



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 16/2026 z dnia 3 lutego 2026 roku
w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu
lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynibum), kaps. twarde, 80 mg, 120 szt., GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problemem decyzyjnym jest wydanie opinii w sprawie rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla zanubrutynibu zgodnie z projektem programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów B (ICD-10: C91.1)” o dodatkowe populacje chorych:

a) w 1 linii leczenia zanubrutynibem w monoterapii u pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) o subpopulację FIT (usunięcie warunku wystąpienia przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia w 1 linii z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)) oraz rozszerzenie dla całej 1. linii o populację chorych z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL);

b) w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia danym inhibitorem BTK w monoterapii w ramach leczenia 1. linii w programie lekowym (PL) B.79 dodanie możliwości zmiany leczenia na zanubrutynib w monoterapii w ramach PL pod warunkiem, że nie stwierdza się oporności lub cech progresji choroby, a pacjent spełniał pierwotnie kryteria kwalifikacji do leczenia zanubrutynibem w ramach leczenia 1. linii.

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 nowotworowych limfocytów B.

Chłoniak z małych limfocytów B (SLL) to rzadsza, niebiałaczkowa postać CLL (identyczna morfologicznie i immunofenotypowo) cechująca się powiększeniem węzłów chłonnych i/lub śledziony, z limfocytozą krwi obwodowej $<5000/\mu\text{l}$, bez cytopenii spowodowanych nacieczeniem szpiku. W 20% przypadków ulega progresji do CLL. Postać chłoniakowa (SLL) stanowi mniej niż 10% przypadków CLL.

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

Obecnie produkt Brukina podlega już finansowaniu w PL B.79 w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (w 1. linii leczenia w populacji UNFIT, 2. i kolejnych liniach leczenia).

Zanubrutynib refundowany jest również w ramach PL B.12.FM we wskazaniu: chłoniak strefy brzeżnej oraz B.146 we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma.

Jako komparatory w analizach Wnioskodawcy przyjęto ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii, skojarzenie: wenetoklaks + obinutuzumab oraz skojarzenie: wenetoklaks + ibrutynib. Jednocześnie odstąpiono od wyznaczania odrębnych komparatorów dla zanubrutynibu w populacji SLL, ponieważ SLL i CLL uważa się za tę samą jednostkę chorobową, a w programie lekowym B.79 wskazany kod ICD-10 (C91.1) obejmuje zarówno SLL, jak i CLL. Dodanie zapisów odnośnie do SLL ma charakter wyłaczający i służy ujednoliceniu zapisów z obowiązującą wiedzą medyczną oraz praktyką kliniczną.

Dowody naukowe

W zakresie analizy dowodów naukowych rozpatrzono:

- a) badania SEQUOIA oceniające porównanie ZAN z BEND+RTX u pacjentów bez del 17p (kohorta 1) oraz ZAN w monoterapii u pacjentów z del17p (kohorta 2),

- b) porównanie pośrednie metodą MAIC dla porównania ZAN z AKA, VEN+OBI oraz IBR,
- c) zestawienie jakościowe dla porównania ZAN z IBR i VEN+OBI w subpopulacji FIT.

Badanie SEQUOIA

- Pacjenci bez del17p

Stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów stosujących ZAN vs BEND+RTX. W przypadku pacjentów z grupy stosującej ZAN mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast w grupie BEND+RTX wynosiła 44,1 mies. (w ocenie badacza i bez dostosowania do Covid-19, HR=0,29 [95%CI: 0,21; 0,40], $p<0,0001$). Odsetki przeżyć wolnych od progresji w 54. i 60. mies. obserwacji były wyższe dla ZAN vs BEND+RTX. Odsetek PFS w 54. mies. obserwacji dla ZAN wynosił 80% bez dostosowania do Covid-19 oraz 83,2% z dostosowaniem do Covid-19 natomiast dla BEND+RTX wynosił odpowiednio 45% i 45,2%. Odsetek PFS w 60 mies. obserwacji dla ZAN wynosił 75,8% bez dostosowania do Covid-19 i 78,7% z dostosowaniem do Covid-19 vs dla BEND+RTX wynosił odpowiednio 40,1% oraz 40,6%.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą ZAN i grupą BEND+RTX. Mediana OS nie została osiągnięta żadnej z porównywanych grup (ZAN vs BEND+RTX). Szacowane odsetki przeżyć były zbliżone w obu grupach.

- Pacjenci z del17p

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla ZAN nie została osiągnięta w żadnej ocenianej populacji niezależnie od obecności del17p. Pozostałe wyniki dla odsetków przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji z del17p były porównywalne do tych uzyskanych w populacji bez del17p. Odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) był istotnie statystycznie wyższy w grupie ZAN vs BEND+RTX, RR=1,10 [95%CI: 1,05; 1,16]; NNT= 12 [95%CI: 8; 23].

Wyniki dla odpowiedzi na leczenie w populacji z del17p były porównywalne do tych uzyskanych w populacji bez del17p. Zastosowanie ZAN u pacjentów z del17p pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 97% z nich (tj. 107/110 pacjentów), a u pacjentów bez del17p u 98% (tj. 235/241 pacjentów). Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniósł ok 3 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie została osiągnięta (zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza). 30-mies. szacowane odsetki utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosiły [redacted] oraz 88,1% w ocenie niezależnej komisji.

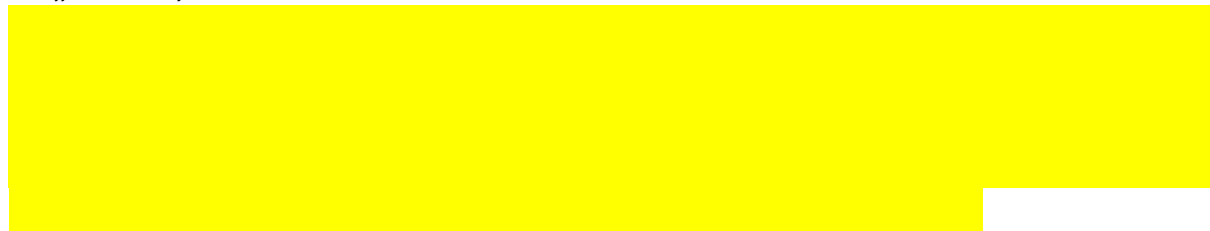
Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Oszacowane 5-letnie odsetki przeżyć całkowitych wynosiły ok. 85 % bez dostosowania do Covid-19 zarówno w populacji z del17p jak i bez del17p, natomiast w przypadku

dostosowania do Covid-19 odsetki OS wynosiły odpowiednio 87% u pacjentów z del17p oraz 89,4% u pacjentów bez del17p.

Analiza post-hoc badania SEQUOIA w populacji zbliżonej do FIT

Mediana obserwacji wyniosła 40,3 mies. W populacji otrzymującej ZAN wykazano wyższe odsetki PFS w porównaniu z BEND+RTX zarówno po 36 mies. (89,2% vs 57,9%), jak i po 42 mies. (87,1% vs 50,0%). W podgrupie „FIT” leczonej ZAN odnotowano korzystniejsze wyniki PFS w porównaniu z populacją ITT oraz pacjentami niespełniającymi kryteriów „FIT”:

- 36-mies. PFS: „FIT” 89,2% vs ITT 79,1% vs pacjenci niespełniający kryteriów „FIT” 84,3%,
- 42-mies. PFS: „FIT” 87,1% vs ITT 77,4% vs pacjenci niespełniający kryteriów „FIT” 82,4%.



Metoda jakościowa

Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) dla żadnej z ocenianych interwencji, ani dla ZAN ani dla żadnego uwzględnionego w analizie komparatora (tj. AKA, IBR, VEN+OBI oraz VEN+IBR).

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN (badanie SEQUOIA, populacja UNFIT) vs:

- AKA (badanie ELEVATE-TN, populacja UNFIT);
- IBR (badanie FLAIR, populacja FIT; badanie RESONATE-2, populacja UNFIT);
- VEN+IBR (badanie GLOW, populacja UNFIT; badanie CAPTIVATE, populacja FIT);

wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie odsetków przeżycia całkowitego (OS) i odsetków przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ciągu 36 mies., 48 mies., 54 mies., 60 mies. oraz 72 mies. obserwacji dla porównywanych terapii.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, że w jedynym badaniu (SEQUOIA) porównującym ZAN bezpośrednio z komparatorem, nie oceniano wnioskowanej subpopulacji FIT, której dotyczy niniejsza analiza weryfikacyjna, a jedynie populację UNFIT, która jest już objęta refundacją. Ponadto, wspomniane badanie porównuje ZAN z komparatorem refundowanym w populacji UNFIT, tj. BEND+RTX (stosowany w populacji CLL u 10% pacjentów, a w populacji SLL u 100% pacjentów). Dodatkowo w badaniu SEQUOIA w kohorcie 1 (chorzy del17p-) w gr. ZAN było tylko 8% chorych (tj. 20/241 pacjentów) z potwierdzonym SLL, a w kohorcie 2 (chorzy del17p+) było tylko 10%

chorych (tj. 11/111 pacjentów) z potwierdzonym SLL, pozostali pacjenci mieli potwierdzone CLL.

Dodatkowo nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących ZAN z wybranymi komparatorami (tj. AKA, IBR, VEN+OBI oraz VEN+IBR) w subpopulacji pacjentów FIT.

Wytyczne kliniczne

Zalecenia leczenia w populacji FIT/UNFIT przedstawiono jedynie w wytycznych ESMO 2024 – u pacjentów FIT z mutacją IGHV i bez TP53/del(17p) preferowane są schematy z wenetoklaksem i obinutuzumabem lub ibrutynibem (samodzielnie lub w połączeniu z wenetoklaksem), a także akalabrutynib lub zanubrutynib. U pacjentów UNFIT rekomenduje się podobne opcje jednak z koniecznością oceny układu sercowo-naczyniowego przed terapią ibrutynibem (w monoterapii lub w skojarzeniu z wenetoklaksem). Pozostałe wytyczne tj.: polskie (PTHiT-PALG 2025), greckie (Greek Consensus), NCCN (2.2026) oraz Lymphoma Research Foundation 2024 nie odnoszą się do zaleceń w populacji FIT / UNFIT.

Niezależnie od obecności mutacji TP53 / delecji 17p odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie inhibitorów BTKi (akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib) lub tzw. ograniczone czasowo schematy immunochemii (wenetoklaks + obinutuzumab lub ibrutynib + wenetoklaks).

Problem ekonomiczny

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem [REDAKTOWANE] dla porównań z IBR, AKA, VEN+OBI oraz VEN+IBR w horyzoncie rocznym oraz dwuletnim.

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą, w wariancie uwzględniającym RSS, koszty terapii lekiem Brukinsa w horyzoncie rocznym wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE] od kosztów terapii ibrutynibem oraz [REDAKTOWANE] od terapii akalabrutynibem, natomiast terapia zanubrutynibem była [REDAKTOWANE] od terapii wenetoklaks + obinutuzumab oraz [REDAKTOWANE] od terapii wenetoklaks + ibrutynib.

Z kolei koszty terapii lekiem Brukinsa w wariancie z RSS w horyzoncie dwuletnim wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] od kosztów terapii ibrutynibem, o [REDAKTOWANE] od kosztów terapii akalabrutynibem oraz o [REDAKTOWANE] od kosztów terapii wenetoklaksem + obinutuzumabem, natomiast terapia zanubrutynibem była [REDAKTOWANE] od terapii wenetoklaksem + ibrutynibem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Brukinsa w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi [REDAKTOWANE] wydatków płatnika o ok. [REDAKTOWANE] i ok. [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 6 agencji HTA: 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. Szczegółowy zakres oceny (wskazanie / populacja) nie były jednak spójne – część z agencji HTA w rekomendacjach odnosiła się również szczegółowo do genetycznych czynników ryzyka (NICE 2023, HAS 2023, IQWiG 2023).

W pozytywnej rekomendacji NICE uznano, że zanubrutynib jest efektywny kosztowo wyłącznie w populacji pacjentów z CLL wysokiego ryzyka, czyli z delecją 17p lub mutacją TP53, a także u chorych bez del17p/mTP53 UNFIT, którzy nie mogą być leczeni schematami FCR lub BR. W tych grupach lek uznano za uzasadnioną opcję terapeutyczną.

PBAC w pozytywnej rekomendacji w 2023 stwierdzono, że zanubrutynib może być stosowany u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych z CLL/SLL, nie tylko u tych, którzy nie kwalifikują się do schematów chemioimmunoterapii opartych na fludarabinie. Komisja podkreśliła równowagę zanubrutynibu względem wenetoklaksu z obinutuzumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, wskazując przy tym konieczność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka oraz dopasowania kosztów do poziomu komparatora.

Komitety SMC w 2023 r. wydał rekomendację pozytywną, jednakże pod warunkiem zawężenia populacji. Uznano, że zanubrutynib stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona u pacjentów z CLL niekwalifikujących się do leczenia chemioimmunoterapią. Lek uznano za wartościowe rozszerzenie opcji terapeutycznych dostępnych w grupie inhibitorów BTK.

Kanadyjska agencja CDA-AMC w 2023 r. przedstawiła pozytywną, lecz warunkową rekomendację. Uznała, że zanubrutynib może stanowić alternatywę dla pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, zwłaszcza u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii opartych na fludarabinie. Zwrócono uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygodę stosowania leku, podkreślając jednocześnie, że jego cena powinna być niższa niż koszt terapii ibrutynibem lub akalabrutynibem.

Francuska agencja HAS w 2023 r. pozytywnie oceniła zanubrutynib, lecz wyłącznie w określonych subpopulacjach. Za zasadne uznano jego stosowanie u pacjentów z del17p lub mutacją TP53, a także u osób bez tych zaburzeń genetycznych, które jednocześnie nie kwalifikują się do pełnej dawki fludarabiny. HAS wskazała, że w pozostałych grupach brak jest wystarczających dowodów na istotną korzyść kliniczną. Terapia została zakwalifikowana do pełnego poziomu finansowania.

W ocenie IQWIG wykazano niewymierną, ale obecną dodatkową korzyść terapeutyczną zanubrutynibu w porównaniu ze schematem bendamustyna z rytuksymabem, jednak dotyczyło to wyłącznie pacjentów uprzednio nieleczonych, bez wysokiego ryzyka genetycznego oraz niekwalifikujących się do terapii FCR. W grupach chorych kwalifikujących się do FCR lub posiadających czynniki wysokiego ryzyka nie stwierdzono dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Brukinsa jest refundowany w 23 krajach UE i EFTA.

Główne argumenty decyzji:

- *Udowodniona skuteczność;*
- *Porównywalny profil bezpieczeństwa;*
- *Wytyczne towarzystw naukowych;*
- *Pozytywne lub warunkowo pozytywne rekomendacje refundacyjne;*
- *Refundacja leku w 23 krajach UE i EFTA;*
- *Uproszczenie i urealnienie zapisów programu lekowego;*
- *Niewielki wpływ na budżet płatnika, możliwe oszczędności.*

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 2025 r. poz. 907 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 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTOW.423.2.3.2025 „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)«”; data ukończenia: 23.01.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BeOne Medicines 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 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 i art. 35a 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.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BeOne Medicines Poland sp. z o. o.