



Rekomendacja nr 20/2026

z dnia 6 lutego 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib)
w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą
białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa w programie lekowym B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)” na zaproponowanych warunkach.

Jednocześnie Prezes Agencji uznaje za zasadne wprowadzenia zapisów umożliwiających zmianę leczenia pomiędzy BTKi w monoterapii w I linii leczenia CLL w ramach PL w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym BTKi, w populacji objętej już refundacją.

Uzasadnienie

Oceniany produkt leczniczy Brukinsa (zanubrutynib, ZAN) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego (PL) B.79 w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mTP53) – w I linii leczenia w tzw. populacji UNFIT (tj. z przeciwwskazaniami do rozpoczęcia leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)) oraz u pacjentów po ≥ 2 liniach leczenia.

Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Brukinsa w monoterapii w ramach PL B.79 w I linii leczenia bez względu na status del17p/mTP53:

- w subpopulacji bez przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia schematem FCR tzw. populacji FIT (usunięcie warunku wystąpienia przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia w I linii z wykorzystaniem schematu FCR) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL);
- w populacji pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL).

Dodatkowo, w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase inhibitor*, BTKi) w monoterapii w ramach leczenia I linii w PL B.79, wnioskuje się o dodanie możliwości zmiany leczenia na ZAN w monoterapii pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia ZAN w ramach leczenia I linii.

Aktualnie w analizowanym wskazaniu w CLL finansowanych jest szereg terapii, kluczowe z nich są objęte refundacją w ramach PL B.79. – tj. bez względu na status del17p/mTP53: akalabrutynib (AKA), wenetoklaks z ibrutynibem (WEN+IBR), wenetoklaks z obinutuzumabem (WEN+OBI), jak również, wyłącznie u pacjentów z del17p/mTP53 lub niezmutowanym statusem IgHV – ibrutynib (IBR). Brak jest obecnie jakichkolwiek finansowanych terapii literalnie określonych do stosowania w SLL. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż CLL i SLL opisywane są jednym kodem ICD-10 (C.91.1) i traktowane jako różne manifestacje tej samej choroby, kwestia refundacji terapii w leczeniu SLL jest niejednoznaczna.

Europejskie wytyczne (ESMO 2024) odnoszą się do leczenia populacji FIT/UNFIT – u pacjentów FIT z mutacją IgHV i bez mTP53/del17p preferowane są schematy WEN+OBI lub IBR ($\pm$ WEN), a także AKA lub ZAN. U pacjentów UNFIT rekomenduje się podobne opcje jednak z koniecznością oceny układu sercowo-naczyniowego przed terapią IBR ($\pm$ WEN). Siła zaleceń rekomendacji dla ZAN w populacji FIT bez mTP53/del17p oraz w populacji z mTP53/del17p jest niższa [III, A], niż w populacji UNFIT [I, A].

Pozostałe wytyczne niezależnie od obecności mTP53/del17p rekomendują zastosowanie inhibitorów BTKi (AKA, ZAN, IBR) lub tzw. ograniczone czasowo schematy immunochemii (WEN+OBI lub IBR+WEN). Odnalezione wytyczne nie precyzują zaleceń w zależności od rozpoznania CLL/SLL. Wytyczne ESMO 2024 to formalnie dokument wydany dla CLL, natomiast odwołuje się do klasyfikacji WHO z 2022 r. w której SLL i CLL traktuje się jako jedną jednostkę chorobową. Natomiast wytyczne amerykańskie odnoszą się do CLL/SLL (brak rozróżnienia rekomendacji). Obserwuje się brak spójności pomiędzy odnalezionymi dokumentami w zakresie definiowania jednostki chorobowej, dla której formułowane są rekomendacje.

Kwestię zamiennego stosowania BTKi poruszono we wszystkich dokumentach wytycznych, gdzie wskazano, że w przypadku nietolerancji leczenia BTKi można rozważyć zmianę na inny inhibitor BTK.

Za komparatory w analizach Wnioskodawcy przyjęto: ibrutynib, akalabrutynib oraz WEN+OBI WEN+IBR, wybór ten uznano za zasadny i zgodny z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta, uwzględniając wnioskowane rozszerzenie o populację FIT CLL. Jednocześnie, Wnioskodawca odstąpił od wyznaczenia odrębnych komparatorów dla populacji SLL, argumentując to uznaniem uwzględnienia SLL w PL dla ZAN w I linii wyłącznie jako zmiany administracyjnej. Zdaniem Agencji w przypadku SLL immunochemioterapia powinna zostać uwzględniona jako co najmniej komparator dodatkowy.

Należy podkreślić, że analizy Wnioskodawcy odnoszą się do populacji szerszej niż wnioskowana – uwzględniają całą populację uprzednio nieleczoną z CLL/SLL, w tym populację UNFIT objętą już refundacją w PL B.79. W ramach analiz nie uwzględniono również proponowanej zmiany leczenia na ZAN w monoterapii, w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym BTKi w monoterapii w ramach leczenia I linii w PL B.79.

Istotnym jest również, że wskazanie rejestracyjne w zakresie jednostki chorobowej odnosi się wprost do CLL, bez odniesienia do SLL. W ramach procedury oceny EMA na rzecz wydania decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Brukinsa, proponowane wskazanie rejestracyjne obejmowało dorosłych pacjentów z CLL/SLL, natomiast finalnie zatwierdzone przez EMA – dorosłych pacjentów z CLL.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZAN ze wskazanymi komparatorami. Wnioskodawca włączył do przeglądu badanie z randomizacją (RCT) SEQUOIA, przeprowadzone w populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL/SLL, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (UNFIT), uwzględniające porównanie ZAN ze schematem leczenia bendamustyna+rytuksymab (BR) u pacjentów bez del17p/mTP53 (Kohorta 1, 8% pacjentów z SLL), jak również ZAN w populacji z del17p/mTP53 (kohorta 2, 10% pacjentów z SLL). Dodatkowo, uwzględniono analizę *post-hoc* badania SEQUOIA przeprowadzoną w kohorcie 1 (ZAN vs BR), w podgrupie zdefiniowanej jako „populacja zbliżona do FIT”. Przydatność ww. danych w ramach oceny niniejszego wniosku jest znikoma ze względu niezgodny komparator (BR) oraz rozbieżność w definicji populacji „zbliżonej od FIT” w analizie *post-hoc* względem kryteriów określonych zapisami PL. Wybrane kryteria dla „populacji zbliżonej do FIT” nie odpowiadają rzeczywistym kryteriom populacji FIT. „Populacja zbliżona do FIT” została wyodrębniona z populacji ogólnej badania SEQUOIA (wyłącznie populacja UNFIT), poprzez wykluczenie subpopulacji względem pojedynczych czynników, które równocześnie spełniają inne kryteria włączenia do populacji UNFIT. Badanie SEQUOIA stanowiło również

. Podsumowując, analiza kliniczna nie dostarczyła danych, które umożliwiłyby wiarygodne wnioskowanie o efektywności ZAN we wskazaniu wnioskowanym, co stanowi krytyczne ograniczenie.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że koszty stosowania ZAN w wariantach z RSS w horyzoncie rocznym/dwuletnim są: od kosztów IBR, od kosztów AKA, od kosztów WEN+OBI oraz od kosztów WEN+IBR.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. w I roku refundacji i w II roku refundacji w wariantach z RSS.

Uwzględniając brak niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, a przede wszystkim brak danych klinicznych umożliwiających wiarygodne wnioskowanie o efektywności ZAN względem komparatorów w populacji FIT, niepewności analiz, jak również wyższy koszt terapii ZAN względem kosztów terapii większością komparatorów (IBR, AKA, WEN+OBI), stojąc w zgodności ze wskazaniem rejestracyjnym EMA (rejestracja ZAN wyłącznie w CLL, pomimo szerszego wniosku – CLL/SLL), Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Brukinsa na warunkach określonych w sentencji. Jednocześnie Prezes Agencji uznaje za zasadne wprowadzenia zapisów umożliwiających zmianę leczenia pomiędzy BTKi w monoterapii w I linii leczenia CLL w ramach PL w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym BTKi, w populacji objętej już refundacją.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), kaps. twarde, 80 mg, 120 szt., GTIN: 08720598340112, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]; w programie lekowym B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib.

Problem zdrowotny

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) klasyfikuje przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*) jako białaczkowego chłoniaka limfocytarnego, który różni się od chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*) jedynie manifestacją choroby. CLL i SLL opisywane są jednym kodem ICD-10: C91.1.

CLL 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. Natomiast SLL to rzadsza, niebiałaczkowa postać CLL (identyczna morfologicznie i immunofenotypowo) cechująca się powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony, z limfocytozą krwi obwodowej <5000/μl, bez cytopenii spowodowanych nacieczeniem szpiku. W 20% przypadków ulega progresji do CLL. Postać chłoniakowa (SLL) stanowi mniej niż 10% przypadków CLL.

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia 3–8 lat (przy zastosowaniu immunochemioterapii) i zależy od wielu czynników. Pojawienie się leków ukierunkowanych molekularnie (inhibitory szlaków sygnałowych m.in. inhibitory kinazy Brutona (BTKi), inhibitor antyapoptotycznego białka Bcl-2) znacznie poprawiło rokowanie.

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery ID) z rozpoznaniem ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) wyniosła w 2024 r. około 22,5 tys., natomiast w programie lekowym B.79 leczono ogółem 4 556 pacjentów z CLL.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał: BTKi: ibrutynib w monoterapii (IBR), akalabrutynib w monoterapii (AKA) oraz terapię skojarzoną – wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI) i wenetoklaks + ibrutynib (WEN+IBR). Wybór uznaje się za zasadny i zgodny z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta, uwzględniając wszystkie opcje leczenia refundowane w Polsce dla wnioskowanej zmiany w PL, tj. rozszerzeniu o populację FIT CLL.

Jednocześnie, Wnioskodawca odstąpił od wyznaczenia odrębnych komparatorów dla populacji SLL, traktując wprowadzenie zmian w zakresie dodania SLL wyłącznie jako zmianę administracyjną. Zdaniem analityków Agencji dla SLL immunochemioterapia powinna zostać uwzględniona jako co najmniej komparator dodatkowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase inhibitor*, BTKi), który 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. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Brukinsa jest wskazany m.in. do stosowania w monoterapii w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym pod kątem linii leczenia (wnioskowane: I linia leczenia CLL; rejestracyjne: CLL). Natomiast wskazanie rejestracyjne w zakresie jednostki chorobowej odnosi się wprost wyłącznie do CLL, bez odniesienia do SLL. Należy podkreślić, że w ramach procedury oceny EMA na rzecz wydania decyzji o dopuszczeniu do obrotu w 2022 r., wskazanie wnioskowane obejmowało dorosłych pacjentów z CLL/SLL, natomiast finalnie zatwierdzone – wyłącznie dorosłych pacjentów z CLL.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZAN ze wskazanymi komparatorami. Wnioskodawca do przeglądu włączył co prawda badanie z randomizacją (RCT) – SEQUOIA, przeprowadzone w populacji pacjentów z CLL/SLL uprzednio nieleczonych, natomiast obejmuje ono pacjentów niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (UNFIT) i uwzględnia porównanie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów bez del17p/mTP53 dla ZAN ze schematem leczenia bendamustyna+rytuksymab (BR) (Kohorta 1, 8% pacjentów z SLL), jak również ZAN w populacji z del17p/mTP53 (kohorta 2, 10% pacjentów z SLL). Dodatkowo, Wnioskodawca uwzględnił analizę *post-hoc* badania SEQUOIA przeprowadzoną w kohorcie 1 (ZAN vs BR), w ramach której uwzględniono pacjentów z CLL, bez del17p/mTP53, z klirensiem kreatyniny $\geq 50 \text{ mL/min}$ i CIRS ≤ 6 , określając tą podgrupę jako „populacja zbliżona do FIT”. Należy natomiast zaznaczyć, że wybrane kryteria dla „populacji zbliżonej do FIT” nie odpowiadają rzeczywistym kryteriom populacji FIT, gdyż została wyodrębniona z populacji ogólnej badania SEQUOIA (populacja UNFIT), poprzez wykluczenie subpopulacji względem pojedynczych czynników, które równocześnie spełniają inne kryteria włączenia do populacji UNFIT. Należy zwrócić uwagę, iż przydatność tych danych w ramach oceny niniejszego wniosku jest znikoma ze względu na niezgodny komparator oraz rozbieżność w definicji populacji „zbliżonej do FIT” w analizie *post-hoc* względem kryteriów określonych w PL.

Analiza porównawcza ZAN względem zdefiniowanych komparatorów (AKA, IBR, WEN+OBI, WEN+IBR) opiera się głównie na [REDAKTOWANE],

[REDAKTOWANE], stanowiącego dane poufne Wnioskodawcy. [REDAKTOWANE]

Ze względu na brak oceny profilu bezpieczeństwa dla ZAN względem WEN+IBR oraz WEN+OBI w [REDAKTOWANE], do analizy ww. porównań włączono porównania pośrednie Munir 2025a, Munir 2025b.

Dodatkowo przedstawiono zestawienie jakościowe wyników, obejmujące dodatkowe badania nieuwzględnione w ramach [REDAKTOWANE] (badanie FLAIR dla IBR i GAIA/CLL13 dla WEN+OBI, oba w populacji FIT, bez del17p/mTP53). W ramach oceny efektywności praktycznej ZAN uwzględniono badanie retrospektywne Luo 2025, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN, obejmujące nieleczonych oraz opornych/nawrotowych pacjentów z CLL/SLL (populacja azjatycka).

Skuteczność

[REDAKTOWANE] dane poufne Wnioskodawcy
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Bezpieczeństwo

dane poufne Wnioskodawcy

ZAN vs WEN+OBI, vs WEN+IBR – porównanie pośrednie Munir 2025a, Munir 2025b

Ze względu na brak analizy bezpieczeństwa w ramach MAIC Wnioskodawcy dla ZAN w porównaniu do WEN+OBI oraz do WEN+IBR, jako dodatkowe źródło tych danych posłużyły wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem Munir 2025a (ZAN vs WEN+OBI) oraz Munir 2025b (WEN+IBR).

ZAN vs WEN+OBI

W zakresie AE specjalnego zainteresowania (AESI) 3-4 st., odnotowano IS niższe ryzyko wystąpienia w grupie ZAN: neutropenii, trombocytopenii oraz gorączki neutropenicznej bez względu na okres obserwacji. Ponadto, dla krótszej mediany obserwacji w grupie ZAN zaobserwowano IS niższe ryzyko wystąpienia infekcji i zakażeń z wykluczeniem Covid-19 oraz AE prowadzących do zaprzestania leczenia z wykluczeniem Covid-19. Wyniki wskazały na brak IS różnic w odniesieniu do AE prowadzących do zaprzestania leczenia, AE związanych z infekcjami i zakażeniami.

ZAN vs WEN+IBR

Wyniki porównania pośredniego wskazują na IS niższe ryzyko wystąpienia AE dowolnego stopnia, tj. biegunki, neutropenii oraz migotania przedsionków w grupie ZAN, jak również neutropenii ≥ 3 st. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami.

Lou 2025 – efektywność praktyczna ZAN

W badaniu Luo 2025 nie osiągnięto mediany OS i PFS w grupie pacjentów z CLL/SLL stosujących ZAN w I linii leczenia (mediana okresu obserwacji: 34,5 mies.). 36-miesięczne odsetki OS i PFS wynosiły odpowiednio: 92,3% oraz 84,3%. Wyniki te wskazują na zbliżone wartości do tych wykazanych w badaniu klinicznym SEQUOIA.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie dla całej populacji badanej tj. pacjentów uprzednio nieleczonych (n=90) oraz pacjentów opornych/nawrotowych (n=38). AE ≥ 3 st. i SAE odnotowano odpowiednio u 26% i 17% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (31%), infekcje (30%), neutropenia (25%) oraz krwawienia (24%), oraz ≥ 3 stopnia: infekcje (15%, głównie zapalenie płuc) oraz neutropenia (10%).

¹ modelu uwzględniono trisomie 12, brak mutacji oraz mTP53, status ECOG, typ nowotworu (CLL vs SLL), medianę wieku, pacjentów <65 vs ≥ 65 lat oraz płeć

² modelu nie uwzględniono trisomii 12, braku mutacji oraz mTP53, statusu ECOG, typu nowotworu (CLL vs SLL), mediany wieku oraz płci, uwzględniono natomiast pacjentów <65 vs ≥ 65 lat

Ograniczenia

Należy podkreślić, że analizy Wnioskodawcy nie odpowiadają w pełni wnioskowanemu wskazaniu refundacyjnemu, gdyż uwzględniają całą populację uprzednio nieleczoną z CLL/SSL, w tym populację UNFIT objętą już refundacją w PL B.79. W badaniu SEQUOIA porównywano ZAN ze schematem BR, który nie został uwzględniony jako komparator. Populację w badaniu stanowili pacjenci niekwalifikujący się do leczenia FCR (UNFIT) z CLL/SLL (<10% pacjentów z SLL), która stanowiła już przedmiot oceny Agencji i została objęta refundacją.

Dodatkowo przedstawiona analiza *post hoc* w populacji „zbliżonej do FIT” nie jest zgodna względem kryteriów określonych zapisami PL, co również ogranicza jej użyteczność. Analiza kliniczna nie dostarczyła danych klinicznych, które umożliwiałyby wiarygodne wnioskowanie o efektywności ZAN we wskazaniu wnioskowanym.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) polegający na

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono dla porównań ZAN z IBR, AKA, WEN+OBI oraz WEN+IBR w horyzoncie rocznym oraz dwuletnim z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą, w wariancie uwzględniającym RSS, koszty terapii lekiem Brukinsa w horyzoncie rocznym/dwuletnim wyniosły i były:

- ZAN vs IBR:
- ZAN vs AKA:
- ZAN vs WEN+OBI:
- ZAN vs WEN+IBR:

W wariancie bez RSS terapia ZAN w horyzoncie rocznym i dwuletnim była od każdego z uwzględnionych komparatorów.

Cena zbyt netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której koszty porównywanych terapii są równe oszacowano na:

- ZAN vs IBR (horyzont roczny/dwuletni):
- ZAN vs AKA (horyzont roczny/dwuletni):
- ZAN vs WEN+OBI (horyzont roczny/dwuletni):
- ZAN vs WEN+IBR (horyzont roczny/dwuletni):

Ograniczenia

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych pochodzą z analizy klinicznej, w związku z czym liczne ograniczenia analizy klinicznej są równocześnie ograniczeniami analizy ekonomicznej.

, co stanowi ograniczenie dla pełnego wnioskowania. Ograniczeniem analizy jest również relatywnie krótki horyzont czasowy. Lek Brukinsa stosuje się do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu SEQUOIA okres interwencji w kohorcie 1 (bez del17p) dla ZAN: wynosi 60,5 mies., a w kohorcie 2 (z del17p) 30 mies., a także biorąc pod uwagę niedojrzałość danych z badania, jak również długi okres przebiegu choroby, zasadnym wydaje się przetestowanie dłuższego horyzontu analizy niż dwa lata.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili porównanie uwzględnionych przez wnioskodawcę cen za 1 mg substancji czynnych przyjętych komparatorów [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki obliczeń własnych dla porównania ZAN vs WEN+OBI w horyzoncie rocznym i dwuletnim z uwzględnieniem RSS wskazują na [REDACTED] koszty ZAN.

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 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera RCT dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (zgodnie ze wskazaniem Wnioskodawcy). Biorąc pod uwagę powyższe, CZN wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku to cena dla porównania [REDACTED]

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (tożsama z NFZ).

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że ZAN jest refundowany w analizowanym wskazaniu jedynie w subpopulacji UNFIT (pacjenci niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR). W scenariuszu nowym założono, że ZAN będzie finansowany dodatkowo również w subpopulacji FIT.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w populacji FIT na [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Brukinsa z uwzględnieniem RSS spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego o:

- [REDACTED] w I roku refundacji;
- [REDACTED] w II roku refundacji;

W wariantie bez RSS wzrost wydatków wyniesie ok. 7 mln PLN w I roku i ok. 23,5 mln PLN zł w II roku.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Brukinsa w wariantie z RSS wynosi [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku analizy.

Ograniczenia

Wnioskodawca w BIA nie rozróżnia, jaką część populacji stanowią pacjenci z SLL wskazując, że dopisanie rozpoznania SLL nie będzie miało wpływu na liczebność populacji wnioskowanej. Nie uwzględniono również potencjalnego wzrostu populacji ze względu na proponowane zapisy dotyczące możliwości zamiana leczenia na ZAN w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym BTKi. W opinii Eksperta, w I linii leczenia CLL, w populacji FIT i UNFIT będzie ok. 100-200 pacjentów leczonych ZAN. W związku z powyższym, istnieje niepewność w zakresie oszacowań populacji docelowej.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego dopisek dotyczący kwalifikacji do leczenia w populacji pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) dotyczy jedynie zanubrutynibu w I linii leczenia. Konsultant Krajowa w ramach uwag do programu lekowego na etapie konsultacji zgłosiła konieczność ujednolicenia zapisów dla wszystkich terapii w programie lekowym.

Uwagi dodatkowe

W ramach zlecenia Ministerstwo Zdrowia zwróciło uwagę na dwie kwestie podniesione przez Konsultant Krajową podczas opiniowania projektu programu dla wnioskowanego rozszerzenia wskazania dla zanubrutynibu w 1. linii leczenia. Pierwsza odnosiła się do ujednolicenia wskazań w ramach całego programu lekowego (wprowadzenie zapisów dotyczących rozpoznania chłoniak z małych limfocytów B (SLL) dla wszystkich terapii w programie), natomiast druga do możliwości zamiany BTKi w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań (wprowadzenie zapisów dla wszystkich BTKi objętych refundacją w ramach PL B.79).

Należy zwrócić uwagę, że odnalezione wytyczne kliniczne nie precyzują zaleceń w zależności od rozpoznania CLL/SLL. Wytyczne ESMO odwołują się do klasyfikacji WHO z 2022 r. w której SLL i CLL traktuje się jako jedną jednostkę chorobową. Ankietowany Ekspert poparł zasadności ujednolicenia zapisów dla wszystkich terapii w PL B.79 w zakresie wskazania, tj. rozszerzenia rozpoznania do CLL/SLL.

Zasadność zamiany jednego BTKi na drugi znajduje potwierdzenie zarówno w wytycznych klinicznych (NCCN 2026, ESMO 2024, PTHiT-PALG 2025 – wskazuje się, że można rozważyć zamianę zwłaszcza w przypadku nietolerancji), jak i w opinii Eksperta.

Szczegółowe uwagi do programu lekowego oraz uwagi dodatkowe zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych – polskie: PTHiT-PALG 2025, europejskie: ESMO 2024 oraz zagraniczne: amerykańskie – NCCN 2026 (v.2); konsensus Lymphoma Research Foundation 2024; oraz konsensus greckich ekspertów z 2025 r.

Zalecenia leczenia w podziale na populacje w populacji FIT/UNFIT przedstawiono jedynie w wytycznych europejskich – u pacjentów FIT z mutacją IGHV i bez TP53/del(17p) preferowane są schematy z WEN+OBI lub IBR ($\pm$ WEN), a także AKA lub ZAN. U pacjentów UNFIT rekomenduje się podobne opcje jednak z koniecznością oceny układu sercowo-naczyniowego przed terapią IBR ($\pm$ WEN). Należy wskazać, że siła zaleceń rekomendacji dla ZAN w populacji FIT bez mTP53/del17p, jak również w populacji z mTP53/del17p jest niższa [III, A], niż w populacji UNFIT [I, A]. Pozostałe wytyczne nie odnoszą się do zaleceń w populacji FIT/UNFIT. Niezależnie od obecności mTP53/del17p odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie inhibitorów BTKi (AKA, ZAN, IBR) lub tzw. ograniczone czasowo schematy immunochemii (WEN+OBI lub IBR+WEN).

Kwestię zamiennego stosowania BTKi poruszono we wszystkich odnalezionych wytycznych. W przypadku nietolerancji leczenia BTKi można rozważyć zmianę na inny inhibitor BTK lub w przypadku progresji choroby, zmianę leczenia na schemat oparty o WEN+RTX (PTHiT-PALG 2025, ESMO 2024, Greek Consensus 2025, Lymphoma Research Foundation 2024) lub pirtobrutynib (NCCN 2.2026).

Odnalezione wytyczne nie precyzują zaleceń w zależności od rozpoznania CLL/SLL. Wytyczne ESMO 2024 odwołują się do klasyfikacji WHO z 2022 r. w której SLL i CLL traktuje się jako jedną jednostkę chorobową, natomiast wytyczne amerykańskie odnoszą się jednocześnie do CLL/SLL (jednak brak rozróżnienia).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 pozytywnych / pozytywnych warunkowo rekomendacji refundacyjnych – NICE 2023 (Wielka Brytania), SMC (2023) (Szkocja), CDA-AMC 2023 (Kanada), PBAC 2023 (Australia), HAS 2023 (Francja) i IQWiG (Niemcy).

Wszystkie analizowane agencje HTA wydały rekomendacje w sprawie finansowania leku Brukinsa u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL. Większość ze zidentyfikowanych rekomendacji (HAS 2023, NICE 2023, CDA-AMC 2023, SMC 2023) odnosi się do populacji pacjentów niekwalifikujących się do leczenia FCR (UNFIT), która jest już objęta finansowaniem w Polsce i nie stanowi podstawy niniejszej oceny. W ramach rekomendacji HAS, NICE i CDA-AMC z 2023 r. doprecyzowano populację UNFIT dodatkowo warunkiem braku obecności del17p/mTP53, jak również odniesiono się pozytywnie do objęcia finansowania populacji z del17p/mTP53. W rekomendacji HAS w bezpośredni sposób odniesiono się negatywnie do objęcia finansowaniem populacji pacjentów kwalifikujących się do FCR (FIT) bez del17p/mTP53. Z kolei pozytywna decyzja SMC z 2023 r. obejmowała populację UNFIT z CLL bez dodatkowego odniesienia do aberracji genetycznych. Ocena dodatkowej korzyści klinicznej IQWiG wskazała na istnienie pewnej niewymiernej dodatkowej korzyści w populacji z nieleczoną CLL, u pacjentów bez del17p/mTP53 niekwalifikujących się do leczenia FCR (UNFIT), natomiast ze względu na niewystarczające dane – brak dodatkowych korzyści w populacji FIT bez del17p/TP53 oraz w populacji z aberracjami genetycznym.

Wyłącznie 1 rekomendacja refundacyjna – PBAC 2023 obejmuje w pełny sposób wnioskowaną populację pacjentów (FIT), jako część populacji wskazanej jako zasadnej do objęcia refundacją – nieleczona CLL/SLL.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Brukinsa finansowany jest w 23 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), zakres wskazań refundacyjnych nie został jednak określony w sposób umożliwiający jednoznaczną interpretację w odniesieniu do finansowania we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.10.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2015.2025.13.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego produktu Brukinsa, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)” 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 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 16/2026.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2026.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”. Analiza weryfikacyjna OTOW.423.2.3.2025. Data ukończenia: 23 stycznia 2026 r.