



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 7/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku
w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma
(ICD-10: C88.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120kaps., kod GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że mechanizm RSS powinien być pogłębiony co najmniej do poziomu osiągnięcia efektywności kosztowej opisanej w ustawie.

Rada uważa, że zalecane jest objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM) wyłącznie w przypadku oporności i nawrotu choroby.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, Waldenström Macroglobulinemia) to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM. Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje szpik kostny (czasami węzły chłonne i śledzionę) oraz który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B. Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7/1 mln wśród mężczyzn oraz ~4/1 mln wśród kobiet.

Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM) po co najmniej jednej linii leczenia oraz u nie leczonych wcześniej i nie kwalifikujących się do standardowych schematów chemioimmunoterapii. Jako komparatory dla produktu Brukinsa wnioskodawca obrał schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) i schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) oraz

jako komparator dodatkowy ibrutynib, dla obu wnioskowanych populacji, tj.: pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii oraz pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia. Obecnie najczęściej stosowaną formą leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do wnioskowanego programu lekowego jest obserwacja (40%), schemat bendamustyna + rytuksymab (30%), schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon (15%), schemat kladrybina + rytuksymab (15%) oraz plazmafereza. Wybór jako komparatorów schematów BR i DCR należących do grupy chemioimmunoterapeutyków budzi wątpliwości w świetle kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (tj. potwierdzona diagnoza makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów: wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do immunochemioterapii), a ibrutynib ma dyskusyjne i niewielkie znaczenie jako komparator dodatkowy. Choć w krajach europejskich ibrutynib jest najczęściej stosowanym preparatem w II linii leczenia, to w Polsce w praktyce terapia tym lekiem nie będzie rozpoczynana u nowych pacjentów.

Według wytycznych PGSz 2022/2023 i MSAG 2022 w pierwszej linii leczenia, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii zaleca się rytuksymab w monoterapii. Zgodnie z opinią Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego (8. grudnia 2022 r) chorzy nie kwalifikujący się do immunochemioterapii np. z powodu przeciwwskazań lub nadwrażliwości na rytuksymab mogą być leczeni samą chemioterapią np. CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon), bendamustyną w monoterapii, czy bortezomib z dexametazonem.

Dowody naukowe

Analiza skuteczności

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie randomizowane III fazy - Aspen, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zanubrutynibu z ibrutynibem, w dwóch kohortach pacjentów, oraz jedno otwarte, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy - Trotman (2020), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących zanubrutynib z BR i DRC, jak i pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ramienia zanubrutynibu z badań Aspen i Trotman 2020 oraz dla schematów BR i DRC odpowiednio z 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011) oraz jednoramiennego badania II fazy Dimopoulos (2007) i retrospektywnego badania obserwacyjnego Paludo (2017). Dodatkowo przedstawiono porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC), na podstawie

danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno badanie schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu DRC – Dimopoulos 2007.

Porównanie pośrednie MAIC wykazało, iż leczenie zanubrutynibem było związane ze znamienym wydłużeniem mediany PFS i OS w porównaniu z BR oraz ze znamienym wydłużeniem mediany PFS w porównaniu z DR. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR oraz DRC również wskazało na przewagę zanubrutynibu.

Analiza bezpieczeństwa

W kohorcie 2 badania Aspen, w ramach długoterminowej oceny skuteczności, 35,7% pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem, co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 50% pacjentów. Łącznie odnotowano trzy zgony, które przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym.

Stosowanie zanubrutynibu u w porównaniu ze schematem BR (porównanie pośrednie MAIC) wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii, a ze schematem DRC nie różniło się w tym zakresie. Zestawienie wyników z badań dla zanubrutynibu wykazało, że częściej niż w schemacie BR występują biegunki, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka, ból głowy, małopłytkowość ≥ 3 . Stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, a rzadziej: małopłytkowość, neutropenia i zapalenie płuc ≥ 3 . Stopnia, a w porównaniu do schematu DRC stosowanie zanubrutynibu częściej wywoływało infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i prowadzące do zgonu a rzadziej neutropenia dowolnego stopnia i małopłytkowość.

Problem ekonomiczny

W populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii nie przedstawiono porównania z właściwym komparatorem (rytuksymab), brak jest także danych dotyczących jego dawkowania oraz czasu trwania terapii. Według szacunków wnioskodawcy analizy wykazały, że zastosowanie leku Brukinsa w miejsce schematu BR oraz DRC zarówno bez, jak i z RSS jest droższe i skuteczniejsze, wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Brukinsa w ramach programu lekowego, nastąpi istotny wzrost wydatków płatnika publicznego.

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2022, PBAC 2022, NCPE 2022, ZN 2022) u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w I linii leczenia

u pacjentów, jednakże NICE nie zaleca stosowania leku u których nie można zastosować chemioimmunoterapii.

Główne argumenty decyzji

- *Skuteczność kliniczna i akceptowalny profil bezpieczeństwa inhibitorów kinazy Brutona (zanubrytynib, ibrutynib) w przypadku oporności i nawrotu makroglobulinemii Waldenstroma. Uznawane jako standard w takich przypadkach.*
- *Jedyny inhibitor BTK w Polsce w leczeniu makroglobulinemii Waldenstroma. Ibrutynib nie może być refundowany z powodów formalnych.*
- *Wśród inhibitorów BTK mniejsza toksyczność, zwłaszcza sercowo-naczyniowa (w porównaniu z ibrutynibem).*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.60.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrytynib) w ramach programu lekowego: » Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)«”; data ukończenia 4.01.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.