



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), 120 kapsułek twardych, 80 mg, GTIN 08720598340112, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD- 10: C82, C83, C85)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zaproponowane wskazanie to leczenie nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.

MZL to chłoniak o małej dynamice a początkowo można nie dostrzec żadnych objawów. Rzadko obserwuje się powiększone węzły chłonne, a o wiele częściej do rozpoznania dochodzi przy niespecyficznym dolegliwościach związanych z naciekami poza węzłowymi. Do typowego obrazu klinicznego należy dyskomfort i dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrowej. Mogą występować również dolegliwości ze strony układu oddechowego, suchość w jamie ustnej, objawy towarzyszące zaburzonej funkcji tarczycy, powiększenie śledziony czy zmiany w obrazie morfologii wskazujące na niedokrwistość aplastyczną.

Produkt leczniczy Brukinsa był dwukrotnie przedmiotem opinii Agencji, tj. w ramach wskazań:

- *leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10 C88.0),*

- *leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1).*

W zakresie wskazania makroglobulinemii Waldenströma, Brukinsa otrzymała pozytywną opinię Prezesa Agencji oraz stanowisko Rady Przejrzystości wskazując na zasadność pogłębienia mechanizmu RSS i zawężenia populacji docelowej.

W przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej, Brukinsa otrzymała negatywną opinię Prezesa Agencji oraz stanowisko RP sygnalizując m.in. duże obciążenie płatnika, brak korzyści w zakresie przeżyć całkowitych w porównaniu z komparatorami oraz brak efektywności kosztowej lub stosowanie danego produktu było droższe od analizowanych komparatorów.

Żaden z aktualnych programów lekowych nie obejmuje leczenia chłoniaka strefy brzeżnej (MZL). Natomiast w ramach katalogu chemioterapii refundowane są: bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, doksorubicyna, fludarabina, winkrystyna, lenalidomid i rytuksymab.

Bendamustyna dostępna jest dla pacjentów z opornością na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 mies. od zakończenia leczenia poprzedniej linii, natomiast lenalidomid dostępny wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej. Pozostałe terapie nie są ograniczone dodatkowymi kryteriami.

Prednizon w ramach listy otwartej podlega finansowaniu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) oraz w nowotworach złośliwych.

Dowody naukowe

Analizie poddano następujące badania:

- *2 jednoramienne, wielośrodkowe badania dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ZAN, tj. MAGNOLIA i BGB-3111-AU-003;*
- *9 badań dla komparatora (uwzględnionych m.in. w ramach porównania pośredniego MAIC wnioskodawcy i zestawienia jakościowego wyników), tj. 6 badań eksperymentalnych (ACE-LY-003, AUGMENT, CHRONOS-3, MAGNIFY, PCYC-1121 oraz SELENE) i 3 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Epperla 2022, Lévy 2022 oraz brytyjskie dane rejestrowe HMRN);*
- *2 opublikowane porównania pośrednie MAIC dla dla ZAN vs IBR oraz ZAN vs RTX (Thieblemont 2023a, Thieblemont 2023b, Thieblemont 2023c, Thieblemont 2023d).*

W głównym badaniu rejestracyjnym MAGNOLIA, pierwszorzędowym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy – ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). W przypadku badania BGB-3111-AU-003 pierwszorzędowymi punktami był profil bezpieczeństwa i farmakokinetyka. Ogólna odpowiedź na leczenie ZAN (ORR wg IRC) wyniosła ponad 68% ($p < 0,001$) przy wskaźniku całkowitej odpowiedzi (CR wg IRC) wynoszącym blisko 26% w badaniu MAGNOLIA. Wartość ORR w badaniu BGB-3111-AU-003 była wyższa, tj. 80% a CR uzyskano u 20%

badanych, ale trzeba mieć na uwadze, że populację docelową z R/R MZL stanowiło 20 chorych (tj. ok. 70% mniej badanych niż w badaniu MAGNOLIA). Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie była porównywalna dla wszystkich badanych podtypów MZL. W obu przypadkach wyniki w zakresie ORR były istotne klinicznie (ORR $\geq 60\%$). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,8 mies. w obu badaniach, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR wg IRC) nie została osiągnięta. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią do 24 mies. był zbliżony w obu badaniach (ok. 72- 73%).

Mediany OS i PFS nie zostały osiągnięte w analizowanych najdłuższych okresach obserwacji, w obu badaniach.

Uwzględnione w analizie klinicznej porównania pośrednie nie uwzględniają wszystkich schematów terapeutycznych wchodzących w skład standardu postępowania w nawrotowym/opornym MZL, jak np. RTX+CLB, RTX+C czy R-COP i ACA.

W ramach zestawienia jakościowego wyników dostępnych badań eksperymentalnych i rzeczywistej praktyki klinicznej, mediana PFS u pacjentów leczonych ZAN nie została osiągnięta, a wśród pacjentów leczonych w grupie komparatora nie przekroczyła 28 mies. (wyjątek BEND+RTX lub R-CHOP, badanie SELENE, gdzie mediana PFS wyniosła 91,6 mies. natomiast pacjenci z R/R MZL stanowili tutaj grupę 28 chorych). Szacowane odsetki 24 mies. PFS wg IRC były wyższe w grupie leczonych ZAN (ok. 71-72%) niż w pozostałych analizowanych terapiach (monoterapia RTX – 27-60%, RTX w skojarzeniu z immunochemioterapią – ok. 52%, IBR – 44% wg oceny badacza, ACA – 55% wg oceny badacza).

Mediana OS dla ZAN również nie została osiągnięta, podobnie w przypadku pozostałych komparatorów. Prawdopodobieństwo 24 mies. OS wynosiło 84-86% dla ZAN i było ono porównywalne z RTX+LEN (82%), IBR (79%) oraz ACA (86%). W przypadku RTX w monoterapii prawdopodobieństwo 24 mies. OS było wyższe (91-94%).

Osiągnięcie ORR, podobnie jak PFS, było wyższe w przypadku ZAN (68-80%) niż w pozostałych analizowanych terapiach dla których wyniki ORR były dostępne (RTX w monoterapii: 41-44%; RTX+LEN: 59-65%; IBR: 58% i ACA: 53%). Jedynie w przypadku badania SELENE w zakresie BEND+RTX/R-CHOP odpowiedź ta była wyższa, tj. 82% wg oceny badacza, dla n=28.

Najczęstszymi TEAEs związanymi z leczeniem ZAN (wg EMA 2022, analiza zbiorcza) były stłuczenia (19%), biegunka (9%) i neutropenia (8%). Wśród TEAEs o szczególnym znaczeniu, które są charakterystyczne dla stosowania BTKi, najczęściej wymieniano zakażenia (52%), krwotoki (42%), neutropenię (17%) i trombocytopenię (15%).

Zgodnie z bazą VigiAccess (WHO, stan na 10.07.2024) wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych ZAN są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (np. zmęczenie, gorączka), zakażenia i zarażenia (np. COVID-19, zapalenie płuc) oraz urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne (np. stosowanie off-label, stłuczenia).

Odnaleziono dwie opublikowane rekomendacje refundacyjne – francuską HAS 2023 i niemiecką G-Ba 2023. Zarówno wytyczne HAS 2023, jak i G-Ba 2023 podkreślały brak dodatkowych korzyści klinicznych terapii zanubrutynibem w porównaniu do standardu leczenia MZL. Jednak HAS 2023 zaleca włączenie ZAN do wykazu leków refundowanych (poziom refundacji: 100%) ze względu na istotną rzeczywistą korzyść w leczeniu MZL.

Problem ekonomiczny

Objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa spowoduje

i wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 8,81 mln zł w I roku i o 29,18 mln zł w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Brukinsa wynosi

Główne argumenty decyzji

- Brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami,
- Bardzo małe grupy pacjentów biorących udział w badaniach, grupy charakteryzują się wysoką heterogennością,
- Wysokie koszty technologii wnioskowanej.

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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.37.2024 „Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD- 10: C82, C83, C85)«”; data ukończenia: 7.08.2024 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 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 2022r., 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹⁾ i art. 35a 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.).

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

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