



Rekomendacja nr 88/2024

z dnia 21 sierpnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe

(ICD-10: C82, C83, C85)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Oceniane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z uwzględnieniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (PL).

Produkt leczniczy Brukinsa (zanubrutynib) jest aktualnie finansowany w dwóch PL tj. B.146 Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0) i B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1). Wnioskowane warunki cenowe refundacji nie różnią się od aktualnie funkcjonujących w przypadku leczenia produktem Brukinsa w wyżej wymienionych PL.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie dostarcza dowodów bezpośrednio porównujących ocenianą terapię z komparatorami (terapia standardowa - SoC, rytuksymab / ibrutynib w monoterapii (RTX, IBR). Na podstawie badań jednoramiennych przeprowadzonych wśród łącznie 88 pacjentów z MZL, stwierdzono ogólną odpowiedź na leczenie u 68% (45/66) pacjentów (mediana okresu obserwacji 28 mies., badanie MAGNOLIA) i 80% (16/20) pacjentów (mediana okresu obserwacji 35 mies., badanie BGB-003). W analizie klinicznej uwzględniono porównanie [redacted] niektórych wyników z badań MAGNOLIA i BGB-003 z wynikami badań dla komparatorów (CHRONOS-3, PCYC-1121, [redacted]). Należy jednak podkreślić ograniczoną wiarygodność takiego porównania.

Analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie produktem Brukinsa jest [redacted] niż aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu. Wnioski płynące z analizy użyteczności (CUA) w scenariuszu uwzględniającym RSS wskazują, że oceniana technologia jest opłacalna

koszowo w przypadku porównań z SoC i IBR, natomiast współczynnik ICUR, oszacowany względem RTX, przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji

Uwzględniono także, że objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) we wnioskowanej populacji, zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego odpowiednio w kolejnych dwóch latach refundacji.

Biorąc pod uwagę niepewności związane z określeniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) względem aktualnie dostępnego leczenia, przy jednoczesnym dodatnim wpływie refundacji na budżet płatnika, finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Brukinsa (zanubrutynib), 80 mg, 120 kapsułek twardych, kod GTIN 08720598340112; cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1166.2 Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib).

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) to grupa rzadkich nowotworów układu chłonnego, należących do indolentnych chłoniaków nieziarniczych (NHL, Non-Hodgkin Lymphoma), wywodzących się z obwodowych limfocytów B, pochodzących ze strefy brzeżnej, otaczającej ośrodki rozmnażania grudek chłonnych.

Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału na jednostki histokliniczne. Wśród dorosłych wymienia się:

- śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, ang. splenic marginal zone lymphoma),
- węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (NMZL, ang. nodal marginal zone lymphoma),
- pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (EMZL, extranodal marginal zone lymphoma), zwanego również chłoniakiem strefy brzeżnej tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT, muscosa-associated lymphoid tissue).

Zgodnie z najnowszą (od 2022 r.) klasyfikacją histopatologiczną Światowej Organizacji Zdrowia dla nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego wyróżniane są dodatkowe dwa podtypy MZL, tj.

- pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej (PCMZL, primary cutaneous marginal zone lymphoma), wyodrębniony z EMZL, ze względu na swoje unikalne cechy patofizjologiczne i kliniczne oraz
- pediatryczny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (PNMZL, pediatric marginal zone lymphoma), wyodrębniony z NMZL.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2000–2015 MZL został zdiagnozowany łącznie u 1 416 pacjentów, z czego 662 przypadki rozpoznano u kobiet, a 814 – u mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zapadalności w Polsce dla MZL wynosił 0,37 na 100 tys. osób. Większość

zdiagnozowanych przypadków obejmowała chłoniaki pozawęzłowe lub dla których nie podano szczegółowych informacji nt. podtypu. SMZL rozpoznano u 73 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznaje się:

- standardowe postępowanie (SoC, ang. standard of care), definiowane jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie:
 - rytuksymab w monoterapii (RTX)
 - RTX z bendamustyną (RTX+BEND)
 - RTX z chlorambucylem (RTX+CLB)
 - RTX z cyklofosfamidem (RTX+C)
 - RTX z lenalidomidem (RTX+LEN)
 - schemat R-CHOP¹ lub R-COP²,
- rytuksymab w monoterapii (RTX),
- ibrutynib w monoterapii (IBR),
- akalabrutynib w monoterapii (ACA).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Brukinsa jest lekiem zawierającym substancję czynną zanubrutynib. Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Brukina (zanubrutynib) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych:

- w monoterapii u 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;
- w monoterapii u pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma, MZL), którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20;
- w monoterapii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL);
- w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe.

Wnioskowane wskazanie obejmuje jedno z ww. wskazań rejestracyjnych (leczenie MZL).

Produkt leczniczy Brukina jest obecnie finansowany w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (program lekowy B.146) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (program lekowy B.79.).

¹ R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon

² R-COP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową we wniosku stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Do analizy klinicznej włączono następujące badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu (ZAN):

- MAGNOLIA – jednoramienne badanie II fazy przeprowadzone u pacjentów dorosłych z nawrotowym lub opornym MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20 (N=68);
- BGB-3111-AU-003 – jednoramienne badanie I-II fazy u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek B (pacjenci z MZL: n=20).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania MAGNOLIA była ocena odpowiedzi na leczenie przez niezależną komisję (ORR wg IRC), natomiast głównym celem badania BGB-3111-AU-003 była ocena bezpieczeństwa terapii ZAN.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali NICE. Badania oceniono na 7/8 punktów.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Brukinsa (zanubrutynib) ze wskazanymi komparatorami. Celem przeprowadzenia porównań (w postaci zestawienia wyników, [redacted] włączono 6 badań eksperymentalnych, opisujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo pojedynczych schematów postępowania, wchodzących w skład SOC (badania randomizowane: AUGMENT, CHRONOS-3, SELENE; badania jednoramienne: PCYC-1121, ACE-LY-003; etap bez randomizacji badania MAGNIFY).

Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono wyniki [redacted]

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Uwzględniono natomiast 3 badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla standardowego postępowania (SOC) ([redacted], Epperla 2022, Lévy 2022).

Nie odnaleziono również przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia analizy.

Skuteczność

ZAN, MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 28 mies. w badaniu MAGNOLIA odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 45/66 (68%) pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą 17/66 (26%).

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 35 mies. w badaniu BGB-3111-AU-003 odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 16/20 (80%) pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą 4/20 (20%).

W analizowanych okresach obserwacji, mediany przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w żadnym z badań.

W badaniu MAGNOLIA jakość życia mierzona kwestionariuszami EQ-5D oraz EORTC-QLQ-C30 uległa istotnej statystycznie poprawie dla wybranych cykli leczenia (EQ-5D, IS tylko w jednym cyklu leczenia – 24.; EORTC-QLQ-C30 IS w większości za wyjątkiem dwóch cykli leczenia - 9. i 30.).

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ZAN we wnioskowanej populacji.

Bezpieczeństwo

Badania MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 (ZAN)

W badaniach najczęściej raportowano: ból mięśniowo-szkieletowy (36%), biegunkę (25%), siniaczenie (24%), gorączkę i zakażenia górnych dróg oddechowych (po 16%). Najczęstszymi TEAE ≥ 3 . stopnia były neutropenia (9%) i anemia (6%).

U wszystkich pacjentów stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE, treatment-emergent adverse events). Do najczęstszych TEAEs o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. adverse events of special interest) należały: zakażenia (52%), krwotoki (42%), neutropenia (17%) i trombocytopenia (15%). W badaniu MAGNOLIA odnotowano 5 zgonów z powodu TEAEs uznanych za niezwiązane z leczeniem.

[Redacted text block]

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Brukinsa

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

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

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

Zgodnie z ChPL Brukinsa (zanubrutynib) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuca, zakażenie dróg moczowych;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy;
- zaburzenia naczyń: zasinienie, krwotok/krwiak, nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, zaparcia;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;
- zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej: bóle mięśniowo-szkieletowe (bóle stawów i pleców);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie;
- badania diagnostyczne: zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami we wnioskowanej populacji.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ m.in. następujące aspekty:

- brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji;
- głównymi źródłami danych na temat skuteczności omawianych technologii lekowych były jednoramienne próby kliniczne (w tym dla ocenianego produktu leczniczego Brukinsa);
- włączone badania charakteryzowały się małą liczebnością próby (28 do 63 pacjentów);

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono CUA, w dożywotnym horyzoncie (32 lata), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Zanubrutynib (ZAN) porównano z:

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

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty leków i ich podania, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

ZAN vs SoC

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: ██████████
- bez uwzględnienia RSS: 186 487 zł/QALY.

Wartość ICUR z RSS nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi: ██████████

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii ZAN w porównaniu z SoC, w wariancie z uwzględnieniem RSS, wynosi ok. 99%.

ZAN vs RTX

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: ██████████
- bez uwzględnienia RSS: 614 087 zł/QALY.

Wartość ICUR z RSS przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi: ██████████

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii ZAN w porównaniu z RTX, w wariancie z uwzględnieniem RSS, wynosi ok. 89%.

ZAN vs IBR

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: [REDAKTOWANE]
- bez uwzględnienia RSS: 369 064 zł/QALY.

Wartość ICUR z RSS nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi: [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii ZAN w porównaniu z IBR, w wariancie z uwzględnieniem RSS, wynosi ok. 89%.

Ograniczenia

Parametry kliniczne uwzględnione w analizie ekonomicznej (AE) zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy skuteczności, zatem ograniczenia powyższego porównania mają zastosowanie również dla AE. [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora (RTX) wynosi: [REDAKTOWANE]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z AE.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Brukina (zanubrutynib) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok.:

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana ze zmianą udziałów w rynku leków. Należy mieć na uwadze, że założenia dotyczące potencjalnego przejęcia udziałów w rynku oparto na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Przyjęcie alternatywnego rozpowszechnienia ZAN w analizie wrażliwości ma największy wpływ na zmianę wyników analizy wpływu na budżet (wzrost o ok. 20% w scenariuszu maksymalnym).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wytycznych zagranicznych (NCCN 2024, BSH 2023) i wytycznych polskich (PTOK 2020) wśród najczęściej zalecanych metod leczenia MZL po niepowodzeniu 1 linii jest immunochemioterapia.

Nie ustalono optymalnego schematu, ale zwykle stosowane są schematy: R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid), R-B (rytuksymab, bendamustyna) (rekomendacja B). Dotychczas nie wykazano przewagi żadnego rodzaju terapii.

Zgodnie z wytycznymi amerykańskimi (NCCN 2024), zanubrutynib jest preferowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z opornym/nawrotowym MZL, u których uprzednio zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anty-CD20. W rekomendacjach brytyjskich BSH 2023 wskazuje się, że ZAN (jako terapia celowana, najlepiej w ramach badań

klinicznych) może być oferowany pacjentom z wielokrotnymi nawrotami MZL, którzy nie kwalifikują się do standardowej terapii.

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

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania zanubrutynibu w omawianym wskazaniu, wydane przez HAS (Francja) i G-Ba (Niemcy) w 2023 roku.

W pozytywnej rekomendacji HAS stwierdzono, że korzyści ze stosowania ZAN są znaczące w MZL. Nie potwierdzono natomiast dodatkowych korzyści klinicznych związanych z zastosowaniem ZAN w porównaniu do aktualnych metod leczenia (brak klinicznej poprawy - ASMR V). Zwrócono uwagę na ograniczenia związane z brakiem badań porównawczych, niewielką liczebnością badanej próby oraz krótkim czasem obserwacji. Podkreślono także, że głównym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie, co nie jest najbardziej istotnym punktem końcowym w chorobie indolentnej.

W rekomendacji G-Ba również wskazano na brak dodatkowych korzyści w odniesieniu do komparatorów. Przedstawiono, że wyniki badań jednoramiennych MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003 uniemożliwiały ocenę porównawczą z wybranymi komparatorami, tym samym nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania ZAN w populacji dorosłych z MZL po co najmniej jednej wcześniejszej terapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-CD20.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Brukinsa (zanubrutynib) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.06.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.918.2024.16.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 85/2024 z dnia 19 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.15.2024 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2024 z dnia 19 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”