkowych. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wnioskodawcy dotyczące danych wejściowych

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawiono w rodz.5.3.1.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W modelu wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (badania Beusterien 2010 – analiza podstawowa, Kosmas 2015 i Fergusson 2008 – analiza wrażliwości). Wartości użyteczności dla stanu przed progresją i po progresji uzyskane z badań SEQUOIA i ALPINE nie zostały wykorzystane w modelu globalnym

Nie przedstawiono dyskusji odnoszącej się do przyjętych wartości w oparciu o użyteczności dla ogólnej populacji w Polsce. Ponadto z uwagi na fakt, iż badania Beusterien 2010, Kosmas 2015 i Fergusson 2008 przeprowadzono w populacji Brytyjskiej, wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej mogą nie odpowiadać w pełni populacji polskiej.

Wartości użyteczności uzyskane z badań SEQUOIA i ALPINE nie zostały również uwzględnione w analizie wrażliwości.

- Biorąc pod uwagę niedojrzałość danych OS raportowanych w badaniu SEQUOIA (), w modelowaniu wnioskodawcy uwzględniono uśrednioną krzywą czasu przeżycia przed wystąpieniem progresji dla ZAN i BEND + RTX (ekstrapolacja z wykorzystaniem krzywej wykładniczej) ograniczoną przez ryzyko zgonu w populacji ogólnej. Należy też dodać, iż w oparciu o analizę możliwości dopasowania innych rozkładów, odstąpiono od przeprowadzenia analiz wrażliwości dla PrePS.

Natomiast dla populacji w modelowaniu wykorzystano dane OS dla ZAN vs IBR z badania ALPINE wskazując, iż dla krzywych OS zachodzi założenie proporcjonalności hazardu. Należy jednak wskazać na niedojrzałość danych OS uwzględnionych w AE.

W związku z powyższymi wynikami w zakresie OS dla ZAN uwzględnione w modelach wnioskodawcy obarczone są dużą niepewnością.

- W odniesieniu , w modelowaniu wyników terapii ZAN uwzględniono łączną populację z badania SEQUOIA, tj. kohortę 1 (pacjenci bez del17p) i kohortę 2 (pacjenci z del17p), a w przypadku BEND + RTX wyniki dla kohorty 1 (pacjenci bez del17p), przy czym nie przedstawiono wyjaśnień dla przyjętej metodologii. Kumulacja wyników dla powyższych subpopulacji oraz niespójność względem ramienia BEND + RTX może stanowić ograniczenie w zakresie wyników skuteczności klinicznej ZAN uwzględnionych w modelu wnioskodawcy dla .
- Z uwagi m.in. na ograniczenia danych z badania SEQUOIA, modelowanie OS i PFS pacjentów leczonych po progresji do oparto o wyniki innych badań (badania MURANO dla IBR i AKA oraz RESONATE dla BEND + RTX i VEN + RTX). Należy przy tym zaznaczyć, że rodzaj terapii stosowany w kolejnych liniach został określony na podstawie opinii eksperckich.
- Ponadto, wartość udziałów poszczególnych terapii stosowanych w ramach 2. i kolejnych linii leczenia określono na podstawie badania ankietowego oraz arbitralnych założeń wnioskodawcy. Należy przy tym zaznaczyć, iż w założenia dotyczące wielkości udziałów mają wpływ zarówno na koszty (), jak i efekty kliniczne (krzywa PPS). W związku z powyższymi, efekty kliniczne oraz koszty oszacowania 2. i kolejnych linii leczenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy obarczone są niepewnością.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na przeanalizowaniu wyników symulacji przeprowadzonych przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Testowano również powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych.

Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, *wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.*

Analitycy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu. Wybrany model jest odpowiedni do analizowanego problemu decyzyjnego i pozwala na modyfikację parametrów wejściowych i weryfikację wyników.

Walidacja konwergencji

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu wnioskodawcy nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych przeprowadzonych dla zanubrutynibu w analizowanych wskazaniach, umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji (szczegóły przeglądu przedstawiono w rozdz. A.1.1 AE wnioskodawcy).

Walidacja zewnętrzna

- przeżycie wolne od progresji

Wiarygodność wyników dla ZAN w zakresie przeżycia wolnego od progresji (krzywa TTP + PrePS) zweryfikowano w oparciu o dane dotyczące krzywej PFS z badań RESONATE-2 oraz ALLIANCE dla IBR.

Badanie RESONATE-2 było badaniem RCT III fazy z udziałem pacjentów leczonych [redacted] / chłoniaka z małych limfocytów (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma), w którym oceniono efektywność IBR względem CLB. Badanie ALLIANCE było randomizowanym badaniem, przeprowadzonym [redacted], oceniającym efektywność IBR względem BEND + RTX.

- przeżycie całkowite

Wiarygodność wyników dla ZAN i BEND + RTX w zakresie przeżycia całkowitego (PrePS + PPS) zweryfikowano w oparciu o dane dotyczące krzywych OS z badania ALLIANCE oraz badania RESONATE-2.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 74. Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz przeżyciem całkowitym w badaniach RESONATE-2 i ALLIANCE oraz w niniejszej analizie (źródło: AE wnioskodawcy)

Źródło	Interwencja	Przeżycie wolne od progresji		Przeżycie całkowite	
		5-letnie przeżycie	7-letnie przeżycie	5-letnie przeżycie	7-letnie przeżycie
ZAN					
Niniejsza analiza	ZAN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RESONATE-2	IBR	70%	59%	83%	78%
ALLIANCE	IBR	66%	-	83%	-
BEND + RTX					
Niniejsza analiza	BEND + RTX	[redacted]	[redacted]	b/d	b/d

ALLIANCE	BEND + RTX	77%	b/d	b/d	b/d
----------	------------	-----	-----	-----	-----

Krzywą KM w zakresie przeżycia wolnego do progresji dla schematu BEND + RTX uwzględnioną w przedmiotowej AE [redacted] porównano z krzywymi z badań MABLE, ALLIANCE i SEQUOIA.

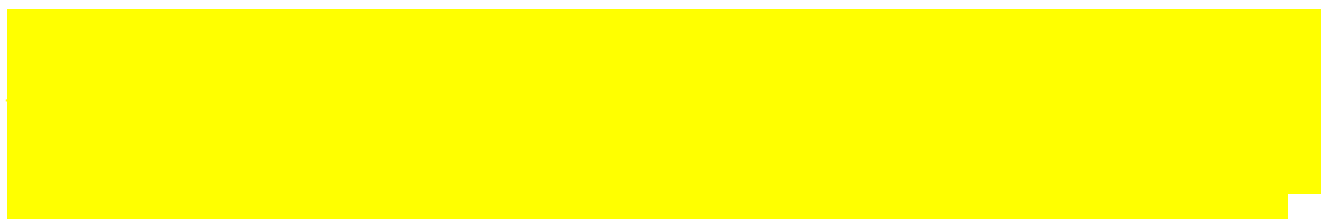


- walidacja ekstrapolacji krzywych PFS dla ZAN i IBR

Zgodnie z informacją podaną w AE wnioskodawcy, w modelu globalnym przeprowadzono walidację zewnętrzną, ekstrapolowana krzywa PFS dla IBR zestawiona została z wynikami innych opublikowanych źródeł danych w tym zakresie, którymi były połączone wyniki badania RESONATE oraz RESONATE-2 (O'Brien 2019). Badania te były wieloośrodkowymi badaniami RCT III fazy dla IBR. Zintegrowane badanie obejmowało 271 chorych (136 uprzednio nieleczonych bez del17p – badanie RESONATE-2 oraz 135 pacjentów z oporną/nawrotową PBL – badanie RESONATE) (...).



Rysunek 9. Ekstrapolowane w modelu krzywe PFS dla ZAN i IBR w porównaniu z wynikami badania RESONATE i RESONATE-2 ([redacted]) (źródło: AE wnioskodawcy)



- Walidacja ekstrapolacji krzywych OS dla ZAN i IBR

Ekstrapolowane krzywe OS dla IBR zostały zwalidowane względem wyników badania RESONATE oraz łącznych wyników badań RESONATE i RESONATE-2 (O'Brien 2019), w których oceniano skuteczność IBR z [redacted] PBL.



Rysunek 10. Ekstrapolowane w modelu krzywe OS dla [redacted] (źródło: AE wnioskodawcy)



Natomiast odnosząc się do wyników raportowanych w publikacji O'Brien 2019 (łącznie wyniki badań RESONATE i RESONATE-2 pacjentów, u których zastosowano [redacted]), wnioskodawca wskazuje, iż krzywa OS *przebiega nieco powyżej krzywej KM dla IBR z badania ALPINE, co jest wynikiem oczekiwanym, biorąc pod uwagę, że tylko 79% pacjentów leczonych IBR w badaniu ALPINE przyjęło wcześniej* [redacted].

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

Szczegółowi opis walidacji zewnętrznej przeprowadzonej przedstawiono w rozdz. 6.3 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Do ograniczeń AE wnioskodawcy należy brak uwzględnienia w populacji pacjentów [redacted] schematu CLB + OBI oraz schematu IBR +VEN¹³, którego ocena w AOTMiT toczy się równoległe do niniejszego wniosku. W związku z tym, poniżej przedstawiono uproszczone zestawienie kosztów zanubrutynibu, IBR +VEN oraz pozostałych technologii finansowanych w programie B.79 w I linii leczenia PBL.

Zestawienie opracowano w ramach AWA Imbruvica 2023 (OT.423.1.13.2023). W ramach zestawienia ujęto jedynie koszty poszczególnych substancji (wg dawkowania zgodnego PL B.79). Oszacowania przeprowadzono w jednakowym horyzoncie czasowym dla każdej z porównywanych terapii (przyjęto maksymalny dozwolony zapisami PL czas stosowania schematu obinutuzumab+chlorambucyl czyli 6 28-dniowych cykli). Pozostałe parametry (koszty poszczególnych leków) przyjęto zgodnie z AWA Imbruvica 2023 (OT.423.1.13.2023)¹⁴. Koszt zanubrutynibu uwzględniono zgodnie z przedmiotowym wnioskiem.

Szacunkowe koszty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Obliczenia własne AOTMiT (źródło: AWA Imbruvica 2023 (OT.423.1.15.2023))

Schemat	Koszt za 1 mg [PLN]	Koszt 6 cykli terapii [PLN]	Maks. czas leczenia terapią wg PL B.79
Zanubrutynib	[redacted]		
Ibrutynib			

¹³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8060-40-2023-zlc>

¹⁴

Schemat	Koszt za 1 mg [PLN]	Koszt 6 cykli terapii [PLN]	Maks. czas leczenia terapią wg PL B.79
Wenetoklaks			
Ibrutynib			
Akalabrutynib			
Chlorambucyl			
Obinutuzumab			
Wenetoklaks			
Obinutuzumab			

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacji docelowej zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:

W populacji pacjentów z PBL [redacted] analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności dla porównań ZAN vs BEND + RTX i ZAN vs CLB + RTX oraz analizy minimalizacji kosztów dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA i ZAN vs VEN + OBI.

W populacji pacjentów z [redacted] analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA, ZAN vs BEND + RTX, analizy minimalizacji kosztów dla porównania ZAN vs VEN + RTX oraz analizy konsekwencji kosztów dla porównania ZAN vs VEN mono.

Populacja z [redacted]

W CUA wnioskodawcy przeprowadzonej w odniesieniu do [redacted]

Zgodnie CUA wnioskodawcy przeprowadzonej w odniesieniu do [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę,

[REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych skuteczności ZAN względem wybranych komparatorów co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania poza horyzont czasowy badań klinicznych. Należy podkreślić, iż analiza ekonomiczna została przeprowadzona bezpośrednio w oparciu o badania randomizowane jedynie dla porównania ZAN vs BEND + RTX w [REDACTED] (badanie SEQUOIA) oraz dla porównania ZAN vs IBR [REDACTED] (badanie ALPINE). Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio ZAN z pozostałymi komparatorami. W związku z tym dla większości porównań, wykorzystano wyniki [REDACTED]

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż ze względu na niedojrzałość danych dotyczących OS w badaniach SEQUOIA i ALPINE oraz [REDACTED] ekstrapolacja danych dotyczących PFS i OS cechuje się niepewnością.

W przypadku porównania ZAN vs AKA [REDACTED] w analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę CUA. Niemniej, zdaniem analityków Agencji, z uwagi na [REDACTED]

[REDACTED]

Do ograniczeń AE wnioskodawcy należy też brak uwzględnienia w populacji pacjentów [REDACTED] jako komparatorów schematu CLB + OBI oraz schematu IBR + VEN¹⁵, którego ocena w AOTMiT toczy się równolegle do niniejszego wniosku. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono uproszczone zestawienie kosztów zanubrutynibu, IBR + VEN oraz pozostałych technologii finansowanych w programie B.79 w I linii leczenia PBL, opracowane w ramach AWA Imbruvica 2023 (OT.423.1.13.2023).

[REDACTED]

¹⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8060-40-2023-zlc>

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było *określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa) w populacji zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na to, że leczenie ma być dostępne w ramach programu lekowego perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjent) są tożsame.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji zanubrutynibu we wnioskowanej populacji. Obecnie pacjenci z PBL są leczeni w ramach programu lekowego B.79 (obinutuzumab, wenetoklaks, ibrutynib, akalabrutynib) oraz lekami dostępnymi w katalogu chemioterapii i aptece (bandamustyna, rytuksymab, chlorambucyl).

W scenariusz nowym przyjęto, że zanubrutynib zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu i częściowo zastąpi terapie stosowane obecnie (wskazane jako komparatory dla poszczególnych populacji).

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu oszacowań pozostałych danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono zmianę parametrów dotyczących m.in. liczebności populacji docelowej, udziału opcji terapeutycznych we wnioskowanych populacjach na podstawie wyników badania ankietowego, uwzględnienia kosztów kolejnej linii leczenia oraz różnych wartości HR dla TTP, PFS i OS dla porównań między ZAN a komparatorami.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu oraz szczegółowe wartości uwzględnionych parametrów przedstawiono w rozdz. 2. AWB wnioskodawcy.

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową:

•

Oszacowanie liczebności populacji w AWB wnioskodawcy polegało na określeniu:

○

(szczegółowy opis przeprowadzonych oszacowań AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.).

Zestawienie założeń uwzględnionych w oszacowaniach populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. Liczebność potencjalnej populacji docelowej – zestawienie założeń wnioskodawcy

Etap oszacowań		Wartość/odsetek		Źródło danych
		I rok	II rok	
A.	Odsetek dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną PBL	100%		Didkowska 2016
B.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 (regresja liniowa skorygowana o przeszacowanie z 2012 r i 2021 r.)	23 491	24 500	Oszacowanie własne wnioskodawcy na podst. danych z AWA Imbruvica (zlecenie 73/2022)
C.	Prognoza liczby zgonów na PBL w latach 2022-2025	1 067	1 084	Oszacowanie własne wnioskodawcy na podst. Didkowska 2016 i danych GUS z lat 2014-2021
D.	Liczba pacjentów żyjących na koniec roku	22 424	23 416	Oszacowanie własne wnioskodawcy D. = B. – C.
E.	Liczba nowych rozpoznań PBL	2 059	2 076	Oszacowanie własne wnioskodawcy E. = B.(rok) – D.(rok-1)
F.				Oszacowanie własne wnioskodawcy na podst. Nabhan 2016 – ekstrapolacja danych na horyzont 15-letni metodą regresji logarytmicznej
G.				
H.				
I.				
J.				
K.				



Tabela 77.

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.7.2.1. i 2.10.):

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*),
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, podania, monitorowania) – uwzględniono w analizie wrażliwości,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia AE.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz rozdz. 5.1.2.), z uwzględnieniem kosztów jednostkowych, zużycia zasobów oraz krzywych przeżycia. W analizie podstawowej pominięto koszty ponoszone po progresji na 1. linii leczenia (koszty monitorowania po progresji i koszty kolejnej linii), ze względu na uwzględnienie populacji leczonej w 2. i kolejnych liniach leczenia.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Udziały w rynku



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Ze względu na zmiany w programach lekowych dotyczących PBL na początku 2023 r. nie są dostępne wiarygodne dane dot. zmian na rynku leków. Dlatego też oszacowań dokonano na podstawie opinii ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Brukinsa przyjął IBR, AKA, VEN+OBI, BEND+RTX i CLB+RTX w populacji [redacted] oraz IBR, AKA, VEN+RTX, BEND+RTX i VEN w populacji [redacted]. Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę lek Brukinsa jest finansowany ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), a więc dla pojedynczych pacjentów. Nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatny (lek wydawany w ramach programu lekowego) spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji (patrz: rozdz. 3.1.2.3.).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz: rozdz. 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości oraz wskazano warianty minimalny i maksymalny. W analizie wnioskodawcy jako scenariusz minimalny wskazano [redacted]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 7 AWB wnioskodawcy):

- Modelowanie czasu trwania terapii i przepływu pacjentów pomiędzy dostępnymi schematami leczenia oparto na danych z analizy ekonomicznej. Ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się zatem na ograniczenia analizy wpływu na budżet.
- Brak jest opublikowanych polskich danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej, w szczególności brak jest danych NFZ w tym zakresie w publicznie dostępnych domenach. W konsekwencji, oszacowanie przeprowadzono kompilując odnalezione dane NFZ, dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów.
- Liczba zdiagnozowanych pacjentów z PBL w latach 2012-2021 uwzględniona przy oszacowaniu liczebności populacji wykazuje stabilny trend wzrostowy w latach 2014-2019 oraz zaburzenie tego trendu między rokiem 2013 i 2014 (z niezidentyfikowanych przyczyn, potencjalnie związanych ze sposobem raportowania danych) i w latach 2020-21 (z powodu pandemii COVID-19). W konsekwencji w celu przeprowadzenia prognozy konieczne było przeprowadzenie regresji w oparciu o okres ze stabilnym trendem, a następnie skorygowanie danych o przeszacowania związane z zaburzeniem trendu.

- [redacted]
- *Udziały leków określono w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe. Badanie zostało przeprowadzone w listopadzie 2022 r., a więc przed wprowadzeniem zmian w programach lekowych dla PBL w styczniu 2023 r. W konsekwencji konieczne było przeliczenie wyników badania w zakresie rozpowszechnienia terapii, przyjmując założenia odnośnie znaczenia odsetków wskazanych przez ekspertów. Ze względu na niepewność przyjętych odsetków przeprowadzono kilka wariantów analizy wrażliwości w celu przeanalizowania tego parametru na końcowe wyniki.*

Komentarz analityków Agencji:

Udziały w rynku (zastępowanie terapii) określono na podstawie opinii ekspertów. Jak wskazuje wnioskodawca ankietę przeprowadzono przed wprowadzeniem zmian w programach lekowych dot. PBL (przed 1.01.2023 r.), a więc ankietowani eksperci nie znali zakresu zmian, jakie wprowadzono. Wymusiło to konieczność uwzględnienia dodatkowych, arbitralnych założeń wnioskodawcy, co wpłynęło na wiarygodność oszacowań.

W toku oceny AWB wnioskodawcy Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- W rozdz. 2.7.2.1. wskazano, że w analizie uwzględniono koszty z analizy ekonomicznej. Wymieniono m.in. koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS), jednak w rozdz. 2.10 nie przedstawiono tych kosztów.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Przedstawiono 17 alternatywnych scenariuszy (szczegóły AWB wnioskodawcy, aneks A.1.), w których testowano zmienność wybranych parametrów:

- parametry populacyjne (scenariusze A):

[redacted]

○ [redacted]

- parametry dotyczące udziału leków (scenariusze B):

[redacted]

○ [redacted]

- parametry zaczerpnięte z analizy ekonomicznej (scenariusze C-H):

[redacted]

- alternatywne wartości dla krzywej TTP dla porównania ZAN vs CLB+RTX (wartość podstawowa vs wartość minimalna/maksymalna);

[redacted]

- alternatywne źródła danych dla HR dla PFS i OS dla porównania ZAN vs AKA [redacted]
- alternatywne źródła danych dla HR dla PFS dla porównania ZAN vs BEND+RTX (wartość podstawowa vs wartość minimalna/maksymalna);
- alternatywne źródła danych dla HR dla OS dla porównania ZAN vs BEND+RTX (wartość podstawowa vs wartość minimalna);

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji. Niemniej biorąc pod uwagę brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie liczebności populacji, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest *określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa) w populacji zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, w perspektywie NFZ (ze względu na dostępność leku w ramach programu lekowego pacjenci nie uczestniczą w kosztach terapii).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją leku Brukinsa we wnioskowanym wskazaniu będzie związane

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca przyjętych przez wnioskodawcę udziałów w rynkach leków.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie,

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o ocenę treści proponowanego programu lekowego. Pani profesor Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, nie zgłosiła uwag do treści proponowanego programu lekowego. Pan profesor Jan Walewski, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii, również nie zgłosił uwag.

W związku z zawartą w zleceniu Ministerstwa Zdrowia dodatkową prośbą o ocenę części „Monitorowanie programu lekowego”, następujące pytanie zostało skierowane do ekspertów klinicznych: *Czy wskaźniki skuteczności terapii w części "Monitorowanie programu lekowego" projekcie programu lekowego B.79. są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii dostępnych w ramach programu lekowego? Jeśli nie, proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które byłyby właściwe.*

Pani profesor Lidia Gil nie zgłosiła uwag. Pan profesor Jan Walewski wskazał, że *wskaźniki skuteczności (ocena kliniczna przez lekarza oraz morfologia krwi) są standardowymi i wystarczającymi metodami oceny skuteczności leczenia chorych na PBL.*

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do projektu programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Brukina (zanubrutynib) we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6.06.2023 r. (aktualizacja 3.07.2023 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych: Brukina, zanubrutynib, chronic lymphocytic leukemia. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych (G-BA 2022, PBAC 2023, HAS 2023 i NCPE 2023).

Niemiecka agencja G-BA wydała pozytywną rekomendację dla stosowania zanubrutynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z CLL uprzednio nieleczonych, (przy czym w populacji niekwalifikującej się do terapii FCR wykazano dodatkowe korzyści, natomiast w populacji kwalifikującej się do terapii FCR nie wykazano wyższości nad komparatorem) oraz w populacji pacjentów z chorobą nawracającą/oporną (wykazano dodatkowe korzyści u pacjentów, którzy nie otrzymywali ani inhibitora BTK, ani inhibitora BCL2, natomiast nie wykazano dodatkowych korzyści wśród pacjentów po uprzedniej terapii co najmniej jednym inhibitorem BTK, co najmniej jednym inhibitorem BCL2 oraz co najmniej jednym inhibitorem BTK i jednym inhibitorem BCL2). Australijska PBAC wydała pozytywne rekomendacje dla stosowania leku Brukina u pacjentów uprzednio nieleczonych z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)/chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) oraz z nawrotową lub oporną na leczenie (R/R) przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)/chłoniakiem z małych limfocytów (SLL), uznanych za niekwalifikujących się do leczenia lub ponownego leczenia analogiem puryn.

Na stronach NICE (National Institute for Health and Care Excellence), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) i ZN (Zorginstituut Nederland) odnaleziono informacje o trwających procesach oceny, których wyniki są spodziewane w najbliższych miesiącach. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 83. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Brukina

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2023	w monoterapii u dorosłych pacjentów z PBL uprzednio nieleczonych	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano, że stosowanie zanubrutynibu przyniosło niewielką dodatkową korzyść w grupie pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) bez obecności genetycznych czynników ryzyka, których stan ogólny i choroby współistniejące czynią ich niekwalifikującymi się do terapii FCR w porównaniu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>Nie wykazano dodatkowej korzyści w grupie pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) bez obecności genetycznych czynników ryzyka, które ze względu na stan ogólny i choroby współistniejące kwalifikują się do leczenia FCR oraz osoby dorosłe z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) z genetycznymi czynnikami ryzyka.</p>
	w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano, że stosowanie zanubrutynibu przyniosło niewielką dodatkową korzyść w grupie pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie PBL, którzy nie otrzymywali ani inhibitora BTK, ani inhibitora BCL2 w porównaniu z ibrutinibem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem lub chemioimmunoterapią FCR lub BR lub ClbR (w każdym przypadku tylko w przypadku długiego okresu wolnego od nawrotu i braku genetycznych czynników ryzyka).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Nie wykazano dodatkowej korzyści w grupie pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie PBL: - po poprzedniej terapii co najmniej jednym inhibitorem BTK w porównaniu z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem; - po poprzedniej terapii co najmniej jednym inhibitorem BCL2 w porównaniu z ibrutynibem; - po poprzedniej terapii co najmniej jednym inhibitorem BTK i jednym inhibitorem BCL2 w porównaniu z terapią specyficzną dla pacjenta, spośród terapii: idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem; bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem; chlorambucyl w skojarzeniu z rytuksymabem; BSC; biorąc pod uwagę choroby współistniejące, stan ogólny, genetyczne czynniki ryzyka oraz powodzenie i tolerancję poprzedniej terapii.
PBAC 2023	w leczeniu uprzednio nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL)/chłoniaka z małych limfocytów (SLL)	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Wskazano, że rekomendacja jest oparta na analizie minimalizacji kosztów, w związku z czym nie oczekuje się istotnej klinicznie poprawy skuteczności lub ograniczenia toksyczności zanubrutynibu w porównaniu do wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem ani zaspokojenia pilnej potrzeby klinicznej ze względu na obecność terapii alternatywnej.
	w leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie (R/R) przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)/chłoniakiem z małych limfocytów (SLL), uznanych za niekwalifikujących się do leczenia lub ponownego leczenia analogiem puryn	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Wskazano, że rekomendacja jest oparta na analizie minimalizacji kosztów, w związku z czym nie oczekuje się istotnej klinicznie poprawy skuteczności lub ograniczenia toksyczności zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem lub akalabrutynibem ani zaspokojenia pilnej potrzeby klinicznej ze względu na obecność terapii alternatywnej.
HAS 2023	leczenie dorosłych pacjentów z nawracającą i/lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), po leczeniu immunochemioterapią lub po leczeniu iBCL-2, kwalifikującego się do terapii inhibitorem BTK i niekwalifikujący się do leczenia wenetoklaksem	Komitet odrzucił wnioski o umożliwienie wcześniejszego dostępu dla leku Brukina. Stwierdzono, że wnioskowane wskazanie stanowi poważną, rzadką i powodującą niepełnosprawność chorobę, dla której jednak istnieje i jest dostępne inne leczenie (akalabrutynib). Nie wykazano wyższości zanubrutynibu nad akalabrutynibem i nie uznano go za terapię innowacyjną. Tym samym uznano, że wprowadzenie dostępu dla leku Brukina można odczytać.
NCPE 2023	w monoterapii u dorosłych pacjentów z PBL, u pacjentów nieleczonych z del(17p) lub mutacjami TP53 lub u pacjentów z oporną i/lub nawrotową chorobą	W ramach tzw. szybkiej oceny NCPE wskazało, że nie jest zalecana pełna ocena HTA oraz odrzuciło wnioski o refundację leku Brukina ze względu na zaproponowaną cenę.

Skróty: BR – bendamustyna+ rytuksymab; ClbR – chlorambucyl + rytuksymab; FCR – schemat fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; HTA – ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment); NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PBL – przewlekła białaczka limfocytowa

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 84. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach wniosku i zaktualizowanej APD lek Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112

Wnioskodawca wskazał jednocześnie, że w większości analizowanych agencji HTA trwają prace nad przygotowaniem rekomendacji w sprawie finansowania zanubrutynibu u pacjentów z PBL. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.04.2023 r., znak PLR.4500.225.2023.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 28.04.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.05.2023 r., znak OT.423.1.15.2023.2.OG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.06.2023 r.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, ICD-10: C91.1) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Jest to nowotwór układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) klasyfikuje CLL jako białaczkowego chłoniaka limfocytarnego, który różni się od chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*) jedynie białaczkową manifestacją. Zgodnie z klasyfikacją WHO, CLL z definicji zawsze stanowi chorobę nowotworowych limfocytów B.

Jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~4,2/100 tys. i wzrasta z wiekiem - >80. r.ż. wynosi ~30/100 tys. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata; ~10% przypadków w wieku <55. r.ż. Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety.

Przebieg naturalny CLL jest zróżnicowany, czasem możliwy do przewidzenia na podstawie danych klinicznych i genetycznych. Wiele zdarzeń towarzyszących chorobie, jak anemia czy też nieprawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy, wymaga stosowania leczenia wspomagającego, które powoduje wzrost ponoszonych kosztów socjoekonomicznych oraz wpływa negatywnie na jakość życia.

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia - 3-8 lat i zależy od wielu czynników. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (zwłaszcza skóry, guzów litych i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory główne dla ZAN w [REDAKTOWANE] wskazał: ibrutynib (IBR), akalubrytynib (AKA) wenetoklaks + obinutuzumab (VEN + OBI), bendamustynę + rytuksymab (BEND + RTX). Schemat chlorambucyl + rytuksymab (CLB + RTX) został określony jako komparator dodatkowy.

W leczeniu [REDAKTOWANE] jako komparatory główne wskazano: IBR, AKA, BEND + RTX oraz wenetoklaks + rytuksymab (VEN + RTX). Wenetoklaks w monoterapii został uwzględniony jako komparator dodatkowy.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatorów uznano za zasadny.

Niemniej, w analizie wnioskodawcy dotyczącej [REDAKTOWANE] pominięto porównanie wnioskowanej terapii ze schematem chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CLB + OBI).

Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, iż schemat CLB + OBI jest finansowany w programie lekowym B.79 oraz wymieniany w zaleceniach praktyki klinicznej powinien zostać uwzględniony jako komparator. Schemat CLB + OBI został również wskazany jako jedna z aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych przez ekspertów klinicznych, prof. Lidę Gil oraz prof. Jana Walewskiego w ramach przekazanych opinii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej przeprowadzonej dla [REDAKTOWANE] zastosowanie zanubrutynibu wiązało się z brakiem IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z BEND+RTX (porównanie bezpośrednie, badanie SEQUOIA). Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup [REDAKTOWANE]

Ponadto zastosowanie ZAN związane było z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji o 67% w ocenie badacza w porównaniu z BEND+RTX (HR=0,33 (95%CI: 0,22; 0,48) oraz o 58% w ocenie niezależnej komisji (HR=0,42 (95%CI: 0,28; 0,63), badanie SEQUOIA), [REDAKTOWANE]

Zastosowanie ZAN w porównaniu z BEND + RTX (porównanie bezpośrednie) było związane z IS częstszym występowaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji (odpowiednio: ORR: RR=1,10 (95%CI: 1,05; 1,16), RR=1,11 (95%CI: 1,04; 1,18), PR: RR=1,35 (95%CI: 1,21; 1,51), RR=1,33 (95%CI: 1,19; 1,48)). Niemniej zastosowanie ZAN vs BEND + RTX było związane z IS rzadszym występowaniem całkowitej odpowiedzi i całkowitej odpowiedzi bez pełnej odnowy hematologicznej (CR+CRi) oraz odpowiedzi na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR) zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji (odpowiednio: CR+CRi: RR=0,49 (95%CI: 0,31; 0,80), RR=0,44 (95%CI: 0,25; 0,77), nPR: RR=0,27 (95%CI: 0,10; 0,73), RR=0,21 (95%CI: 0,06; 0,73)).

Jakość życia oceniono w ramach badania SEQUOIA z zastosowaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Zastosowanie ZAN vs BEND + RTX (porównanie bezpośrednie) związane było z IS poprawą jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego (MD=3,8 (95%CI: 0,8; 6,7)) oraz zmęczenia (MD=-4,5 (95%CI: -8,9; -0,1)), biegunek (MD=-6,2 (95%CI: -10; -2,5)), nudności i wymiotów (MD=-4,2 (95%CI: -6,8; -1,6)) w 24 tyg. obserwacji. Co więcej, ogólny wynik w zakresie jakości życia również był IS statystycznie wyższy u pacjentów otrzymujących ZAN vs. BEND+RTX (MD=4,9 (95%CI: 0,9; 9,0)). Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie pełnienia ról społecznych oraz bólu w 24 tyg. obserwacji.

[REDAKTOWANE] zastosowanie zanubrutynibu wiązało się z brakiem IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z IBR (porównanie bezpośrednie, badanie ALPINE), [REDAKTOWANE]

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ZAN vs VEN, a także badań umożliwiających porównanie pośrednie pomiędzy technologiami wnioskodawca przedstawił jedynie jakościowe zestawienie badań, które ze względu na ograniczenia metodologiczne nie umożliwiają wnioskowania na temat różnic w skuteczności terapii.

Zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR (porównanie bezpośrednie) związane było z IS częstszym występowaniem ogólnej odpowiedzi (ORR, odpowiednio: 83% vs 74% w ocenie badacza (RR= 1,13 (95%CI: 1,04; 1,22)) oraz 86% vs 76% w ocenie komisji oceniającej) (RR=1,14 (95%CI: 1,06; 1,23)), jak również z IS częstszym występowaniem odpowiedzi częściowej (PR) + odpowiedzi na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR) (odpowiednio 76% vs 69% w ocenie badacza (RR= 1,10 (95%CI: 1,01; 1,21)), oraz 80% vs 70% w ocenie komisji oceniającej (RR=1,14 (95%CI: 1,04; 1,25))). W zakresie pozostałych punktów końcowych tj. całkowita odpowiedź na leczenie (CR) + całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi) oraz odpowiedzi na leczenie z limfocytosą (PR-L).

Nie wykazano IS różnic w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 dla porównania ZAN vs IBR po 13 cyklach leczenia (badanie ALPINE).

Przeprowadzona analiza kliniczna charakteryzuje się kilkoma ograniczeniami.

Badania SEQUOIA, ALPINE bezpośrednio porównujące ZAN odpowiednio z BEND + RTX oraz IBR we wnioskowanych populacjach mają status badań niezakończonych, a dane dla przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe. W związku z tym, wnioskowanie o wpływie ZAN na przeżycie całkowite na obecnym etapie obarczone jest dużą niepewnością.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZAN z IBR, AKA, VEN+OBI, CLB+RTX [redacted] przewlekłej białaczki limfocytowej oraz porównujących ZAN z VEN+RTX, BEND+RTX, VEN w [redacted] leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. W związku z powyższym, analizę kliniczną dla powyższych porównań (z wyjątkiem ZAN vs VEN mono) oparto na wynikach [redacted] [redacted]. Porównanie ZAN z VEN mono ograniczono do jakościowego zestawienia wyników badań (badania BGB-3111-305 i Jones 2018), za względu na brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Nie odnaleziono również badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami porównania bezpośredniego ZAN vs BEND+RTX nie wykazano IS różnic w zakresie występowania zgonów (badanie SEQUOIA).

Zgodnie z wynikami badania SEQUOIA zastosowanie ZAN vs BEND+RTX związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. adverse events) jak:

- AEs ≥ 3 . stopnia o 34% (RR=0,66 (95%CI: 0,57; 0,76)),
- AE zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) o 29% (RR=0,71 (95%CI: 0,61; 0,81)),
- TEAE związanych z leczeniem o 21% (RR=0,79 (95%CI: 0,72; 0,86)),
- TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia o 63% (RR=0,37 (95%CI: 0,29; 0,47)),
- [redacted]
- redukcja dawki z powodu TEAE o 80% (RR=0,20 (95%CI: 0,13; 0,33)),
- [redacted]
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, serious adverse events) o 26% (RR=0,74 (95%CI: 0,60; 0,91)),
- ciężkie TEAEs związanych z leczeniem o 67% (RR=0,33 (95%CI: 0,21; 0,51)),
- AEs szczególnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia o 42% (RR=0,58 (95%CI: 0,49; 0,70)).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia występującymi IS częściej w ramieniu ZAN vs IBR były: stłuczenia (19% vs 2%, RR=8,70 (95%CI: 3,52; 21,51)), zakażenie górnych dróg oddechowych (17% vs 7%, RR=2,23 (95%CI: 1,30; 3,81)) oraz ból stawów (RR= 1,89 (95%CI: 1,07; 3,35)). Natomiast najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia występującymi IS rzadziej w ramieniu ZAN były: neutropenia (13% vs 45%, RR= 0,29 (95%CI: 0,20; 0,41)), nudności (10% vs 33%, RR= 0,31 (95%CI: 0,20; 0,47)) oraz gorączka (7% vs 26%, RR= 0,27 (95%CI: 0,16; 0,44)).

Zgodnie z wynikami badania ALPINE wykazano, że zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane jest z IS niższym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu AE sercowo-naczyniowych o 92% (RR=0,08 (95%CI: 0,004; 1,36)). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak zgony ogółem, zgony spowodowane AE i TEAE nie wykazano IS różnic pomiędzy ZAN a IBR (porównanie bezpośrednie).

Zgodnie z wynikami badania ALPINE zastosowanie ZAN związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) jak:

- zaprzestanie terapii o 36% (RR=0,64 (95%CI: 0,51; 0,80)),
- zaprzestanie terapii z powodu AEs o 29% (RR=0,71 (95%CI: 0,52; 0,98)),

- SAEs ogółem o 16% (RR=0,84 (95%CI: 0,71; 0,99)),
- zaprzestanie terapii z powodu SAEs o 31% (RR=0,69 (95%CI: 0,50; 0,96)),
- AEs sercowo-naczyniowe ogółem o 28% (RR=0,72 (95%CI: 0,55; 0,94)),
- zaprzestanie terapii z powodu AEs sercowo-naczyniowych o 93% (RR=0,07 (95%CI: 0,01; 0,54)).

Zgodnie z wynikami badania ALPINE zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS wyższym ryzykiem wystąpienia takich TEAE jakiegokolwiek stopnia jak: zakażenie górnych dróg oddechowych (RR=1,48 (95%CI: 1,05; 2,08)), a także z niższym ryzykiem wystąpienia takich TEAEs jakiegokolwiek stopnia jak: biegunka (RR=0,67 (95%CI: 0,49; 0,91)).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W populacji pacjentów z PBL [redacted] analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności dla porównań ZAN vs BEND + RTX i ZAN vs CLB + RTX oraz analizy minimalizacji kosztów dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA i ZAN vs VEN + OBI.

W populacji pacjentów z [redacted] analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA, ZAN vs BEND + RTX, analizy minimalizacji kosztów dla porównania ZAN vs VEN + RTX oraz analizy konsekwencji kosztów dla porównania ZAN vs VEN mono.

Populacja z [redacted]

W CUA wnioskodawcy przeprowadzonej w odniesieniu do [redacted]

Zgodnie z CUA wnioskodawcy przeprowadzonej w odniesieniu do [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę,

[REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych skuteczności ZAN względem wybranych komparatorów, co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania poza horyzont czasowy badań klinicznych. Należy podkreślić, iż analiza ekonomiczna została przeprowadzona bezpośrednio w oparciu o badania randomizowane jedynie dla porównania ZAN vs BEND + RTX w [REDACTED] (badanie SEQUOIA) oraz dla porównania ZAN vs IBR [REDACTED] (badanie ALPINE). Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio ZAN z pozostałymi komparatorami. W związku z tym dla większości porównań, wykorzystano wyniki [REDACTED]

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż ze względu na niedojrzałość danych dotyczących OS w badaniach SEQUOIA i ALPINE oraz [REDACTED] ekstrapolacja danych dotyczących PFS i OS cechuje się niepewnością.

W przypadku porównania ZAN vs AKA [REDACTED] w analizie wnioskodawcy przeprowadzano analizę CUA. Niemniej, zdaniem analityków Agencji, z uwagi na [REDACTED]

Do ograniczeń AE wnioskodawcy należy też brak uwzględnienia w populacji pacjentów [REDACTED] jako komparatorów schematu CLB + OBI oraz schematu IBR +VEN¹⁶, którego ocena w AOTMiT toczy się równolegle do niniejszego wniosku. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono uproszczone zestawienie kosztów zanubrutynibu, IBR + VEN oraz pozostałych technologii finansowanych w programie B.79 w I linii leczenia PBL, opracowane w ramach AWA Imbruvica 2023 (OT.423.1.13.2023).

¹⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8060-40-2023-zlc>

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest *określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa) w populacji zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, w perspektywie NFZ (ze względu na dostępność leku w ramach programu lekowego pacjenci nie uczestniczą w kosztach terapii).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją leku Brukinsa we wnioskowanym wskazaniu będzie związane

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca przyjętych przez wnioskodawcę udziałów w rynku leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o ocenę treści proponowanego programu lekowego. Pani profesor Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, nie zgłosiła uwag do treści proponowanego programu lekowego. Pan profesor Jan Walewski, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii, również nie zgłosił uwag.

W związku z zawartą w zleceniu Ministerstwa Zdrowia dodatkową prośbą o ocenę części „Monitorowanie programu lekowego”, następujące pytanie zostało skierowane do ekspertów klinicznych: *Czy wskaźniki skuteczności terapii w części "Monitorowanie programu lekowego" projekcie programu lekowego B.79. są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii dostępnych w ramach programu lekowego? Jeśli nie, proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które byłyby właściwe.*

Pani profesor Lidia Gil nie zgłosiła uwag. Pan profesor Jan Walewski wskazał, że *wskaźniki skuteczności (ocena kliniczna przez lekarza oraz morfologia krwi) są standardowymi i wystarczającymi metodami oceny skuteczności leczenia chorych na PBL.*

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do projektu programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Niemiecka agencja G-BA wydała pozytywną rekomendację dla stosowania zanubrutynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z CLL uprzednio nieleczonych, (przy czym w populacji niekwalifikującej się do terapii FCR wykazano dodatkowe korzyści, natomiast w populacji kwalifikującej się do terapii FCR nie wykazano wyższości nad komparatorem) oraz w populacji pacjentów z chorobą nawracającą/oporną (wykazano dodatkowe korzyści u pacjentów, którzy nie otrzymywali ani inhibitora BTK, ani inhibitora BCL2, natomiast nie wykazano dodatkowych korzyści wśród pacjentów po uprzedniej terapii co najmniej jednym inhibitorem BTK, co najmniej jednym inhibitorem BCL2 oraz co najmniej jednym inhibitorem BTK i jednym inhibitorem BCL2). Australijska PBAC wydała pozytywne rekomendacje dla stosowania leku Brukinsa u pacjentów uprzednio nieleczonych z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)/chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) oraz z nawrotową lub oporną na leczenie (R/R) przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)/chłoniakiem z małych limfocytów (SLL), uznanych za niekwalifikujących się do leczenia lub ponownego leczenia analogiem puryn.

Na stronach NICE (National Institute for Health and Care Excellence), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) i ZN (Zorginstituut Nederland) odnaleziono informacje o trwających procesach oceny, których wyniki są spodziewane w najbliższych miesiącach.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 85. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z zapisami programu lekowego B.79 oprócz komparatorów wskazanych przez wnioskodawcę w populacji uprzednio nieleczonej, z przeciwwskazaniami do leczenia schematem FCR refundowany jest również schemat chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem. Dodatkowo polskie wytyczne (PTOK 2020) wskazują, iż w analizowanym wskazaniu możliwy do zastosowania jest również chlorambucyl w monoterapii. Co więcej wytyczne PTHIT-PALG 2021 wskazują na możliwość zastosowania cyklofosfamidu w monoterapii u chorych w bardzo zaawansowanym wieku oraz złym stanie ogólnym. Proszę o uwzględnienie ww. terapii jako technologii alternatywnych dla leku Brukina w ramach leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w I linii leczenia.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoeconomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów.</p> <p>Ponadto obecnie w Agencji procedowany jest wniosek dla leku Imbruvica w skojarzeniu z wenetoklaksem w zbliżonym wskazaniu. Powyższe skutkuje faktem, iż ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem stanowi potencjalny komparator dla leku Brukina, z tego względu proszę również o uwzględnienie ww. schematu jako potencjalnego komparatora dla zanubrutynibu.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił argumentację za nieuwzględnieniem wskazanych interwencji jako komparatorów. Agencja pozostaje na stanowisku, iż wskazane technologie mogą stanowić komparator dla zanubrutynibu.</p>
W ramach analizy klinicznej		
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analiz MAIC oraz NMA przedstawienie wyników ograniczono do parametrów OS i PFS. Brak jest porównawczej oceny innych kluczowych punktów końcowych, w tym np. ORR oraz danych dot. profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Ponadto, w ramach opisu analiz MAIC i NMA nie zawarto dyskusji w zakresie ograniczeń każdego z przeprowadzonych porównań, a także w zakresie heterogeniczności wykorzystanych badań (np. w zakresie metodologii, włączonej populacji czy punktów końcowych).</p> <p>Co więcej, biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, które różnicują terapie pod względem występowania u pacjentów delecji 17p/ mutacji w genie TP53, należy przeprowadzić szerszą analizę wyników, wyodrębniając dane dotyczące wyżej wskazanych subpopulacji.</p> <p>Powyższe braki wymagają uzupełnienia lub szczegółowego wyjaśnienia.</p>	?/NIE	<p>Przeprowadzono analizę bezpieczeństwa metodą porównania pośredniego jedynie dla części komparatorów. Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla pośredniego porównania ZAN vs CHL+RTX metodą [redacted] w populacji [redacted]. Nie przeprowadzono również analizy bezpieczeństwa dla pośredniego porównania ZAN vs BEND + RTX oraz VEN + RTX metodą metaanalizy sieciowej w populacji pacjentów opornych/nawrotowych.</p> <p>W ramach AKL nie przeprowadzono dyskusji na temat ograniczeń przeprowadzonych [redacted], a także w zakresie heterogeniczności wykorzystanych badań.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		Przeprowadzono dyskusję i szerszą analizę wyników u pacjentów z delecją 17p/ mutacją w genie <i>TP53</i> .
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Analizę wrażliwości należy uzupełnić o scenariusze uwzględniające intensywność dawki dla interwencji, jak i komparatorów na poziomie 100% oraz alternatywne wartości w zakresie powierzchni/masy ciała. Proszę również o przeprowadzenie obliczeń dla wariantu analizy wrażliwości uwzględniającego najnowsze dane z GUS (2021 r.) dotyczące prawdopodobieństwa zgonu.</p>	NIE/?	Przedstawiono argumentację wskazującą na brak zasadności przeprowadzenia analizy wrażliwości dla podanych scenariuszy, na podstawie której odstąpiono od oszacowań.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Alexander 2018	Alexander W. (2018) CLL11 Study: 5-Year Results Confirm Obinutuzumab plus Chemotherapy as Front-Line Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp: https://oncpracticemanagement.com/issues/2018/august-2018-vol-8-no-8/625-cll11-study-5-year-resultsconfirm-obinutuzumab-plus-chemotherapy-as-front-line-therapy-for-patients-with-chronic-lymphocyticleukemia .
Brown 2020	Brown J, Robak T, Ghia P. (2020) Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. <i>Blood</i> 136:11–12.
Brown 2022	Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Jan 26;388(4):319-332. doi: 10.1056/NEJMoa2211582. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36511784.
Brown 2022a	Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. (2022) Zanubrutinib demonstrates superior progression-free survival (PFS) compared with ibrutinib for treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma (R/R CLL/SLL): results from final analysis of ALPINE randomized phase 3 study. <i>Blood</i> 140(Supplement 2):LBA-6.
Brown 2022b	Brown J, Hillmen P, Eichhorst B. (2022) CLL-115 First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> 22(Supplement 2):S266.
Byrd 2013	Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Jul 4;369(1):32-42. doi: 10.1056/NEJMoa1215637. Epub 2013 Jun 19. Erratum in: <i>N Engl J Med.</i> 2014 Feb 20;370(8):786. PMID: 23782158; PMCID: PMC3772525.
Byrd 2020	Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. <i>Clin Cancer Res.</i> 2020 Aug 1;26(15):3918-3927. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32209572; PMCID: PMC8175012.
Chanan-Khan 2022a	Chanan-Khan A, Yang K, Liu T, Cohen A, Fahrbach K, Wang Y, Tang B. Efficacy of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: a Bayesian network meta-analysis. 2022 ASCO Annual Meeting 1; 1 czerwiec 2022; <i>Journal of Clinical Oncology</i> ,40:e19526–e19526.
Chanan-Khan 2022b	Chanan-Khan A, Liu T, Yang K. E19514: Network meta-analysis of progression free survival in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. 2022
EMA 2020	EMA. (2020) Ibrutinib EPITT nr 19569. Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-informationwording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020_pl.pdf
EMA 2022	EMA. Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń (obinutuzumab - EPITT nr 19711). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-productinformationwording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-february-2022_pl.pdf
EPAR EMA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Ghia 2022	Ghia P, Barnes G, Yang K. P662: Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) CLL/SLL. <i>EHA</i> 2022; 10 czerwiec 2022; 6 (S3):1074–1075.
Hallek 2018	Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. <i>Blood.</i> 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29540348.
Hillmen 2020	Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Future Oncol.</i> 2020 Apr;16(10):517-523. doi: 10.2217/fon-2019-0844. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32207333.
Hillmen 2021a	Hillmen P, Eichhorst B, Brown J. First interim analysis of ALPINE study: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (LB19000). <i>EHA</i> 2021; 2021.

Hillmen 2021b	Hillmen P, Eichhorst B, Brown J. First interim analysis of ALPINE study: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. XIX International Workshop On Chronic Lymphocytic Leukemia 2021; czerwiec 2021.
Hillmen 2022a	Hillmen P, Brown J, Lamanna N. P663: Health-related quality of life outcomes associated with zanubrutinib vs ibrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory (RR) CLL/SLL: results from the randomized phase 3 ALPINE trial. EHA 2022 Hybrid Congress; 2022; 6:561–562.
Hillmen 2022b	Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Kazmierczak M, Zhou K, Šimkovič M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Shadman M, Ferrajoli A, Ganly PS, i in. (2022) Zanubrutinib versus brutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 41(5):1035–1045.
Hillmen 2022c	Hillmen P, Eichhorst B, Brown J. BSH22- PO52: First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomised study of zanubrutin b versus brutinib in patients with relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Br J Haematol</i> ; 202292–93.
Kahl 2022	Kahl B, Giannopoulos K, Jurczak W. CLL-137 SEQUOIA: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine + rituximab (BR) in patients with treatment-naive (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/ SLL). <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 22(Supplement 2):S269-270.
Munir 2019	Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. (2019) Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. <i>Am J Hematol</i> 94(12):1353–1363.
Munir 2022	Munir T, Giannopoulos K, Jurczak W. (2022) SEQUOIA: Results of a phase 3 randomised study of zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. <i>British Journal Of Haematology</i> 197:95–96.
O'Brien 2019	O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, et al. (2019) Outcomes with brutinib by line of therapy and post-brutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. <i>Am J Hematol</i> 94(5):554–562.
Seymour 2022	Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. (2022) Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. <i>Blood</i> 140(8):839–850.
Shadman 2020	Shadman M, Sharman JP, Levy MY, Misleh J, Zafar SF, Freeman BB, Burke JM, Cultrera JL, Yimer HA, Chen D-Y, Zhang X, Cohen A, Ro S, Huang J, Flinn IW. (2020) Phase 2 Study of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies Intolerant to Ibrutinib/Acalabrutinib. <i>Blood</i> 136(Supplement 1):51–52.
Shadman 2021a	Shadman M, Sharman J, Levy M. (2021) Zanubrutin b in patients with B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. <i>Leukemia & Lymphoma</i> 62:S117–S118.
Shadman 2021b	Shadman M, Sharman JP, Levy MY. EP642: Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. EHA 2021; 2021.
Shadman 2021c	Shadman M, Sharman JP, Levy MY, Porter R, Zafar SF, Burke JM, Chaudhry A, Freeman BB, Misleh JG, Yimer HA, Cultrera JL, Guthrie TH, Kingsley E, Rao SS, Chen D-Y, i in. (2021) Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant to brutinib and/or acalabrutinib. <i>JCO</i> 39(15_suppl):e19506–e19506.
Shadman 2021d	Shadman M, Sharman J, Levy M. (2021) Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated bcell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. <i>Hematological Oncology</i> 39:192–194.
Shadman 2021e	Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter R, Burke JM, Cultrera JL, Misleh J, Zafar SF, Freeman B, Rao SS, Yimer H, Chaudhry A, Gandhi MD, Guthrie TH, Kingsley E, i in. (2021) Phase 2 study of zanubrutin b in BTK inhibitor-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory B-cell malignancies. <i>Blood</i> 138(Supplement 1):1410–1410.
Shadman 2022a	Shadman M, Flinn IW, Kingsley EC, Freeman B, Levy MY, Holmes H, Farber CM, Chaudhry A, Crescenzo R, Idoine A, Zhang X, Cohen A, By K, Huang J, Sharman JP. (2022) Zanubrutinib in Acalabrutinib-Intolerant Patients (Pts) with B-Cell Malignancies. <i>Blood</i> 140(Supplement 1):3655–3657.
Shadman 2022b	Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter RF, Burke JM, Zafar SF, Misleh J, Kingsley EC, Yimer HA, Freeman B, Rao SS, Chaudhry A, Tumula PK, Gandhi MD, Manda S, i in. (2022) Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inh bitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. <i>The Lancet Haematology</i> S2352-3026.
Shadman 2022c	Shadman M, Flinn IW, Kingsley EC, Freeman B, Levy MY, Cultrera J, Farber CM, Chaudhry A, Porter R, Crescenzo R, Idoine A, Zhang X, Cohen A, By K, Huang J, i in. (2022) PB1890: Zanubrutinib in acalabrutinibintolerant patients (pts) with B-cell malignancies. <i>HemaSphere</i> 6:1769–1770.
Sharman 2022	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. <i>Leukemia</i> . 2022 Apr;36(4):1171-1175. doi: 10.1038/s41375-021-01485-x. Epub 2022 Jan 1. PMID: 34974526; PMCID: PMC8979808.
Tam 2019	Tam C, Robak T, Ghia P. (2019) Efficacy and safety of zanubrutin b in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): initial results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. <i>Blood</i> 134:499.
Tam 2021	Tam C, Giannopoulos K, Jurczak W. (2021) SEQUOIA: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine+ rituximab (BR) in patients with treatment-naive (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). <i>Blood</i> 138:396–401.

Tam 2021a	Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. <i>Haematologica</i> . 2020 Oct 13;106(9):2354-2363. doi: 10.3324/haematol.2020.259432. PMID: 33054121; PMCID: PMC8409041.
Tam 2022	Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2022 Aug;23(8):1031-1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: <i>Lancet Oncol</i> . 2023 Mar;24(3):e106. PMID: 35810754.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BSH 2022	Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, Parry H, Patten PEM, Riches JC, Hillmen P, Schuh AH. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. <i>Br J Haematol</i> . 2022 Jun;197(5):544-557. doi: 10.1111/bjh.18075. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35313007.
CADTH 2023	https://www.cadth.ca/zanubrutin-b-1 (data dostępu: 6.06.2023 r.)
ESMO 2020	European Society for Medical Oncology, Clinical Practice Guidelines – Chronic Lymphocytic Leukaemia, https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia
G-BA 2023	Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., et al, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 32, Issue 1, 2021, Pages 23-33, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.
HAS 2023	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/908/ (data dostępu: 28.06.2023 r.) https://www.g-ba.de/beschluesse/6047/ (data dostępu: 3.07.2023 r.)
NCCN 3.2023	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3434604/fr/brukinsa-zanubrutin-b-leucemie-lymphoide-chronique (data dostępu: 6.06.2023 r.)
NCI 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3.2023 — June 12, 2023 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478
NCPE 2023	National Cancer Institute, Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq (data aktualizacji: 30.06.2023 r.; data dostępu: 4.07.2023 r.)
NICE 2023	https://www.ncpe.ie/zanubrutinib-brukinsa-hta-id-23010/ (data dostępu: 6.06.2023 r.)
PBAC 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10966 (data dostępu: 3.07.2023 r.)
PTHiT/PALG-CLL 2021	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/zanubrutin-b-naive-ctl-sll-brukinsa-PSD-March-2023 (data dostępu: 3.07.2023 r.) https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/zanubrutin-b-relapsed-refractory-ctl-sll-brukinsa-PSD-March-2023 (data dostępu: 3.07.2023 r.)
PTOK 2020	Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K. et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021, <i>Hematology in Clinical Practice</i> , 2021, vol. 12, no. 2, 37–66, DOI: 10.5603/HCP.2021.0001
ZN 2023	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-zanubrutinib-brukinsa (data dostępu: 6.06.2023 r.)

Pozostałe publikacje

Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 8:50.
ChPL Brukina	Charakterystyka Produktu Leczniczego Brukina (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 24.03.2023 r.)
Fergusson 2008	Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Priaux J. (2008) PCN79 HEALTH STATE PREFERENCE STUDY MAPPING THE CHANGE OVER THE COURSE OF THE DISEASE PROCESS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA (CLL). <i>Value in Health - VALUE HEALTH</i> 11:
Kosmas 2015	Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PAH, Becker U, Lloyd AJ. (2015) Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. <i>Leuk Lymphoma</i> 56(5):1320–1326.
Raport Copiktra	Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 4/2022: Cop ktra (duwelisyb) we wskazaniu: Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii (ICD-10: C91.1)

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, maj 2023
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, maj 2023
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków, luty 2023
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków, luty 2023
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, HTA Consulting, [REDACTED], Warszawa, luty 2023
- Zał. 6. Odpowiedź na pismo ws. wymagań minimalnych dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, Warszawa, czerwiec 2023
- Zał. 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu, Warszawa, czerwiec 2023
- Zał. 8. Projekt programu lekowego