



Rekomendacja nr 7/2023

z dnia 17 stycznia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma

(ICD-10: C88.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”, pod warunkiem zawężenia populacji do dorosłych chorych z nawracającą i oporną makroglobulinemią Waldenströma (WM) oraz [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto, wyniki analizy klinicznej, którą oparto na zestawieniu wyników ramienia zanubrutynibu z badań Aspen i Trotman 2020 oraz dla schematów bendamustyna + rytuksymab (BR) i schematu deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid (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, ang. *matching adjusted indirect comparison*), na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno badanie schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu DRC – Dimopoulos 2007.

Wyniki badania ASPEN (porównanie ZAN vs IBR) [REDACTED] odniesieniu do szansy wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR)). [REDACTED]

[REDACTED] Odnotowano łącznie 6 (5,9%) zgonów w grupie stosującej zanubrutynib oraz 8 (8,1%) zgonów w grupie leczonej ibrutinibem.

Porównanie pośrednie MAIC wykazało, iż leczenie zanubrutynibem było związane ze znamienym wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia

całkowitego (OS) w porównaniu z BR oraz ze znamionym wydłużeniem mediany PFS i brakiem znamiennej różnicy OS w porównaniu z DRC.

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego MAIC wykazała, że stosowanie zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR wiązało się [REDAKTOWANO]

Natomiast 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.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem możliwości zanalizowania odrębnie wyników uzyskiwanych [REDAKTOWANO] a także brakiem możliwości analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii [REDAKTOWANO]

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują zanubrutynib jako preferowaną I. linię leczenia lub jako opcje leczenia I. linii [REDAKTOWANO] oraz jako jedna z opcji leczenia w terapii [REDAKTOWANO]

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Brukinsa [REDAKTOWANO]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego o ok. [REDAKTOWANO] w 2. roku refundacji w wariantcie [REDAKTOWANO] w 1. roku refundacji [REDAKTOWANO] w 2. roku refundacji w wariantcie [REDAKTOWANO]

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w I linii leczenia u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii. Ponadto odnaleziono dwie pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjne NICE 2022 oraz CADTH 2021, które zawężono m.in. do pacjentów dorosłych z makroglobulinemią Waldenströma, którzy przeszli co najmniej jedno leczenie.

Mając na uwadze powyższe, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości oraz obecną praktykę leczenia Prezes Agencji sugeruje objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa w leczeniu dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM) [REDAKTOWANO] pod warunkiem [REDAKTOWANO]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brukina (zanubrutynib) kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [REDACTED]

Problem zdrowotny

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, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym.

Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65. roku życia (zdarza się również u osób młodszych). Nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7/1 mln wśród mężczyzn oraz ~4/1 mln wśród kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata.

Mediana czasu przeżycia chorych wynosi od 6,4 do 8 lat. Rokowanie uzależnione jest również od grupy ryzyka – według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego dla WM z 2009 r. w zależności od liczby czynników ryzyka oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia na 87%, 68% i 36%, odpowiednio u chorych z grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma wyniosła odpowiednio: 764 pacjentów w 2018 r., 772 w 2019 r., 780 w 2020 r., i 833 w 2021 roku.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2019 r. odnotowano 50 zgonów wśród pacjentów z rozpoznaniem według kodu ICD-10: C88. 5-letnia chorobowość pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C88 na rok 2018 wyniosła 199/100 tys. mieszkańców wśród mężczyzn oraz 183/100 tys. wśród kobiet.

Alternatywna technologia medyczna

Wśród rekomendowanych terapii u pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDACTED] wymieniana jest terapia inhibitorami BTK: monoterapia ibrutynibem lub akalabrutynibem oraz rytuksymab w monoterapii. Natomiast wśród innych zalecanych terapii w nawrotowej/opornej makroglobulinemii Waldenströma po co najmniej 1. linii leczenia wymienia się: schemat BR (bendamustyna + rytuksymab); schemat BDR (bortezomib + deksametazon + rytuksymab); schemat RDC (rytuksymab + deksametazon + cyklofosfamid); ibrutynib ± rytuksymab oraz akalabrutynib.

Ekspert kliniczny wskazał, że najczęściej stosowaną formą leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów nieleczonych i [REDACTED] jest obserwacja, schemat bendamustyna + rytuksymab, schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon, schemat kladrybina + rytuksymab oraz plazmafereza.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 131), obecnie finansowane *off-label* ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C88.0 są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarybina, ifosfamid, merkaptouryna, metotreksat, oksaliplatyna, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny, bortezomib.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął schemat BR (bendamustyna + rytuksymab), schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosamid) i ibrutynib, jako komparator dodatkowy.

Wybór jako komparatorów schematów BR i DCR należących do grupy chemioimmunoterapeutyków budzi wątpliwości w świetle kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (tj.

[redacted]). Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów populacji docelowej schematy BR i DCR nie mogą stanowić komparatora dla populacji chorych [redacted], stąd ich wybór dla tej populacji pacjentów należy uznać za niezasadny.

Ponadto zgodnie z Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2021 r. produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib), znalazł się na wykazie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) na dzień 1 stycznia 2021 r. Z uwagi na powyższe, nowo zdiagnozowani pacjenci nie mają możliwości uzyskania refundacji terapii ibrutynibem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Brukinsa jest lekiem zawierającym substancje 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 Brukinsa w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych 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.

Wnioskowane wskazanie [redacted].

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.

Do przeglądu włączono:

ASPEN - badanie RCT III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma lub nie kwalifikujących się do chemoimmunoterapii. W badaniu wydzielono 2 kohorty chorych: kohorta 1 – 201 pacjentów z mutacją MYD88 (leczeni zanubrutynibem lub ibrutynibem), mediana okresu obserwacji wynosiła 19,4 miesiąca; kohorta 2 – 28 pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 (leczeni zanubrutynibem, grupa bez randomizacji), mediana okresu obserwacji wynosiła 17,9 miesięcy. Dodatkowo przedstawiono

- Trotman 2020 - otwarte, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu, obejmujące 77 pacjentów, w tym 53 z nawracającą/oporną makroglobulinemią Waldenströma (R/R WM, ang. *relapsed/refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia*) oraz 24 z wcześniej nieleczoną makroglobulinemią Waldenströma (TN WM, ang. *treatment-naive Waldenstrom's Macroglobulinemia*). Mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R WM wynosiła 36 miesięcy, a pacjentów z TN WM 23,5 miesiąca.
- Paludo 2018 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu (schemat BR), obejmujące 60 pacjentów, w tym 44 z R/R WM i 16 z TN WM, mediana okresu obserwacji wynosiła 32 miesiące.
- Tedeschi 2015 – retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne dotyczące oceny schematu BR, do którego włączono 71 pacjentów z R/R WM, mediana okresu obserwacji wynosiła 19 miesięcy.
- Treon 2011 - retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne dotyczące oceny schematu BR, do którego włączono 30 pacjentów z R/R WM, mediana okresu obserwacji wynosiła 7,5 miesiąca.
- Dimopoulos 2007 – jednoramienne badanie kliniczne II fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu (schemat DRC), do którego włączono 72 pacjentów z TN WM, mediana okresu obserwacji wynosiła 23,4 miesiąca.
- retrospektywne badanie obserwacyjne (publikacje Paludo 2018, Paludo 2017) dotyczące oceny schematu DRC, do którego włączono 100 pacjentów, w tym 50 z R/R WM i 50 z TN WM, mediana czasu okresu obserwacji wynosiła 51 miesięcy.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie zanubrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC), przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i obu komparatorów.

Prezentowano także porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno badanie schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC – Dimopoulos 2007.

W analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił również porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN, jednak z uwagi na brak możliwości refundacji terapii ibrutynibu

odstąpiono od przedstawienia wyników porównania w niniejszym dokumencie. Powyższe porównania skuteczności i bezpieczeństwa zostało opisane w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania ASPEN – porównanie z IBR

W odniesieniu do szansy wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Odnotowano łącznie 6 (5,9%) zgonów w grupie stosującej zanubrutynib oraz 8 (8,1%) zgonów w grupie leczonej ibrutynibem. W badaniu Aspen oceniano także czas trwania odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) oraz znacznej odpowiedzi na leczenie. W ciągu [REDACTED]

W przypadku pacjentów ze znaczną odpowiedzią na leczenie odsetek wolny od [REDACTED]

[REDACTED]. Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,7 miesiąca w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 16,6 miesięcy w grupie stosującej ibrutynib po 44,1 mies. obserwacji (mediana).

Wyniki analizy MAIC, porównanie pośrednie zanubrutynibu (kohorta 1) ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) i deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) na podstawie NICE 2021

Leczenie zanubrutynibem było związane [REDACTED]

Wyniki badania jednoramiennego Trotman 2020 – badanie jednoramienne

CR, VGPR, PR, MR osiągnęło odpowiednio 1,4%, 43,8%, 37,0% i 13,7% pacjentów stosujących zanubrutynib. Odsetek CR lub VGPR, MRR, ORR wynosił odpowiednio 45,2%, 82,2% i 95,9%. Chorobę stabilną odnotowano u 4,1% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano choroby postępującej.

W analizowanym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych (TN), jak i u pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie WM. W ciągu 24 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby wyniósł 80,5%, a oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 94,1%. Odnotowano łącznie 4 (5,5%) zgony w grupie pacjentów z R/R WM.

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy MAIC – porównanie pośrednie zanubrutynib vs bendamustyna i rytuksymab (BR) (w modelu NICE uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane (co najmniej 3. stopnia), których częstość odnotowano u co najmniej 5% populacji w badaniach)

Wyniki porównania zanubrutynibu ze schematem BR wskazały na

Anemia, nadciśnienie i trombocytopenia wystąpiły tylko w grupie zanubrutynibu.

Wyniki porównania zanubrutynibu ze schematem DRC wskazały na

Anemia, zapalenie płuc i trombocytopenia wystąpiły tylko w grupie zanubrutynibu.

Zanubrutynib vs schemat bendamustyna i rytuksymab (BR, zestawienie wyników)

Zestawienie wyników wykazało, że nominalnie częściej w badaniach dot. zanubrutynibu vs. BR występują biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka, ból głowy, małopłytkowość ≥ 3 . stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, a rzadziej: małopłytkowość, neutropenia (w tym neutropenia ≥ 3 . stopnia) i zapalenie płuc ≥ 3 . stopnia. Z podobną częstością w badaniach występują nudności, gorączka (w tym ≥ 3 . stopnia), ból głowy ≥ 3 . stopnia.

Zanubrutynib vs. schemat deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid (DRC zestawienie wyników)

Zestawienie wyników wykazało, że nominalnie częściej w badaniach dot. zanubrutynibu vs DRC występują infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, a rzadziej neutropenia dowolnego stopnia i małopłytkowość. Z podobną częstością w badaniach występują neutropenia ≥ 3 . stopnia, ból głowy (w tym ≥ 3 . stopnia) i małopłytkowość ≥ 3 . stopnia.

Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z kohorty 2. z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ($> 20\%$) były biegunka (28,6%), infekcje górnych dróg oddechowych (21,4%), stłuczenia (21,4%) i gorączka (21,4%). Neutropenia i anemia ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 11% pacjentów, kaszel i zakażenia dróg oddechowych u 18%. Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych nie przekroczyła 15%.

W badaniu oceniano także częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania. Zakażenia wystąpiły u 75% pacjentów, zakażenia ≥ 3 . stopnia u 29%, a krwotoki u 39%. Drugie pierwotne nowotwory złośliwe i nowotwory skóry występowały u 14% pacjentów,

neutropenia u 18%, a anemia u 21% pacjentów. Częstość występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania nie przekraczała odsetka 11% pacjentów.

Odsetek pacjentów, u których wymagane było przerwanie leczenia wynosił 7,1%, odnotowano także jeden zgon niezwiązany z leczeniem spowodowany niewydolnością serca.

Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z kohorty 2. z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN

W 2 kohorcie badania, w ramach długoterminowej oceny skuteczności, 10 (35,7%) pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem. W ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 50,0% pacjentów. Sześciu (21,4%) pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Łącznie odnotowano trzy zgony, które przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym. Zgony wynikały z niewydolności serca, zakażenia COVID-19 oraz transformacji chłoniaka.

Bezpieczeństwo zanubrutynibu na podstawie badania jednoramiennego (Trotman 2020)

Wyniki bezpieczeństwa raportowano dla pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę zanubrutynibu. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych (52%), stłuczenia (33%), kaszel (22%), neutropenia (18%), biegunka (20%), wysypka (22%), zakażenie dróg moczowych (20%).

W badaniu Trotman 2020 oceniano też częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania. Wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego odnotowano u 97,4% chorych. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) występowały zakażenia (91%) oraz krwotoki (62%). Wśród zdarzeń niepożądanych występujących u >10% pacjentów odnotowano nadciśnienie (16%), neutropenię (18%), drugie pierwotne nowotwory złośliwe (25%), nowotwory skóry (17%) oraz anemię (14%). U 49,4% pacjentów raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia. Wśród najczęściej występujących raportowano zakażenia, drugie pierwotne nowotwory złośliwe i neutropenię ≥ 3 . stopnia, występujące u odpowiednio 27%, 13% i 16% pacjentów.

U 7 pacjentów (13,2%) z R/R WM odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Do raportowanych zdarzeń należały: ostra białaczka szpikowa, gruczolakorak żołądka, rak gruczołu krokowego, posocznica brzuszna, bakteryjne zapalenie stawów, zakażenie *Scedosporium*, zapalenie oskrzeli oraz płamica. Wszystkie z odnotowanych zdarzeń były stopnia 5., z wyjątkiem ostrej białaczki szpikowej i raka gruczołu krokowego.

Pięciu pacjentów (6,5%) zmarło w wyniku odnotowanych zdarzeń niepożądanych, do których należały: sepsa brzuszna (dzień 1242.), bakteryjne zapalenie stawów (dzień 887.), zakażenie *Scedosporium* (dzień 62.), gruczolakorak żołądka (dzień 526.) i zaostrzenie bronchiectazji (dzień 121.). Cztery z pięciu zdarzeń oceniono jako niezwiązane z badanym lekiem. U pacjenta z bakteryjnym zapaleniem stawów nie oceniano związku z podawanym lekiem.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Brukinsa najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (33%), zasinienie (30%), neutropenia (28%), krwotok/krwiak (27%), wysypka (23%) i bóle mięśniowo-szkieletowe (23%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego ($>5\%$) były neutropenia (19%), zapalenie płuc (9%), nadciśnienie (7%) i małopłytkowość (6%).

W ChPL Brukinsa w części „specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” wskazano, że u pacjentów stosujących produkt leczniczy Brukinsa w monoterapii występowały:

- ciężkie i prowadzące do zgonu zdarzenia krwotoczne;
- zakończone zgonem i niezakończone zgonem zakażenia (w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub posocznica) oraz zakażenia oportunistyczne (np. zakażenia wirusem opryszczki, kryptokokami, *Aspergillus* i *Pneumocystis jiroveci*);
- drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory inne niż nowotwory skóry;
- migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem tętniczym i ostrymi zakażeniami,
- oraz zgłaszano cytopenie stopnia 3. albo 4., w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Odnaleziono także dokument FDA z 2021 r., w którym zawarto informacje dotyczące zagrożeń związanych z przyjęciem terapii zanubrutynibem. W ww. dokumencie oprócz informacji znajdujących się w ChPL wskazano, że w oparciu o wyniki badań przeprowadzone na zwierzętach, preparat Brukinsa może powodować uszkodzenia płodu w przypadku podawania go kobietom w ciąży.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak możliwości zanalizowania [redacted] wyników [redacted] [redacted] a także nieuwzględnienie [redacted] [redacted] komparatora stanowiącego aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]
[redacted]
[redacted]

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) maksymalnej 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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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 analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) w 30-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty związane z podaniem leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia oraz koszty opieki terminalnej.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Stosowanie zanubrutynibu porównano ze schematem bendamustyna + rytuksymab (BR), schematem deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid (DRC) oraz ibrutynibem (komparator dodatkowy).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia zanubrutynibu w miejsce:

- BR [redacted]
 - DRC [redacted]
 - ibrutynibu jest [redacted]
- Natomiast terapia zanubrutynibem [redacted] którego cenę uwzględniono na podstawie Obwieszczenia MZ.

Przy wartościach ICUR wartość maksymalna ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu [redacted] dla porównania z ibrutynibem [redacted]. Oszacowane wartości maksymalne w ramach porównania zanubrutynibu z BR oraz DRC [redacted]

Wg deterministycznej analizy wrażliwości w porównaniu z BR oraz DRC największy wpływ [redacted] ICUR miało przyjęcie krótszego 10-letniego horyzontu czasowego analizy [redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że w [redacted] a w porównaniu z ibrutynibem, którego cena została przyjęta na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. prawdopodobieństwo, że terapia zanubrutynibem jest efektywna kosztowo wynosi [redacted]

Obliczenia Agencji

Ze względu na ograniczenia założeń przyjętych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej dotyczących: dożyłnej drogi podania deksametazonu oraz przyjęcia ceny ibrutynibu na podstawie Obwieszczenia MZ, przeprowadzono oszacowania własne.

Ponadto ze względu na błędne oszacowania progowych cen zbytu netto przez wnioskodawcę w ramach porównania zanubrutynibu z BR i DRC, przeprowadzono oszacowanie własne z uwzględnieniem doustnego podania deksametazonu w schemacie DRC. Ponadto przedstawiono również oszacowanie progowej ceny zbytu netto w ramach porównania zanubrutynibu z ibrutynibem uwzględniając jego realną cenę na podstawie danych NFZ dot. RDTL.

Porównanie zanubrutynib vs. ibrutynib

Oszacowania własne Agencji wykazały, że terapia zanubrutynibem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] progu opłacalności.

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że w porównaniu z ibrutynibem prawdopodobieństwo, że terapia wnioskowana jest efektywna kosztowo wynosi ok. [REDAKTOWANE]

Analiza progowa

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą:

- porównania z dodatkowym, aktualnie niedostępnym dla nowych pacjentów komparatorem;
- braku porównania z odpowiednim komparatorem [REDAKTOWANE]
- w ramach analizy podstawowej nie przyjęto realnej ceny ibrutynibu.

Ponadto parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

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 2022 r., poz. 463, 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.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji urzędowa cena zbytu [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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Dodatkowo założono, że wszyscy pacjenci z oszacowanej populacji docelowej zostaną włączeni do programu w pierwszym roku, przy liniowym wzroście liczby pacjentów. Ponadto uwzględniono średni czas trwania leczenia w PL na poziomie 18 miesięcy.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 87 (min. 56, max. 112) pacjentów w I. oraz 174 (min. 112, max. 224) pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Brukinsa spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji [REDAKTOWANE] wydatków z perspektywy płatnika o:

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na [REDAKTOWANE] wydatków ma przyjęcie maksymalnego wariantu populacyjnego. Przy założeniach wariantu maksymalnego analizy wydatki z perspektywy płatnika [REDAKTOWANE] w I i II roku refundacji [REDAKTOWANE] względem wariantu podstawowego.

Natomiast największy wpływ na spadek wydatków ma przyjęcie minimalnego wariantu populacyjnego.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest przyjęcie nieprawidłowego komparatora [REDAKTOWANE] schematy BR i DRC.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag do treści proponowanego programu lekowego.

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.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie umożliwiające obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych cetuksymab (Erbitux), dazatynib (Sprycel), eculizumabum (Soliris), dla których wygasa ochrona patentowa. Zgodnie z informacją wnioskodawcy w przypadku większości wymienionych leków oszczędności będą generowane już od 2022 r.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy zastosowany mechanizm będzie wiązał się z wygenerowaniem oszczędności na poziomie [redacted] Kwota uwolnionych środków jest [redacted] na pokrycie prognozowanych kosztów związanych z wprowadzeniem leku Brukina do refundacji zarówno w scenariuszu prawdopodobnym, jak i w scenariuszu maksymalnym [redacted]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polska Grupa Szpiczakowa 2022/2023 (Polska);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 (USA);
- British Society for Haematology (BSH) 2022 (Wielka Brytania);
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG) 2022 (Australia);
- International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMMF) 2021 (międzynarodowe);
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) 2022 (Niemcy).

Wytyczne (MSAG 2022, IWMMF 2021, DGHO 2022) rekomendują stosowanie zanubrutynibu w [redacted] jako leczenie preferowane. Zalecenia DGHO 2022 precyzują, że zanubrutynib lub ibrutynib są opcją leczenia w terapii podstawowej u pacjentów, [redacted] Wytyczne BSH oraz NCCN wymieniają zanubrutynib jako opcję leczenia I. linii, [redacted] Wytyczne IWMMF 2021 zalecają zanubrutynib w terapii choroby odpornej/nawrotowej, jednak nie określają jego umiejscowienia w terapii.

Zgodnie z wytycznymi monoterapię zanubrutynibem można stosować u pacjentów niezależnie od genotypu MYD88, a jego zastosowanie wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych (MSAG 2022), a status mutacji genu MYD88 w małym stopniu wpływa na skuteczność zanubrutynibu (DGHO 2022).

Wśród innych rekomendowanych terapii u pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDAKTOWANE] wymieniana jest terapia inhibitorami BTK (kinaza tyrozynowa Brutona): monoterapia ibrutynibem lub akalabrutynibem (MSAG 2022) oraz rytuksymab w monoterapii (PGSz 2022/2023, BSH 2022).

Natomiast wśród innych zalecanych przez wytyczne terapii w nawrotowej/opornej makroglobulinemii Waldenströma po co najmniej 1. linii leczenia wymieniane są (PGSz 2022/2023, NCCN 2023, MSAG 2022, BSH 2022, DGHO 2022):

- schemat BR (bendamustyna + rytuksymab)
- schemat BDR (bortezomib + deksametazon + rytuksymab)
- schemat RDC (rytuksymab + deksametazon + cyklofosfamid)
- ibrutynib ± rytuksymab
- akalabrutynib.

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych, z nawrotową/oporną makroglobulinemią Waldenströma odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do zaleceń stosowania inhibitorów BTK po sobie.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne:

Pozytywne

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2022 (Australia);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2022 (Irlandia);
- Scottish Medicines Consortium (SMS) 2021 (Szkocja);

Pozytywne warunkowe

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022 (Wielka Brytania);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021 (Kanada);
- Zorginstituut Nederland (ZN) 2022 (Holandia);

Negatywną

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2022 (Francja);

Brak decyzji

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022 (Niemcy).

Odnaleziono pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2022, PBAC 2022, NCPE 2022, ZN 2022) dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w I linii leczenia u pacjentów, u których nie można zastosować chemioimmunoterapii. Natomiast pozytywne rekomendacje NICE 2022 i CADTH 2021 zawężają populację do pacjentów dorosłych z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedno leczenie. Natomiast w rekomendacji ZN 2022 podkreślono, że zanubrutynib powinien zostać objęty refundacją tylko wtedy, gdy cena leku nie przekroczy kosztów dotychczasowego leczenia lekiem ibrutynib, ze względu na fakt, że wartość kliniczna tych terapii jest taka sama.

Negatywna rekomendacja HAS 2022 uzasadniona została brakiem przewagi zanubrutynibu nad ibrutynibem pod względem bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, brakiem wiarygodnych danych dotyczących PFS i OS oraz niepewnością co do profilu bezpieczeństwa zanubrutynibu.

W rekomendacji G-BA 2022 wskazano na brak dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania terapii zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu i terapii skojarzonej z wykorzystaniem ibrutynibu + rytuksymabu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Brukina jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). [redacted]

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1699.2022.19.PRU) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu Brukina, zanubrutynib, kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)” 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 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 7/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Brukina (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Brukina (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”;
2. Raport nr: OT.4231.60.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku o objęcie refundacją leku Brukina (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 4 stycznia 2023 r.