



Rekomendacja nr 80/2023

z dnia 18 lipca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia zanubrutynibu (ZAN) do ww. programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zarówno w [REDACTED]. Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie akalabrutynibem (AKA), ibrutynibem (IBR), obinutuzumabem (OBI) i wenetoklaksem (VEN) w programie lekowym B.79. oraz rytuksymabem (RTX), chlorambucylem (CLB) i bendamustyną (BEND) w ramach katalogu chemioterapii.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki badań RCT SEQUOIA oraz ALPINE oceniających skuteczność i bezpieczeństwo odpowiednio ZAN w porównaniu z BEND+RTX w populacji pacjentów [REDACTED] oraz ZAN w porównaniu z IBR [REDACTED]

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami przeprowadzono porównanie [REDACTED]

Włączone do przeglądu dowody wykazały brak istotności statystycznej w zakresie przeżycia całkowitego dla porównań bezpośrednich ZAN vs BEND+RTX [REDACTED] oraz ZAN vs IBR [REDACTED]

W ramach analizy klinicznej [REDACTED] nie przedstawiono porównania z refundowaną terapią CLB+OBI. Mimo rzadkiego wykorzystania, powyższy schemat może być zastępowany w praktyce przez wnioskowaną technologię, a brak uwzględnienia go w analizie powoduje, że zakres porównań nie oddaje pełnego spektrum dostępnych terapii.

Niemniej badania SEQUOIA i ALPINE bezpośrednio porównujące ZAN z aktywnymi komparatorami we wnioskowanych populacjach mają

Dodatkowo dla większości porównań analizę kliniczną oparto głównie

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje na terapii ZAN względem BEND + RTX oraz CLB + RTX oraz ZAN względem IBR, AKA oraz BEND + RTX. Oszacowania dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA i ZAN vs VEN + OBI u oraz dla porównań ZAN vs VEN + RTX i ZAN vs VEN mono w wykazały, że stosowanie ZAN jest od komparatorów. Przedstawiona analiza ekonomiczna obarczona jest wieloma ograniczeniami, takimi jak: ekstrapolacji wyników badania poza horyzont czasowy badań klinicznych, czy wykorzystanie dla większości porównań

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na obciążenie budżetu płatnika. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także przyjętych szacunkowych udziałów w rynku leków.

Przedmiot wniosku

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

Brukinsa (zanubrutynib) kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112, proponowana cena zbytu netto:

w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

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

Należy podkreślić, że od 1 lipca 2023 r. istnieje grupa limitowa 1166.2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*) jest nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych.

Zapadalność roczna wynosi ~4,2/100 tys. i wzrasta z wiekiem - >80. r.ż. wynosi ~30/100 tys. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata (~10% przypadków w wieku <55. r.ż.). Mężczyźni chorują dwa razy częściej niż kobiety.

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia to 3-8 lat i zależy od wielu czynników.

U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (zwłaszcza skóry, guzów litych i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa wyniosła odpowiednio: 20 772 w 2019 r., 19 996 w 2020 r., 20 464 w 2021 r. i 17 285 w I połowie 2022 roku.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 49), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- bezpłatnie w ramach programu lekowego B.79: akalabrutynib (AKA), ibrutynib (IBR), obinutuzumab (OBI), wenetoklaks (VEN);
- bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii: rytuksymab (RTX), chlorambucyl (CLB), bendamustyna (BEND).

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął:

- [redacted] ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks z obinutuzumabem, bendamustyna z rytuksymabem oraz chlorambucyl z rytuksymabem
- [redacted] akalabrutynib, ibrutynib, wenetoklaks z rytuksymabem, bendamustyna z rytuksymabem oraz wenetoklaks w monoterapii.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie eksperta klinicznego, który wskazał, że schemat chlorambucyl/obinutuzumab jest jednym z aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych [redacted], należało przedstawić również porównanie z refundowanym schematem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem. Ponadto wytyczne wskazują, na możliwość zastosowania cyklofosfamid i chlorambucylu w monoterapii u wybranych pacjentów w związku z czym zasadnym wydają się ich uwzględnienie jako komparatorów dodatkowych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Brukinsa jest lekiem zawierającym substancję czynną zanubrutynib.

Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK.

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

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.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 2 randomizowane badania (SEQUOIA, ALPINE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN względem:

- BEND+RTX w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR. Do badania włączono: kohorta 1 – 479 pacjentów, z czego 241 pacjentów do grupy ZAN i 238 pacjentów do grupy BEND+RTX, kohorta 2 – 111 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 26,2 miesiące (kohorta 1) i 30,5 miesiące (kohorta 2). (SEQUOIA);
- IBR w populacji pacjentów opornych/nawrotowych, do którego włączono 652 pacjentów, w tym 327 pacjentów stosowało ZAN, a 325 pacjentów IBR. Najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosiła 29,6 miesiące (ALPINE).

Ze względu na brak odnalezienia badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami uwzględniono:

[Redacted text block containing multiple lines of yellowed-out text]

Ze względu na brak wyników porównania pośredniego dla porównania ZAN vs VEN w monoterapii [Redacted text] poglądowo przedstawiono jakościowe zestawienie wyników poniższych badań:

- BGB-31111-215 – jednoramienne, nierandomizowane badanie oceniające skuteczność ZAN w populacji pacjentów nietolerujących inhibitorów BTK (ibrutynib, akalabrutynib);
- Jones 2018– nierandomizowane badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność wenetoklaksu w monoterapii u pacjentów opornych/nawrotowych.

Skuteczność kliniczna

Populacja pacjentów

Porównanie bezpośrednie: ZAN vs BEND + RTX (SEQUOIA)

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentów bez del17p. W populacji pacjentów z del17p oraz bez del17p mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a 3-letnie odsetki przeżyć wyniosły ok. 90%.

W populacji pacjentów bez del17p nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu ZAN, a w ramieniu BEND + RTX wyniosła ona odpowiednio 39,2 mies. (95%CI: 33,7; no) w ocenie badacza oraz 33,7 mies. (95%CI: 28,1; no) w ocenie niezależnej komisji oceniającej. Zastosowanie ZAN dla porównania z BEND + RTX było związane z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji o 67% (HR=0,33 (95%CI: 0,22; 0,48)) w ocenie badacza oraz o 58% (HR=0,42 (95%CI: 0,28; 0,63)) w ocenie niezależnej komisji oceniającej. Wyniki dla populacji pacjentów z del 17p były porównywalne do wyników w populacji pacjentów bez del17p.

W czasie okresu obserwacji wynoszącym 26,5 mies. (mediana) zastosowanie ZAN w porównaniu z BEND + RTX było związane:

- z IS częstszym występowaniem:
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR):
 - RR (95%CI: 1,05; 1,16) = 1,10 – w ocenie badacza;
 - RR (95%CI: 1,04; 1,18) = 1,11 – w ocenie niezależnej komisji;
 - częściowej odpowiedzi na leczenie (PR)
 - RR (95%CI: 1,21; 1,51) = 1,35 – w ocenie badacza;
 - RR (95%CI: 1,19; 1,48) = 1,33 – w ocenie niezależnej komisji;
- z IS rzadszym występowaniem:
 - całkowitej odpowiedzi i całkowitej odpowiedzi bez pełnej odnowy hematologicznej (CR+CRi):
 - RR (95%CI: 0,31; 0,80) = 0,49 – w ocenie badacza;
 - RR (95%CI: 0,25; 0,77) = 0,44 – w ocenie niezależnej komisji;
 - odpowiedzi na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR):
 - RR (95%CI: 0,10; 0,73) = 0,27 – w ocenie badacza;
 - RR (95%CI: 0,06; 0,73) = 0,21 – w ocenie niezależnej komisji;

Nie wykazało różnic znamienne statystycznie w zakresie częściowej odpowiedzi z limfocytozą (PR-L).

W badaniu SEQUOIA oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Wyniki dla populacji bez del17p wykazały istotnie statystycznie poprawę na korzyść stosowania ZAN w porównaniu do BEND + RTX w 24 tyg. obserwacji w zakresie:

- ogólnej jakości życia związanej ze stanem zdrowia (GHS, ang. *global health status*): MD (95%CI: 0,9; 9,0) = 4,9;
- domen czynnościowych - funkcjonowanie fizyczne: MD (95%CI: 0,8; 6,7) = 3,8;
- skal objawów:
 - zmęczenie: MD (95%CI: -8,9; -0,1) = -4,5;
 - nudności i wymioty: MD (95%CI: -6,8; -1,6) = -4,2;
 - biegunka: MD (95%CI: -10; -2,5) = -6,2.

Nie wykazano IS różnic w zakresie pełnienia ról społecznych oraz bólu w 24 tyg. obserwacji.

Populacja pacjentów

Porównanie bezpośrednie: ZAN vs IBR (ALPINE)

Wyniki badania ALPINE nie wykazały IS różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie przeżycia całkowitego w czasie okresu obserwacji 29,6 mies. (mediana). Odsetek 3-letnich przeżyć wynosił 82,1% w grupie ZAN oraz 78,7% w grupie IBR.

Wykazano, że zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS spadkiem ryzyka wystąpienia progresji o ok. 35% (HR= 0,65 (95%CI: 0,49; 0,86)) w 29,6-miesięcznym okresie obserwacji (mediana). Mediana przeżycia wolnego od progresji, natomiast w ramieniu IBR wyniosła od 34,2 mies.

W czasie okresu obserwacji wynoszącym 29,6 mies. (mediana) zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR było związane z IS częstszym występowaniem:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR):
 - RR (95%CI: 1,04; 1,22) = 1,13 – w ocenie badacza;
 - RR (95%CI: 1,06; 1,23) = 1,14 – w ocenie niezależnej komisji;
- odpowiedzi częściowej (PR) + odpowiedzi na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR):
 - RR (95%CI: 1,01; 1,21) = 1,10 – w ocenie badacza;
 - RR (95%CI: 1,04; 1,25) = 1,14 – w ocenie niezależnej komisji;

W zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) i całkowitej odpowiedzi bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi) oraz odpowiedzi na leczenie z limfocytozą (PR L) nie odnotowano IS różnic.

W odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego czasu do niepowodzenia terapii wyniki badania ALPINE wykazały, że zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było z IS dłuższym czasem do niepowodzenia terapii o w medianie okresu obserwacji 29,6 mies. (

Wyniki badania ALPINE w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L dla porównania ZAN vs IBR nie wykazała statystycznie znamiennej różnic.

Porównanie pośrednie

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
Porównanie pośrednie [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zestawienie jakościowe: ZAN vs VEN (na podstawie badań BGB-3111-215 oraz Jones 2018)

Zgodnie z wynikami badania BGB-3111-215 w czasie okresu obserwacji 12 mies. (mediana) nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu ZAN. Natomiast zgodnie z wynikami badania Jones 2018 zastosowanie VEN w czasie okresu obserwacji 14 mies. (mediana) wiązało się z medianą przeżycia wolnego od progresji na poziomie 24,7 mies.

Wyniki badania BGB-3111-215 wykazały, że w czasie okresu obserwacji 4,2 mies. (mediana) wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie ZAN w postaci stabilnej choroby. Niemniej w okresie obserwacji wynoszącym 12 mies. (mediana) żaden pacjent nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Natomiast wyniki badania Jones 2018 wykazały, że w czasie 14-miesięcznego okresu obserwacji (mediana) zastosowanie VEN związane było z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie w postaci stabilnej choroby u 88% pacjentów, a odpowiedzi całkowitej u 9% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Populacja pacjentów [REDAKTOWANE]

Porównanie bezpośrednie: ZAN vs BEND + RTX (SEQUOIA)

Wyniki badania SEQUOIA nie wykazały IS różnic pomiędzy ZAN a BEND+RTX w zakresie występowania zgonów.

W badaniu SEQUOIA wykazano, że zastosowanie ZAN związane było z IS niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) :

- AEs ≥ 3 . stopnia o 34%;
- AEs zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) o 29%;
- TEAEs związanych z leczeniem o 21%;
- TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 . Stopnia o 63%;
- zaprzestanie terapii z powodu TEAEs związanych z leczeniem o 75%;
- redukcja dawki z powodu TEAEs o 80%;
- redukcja dawki z powodu TEAEs związanych z leczeniem o 83%;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, *serious adverse events*) o 26%;
- ciężkie TEAEs związanych z leczeniem o 67%;
- AEs szczególnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia o 42%.

Porównanie pośrednie [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Porównanie pośrednie [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Porównanie pośrednie [REDAKTOWANE]

Populacja pacjentów

Porównanie bezpośrednie: ZAN vs IBR (ALPINE)

Wyniki badania ALPINE wykazały, że zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane jest z IS niższym ryzykiem wystąpienia:

- zgonu z powodu AE sercowo-naczyniowych o 92% (RR (95%CI: 0,49; 1,24) = 0,78):
- zdarzeń niepożądanych ogółem:
 - TEAEs związanych z leczeniem o 9%,
 - zaprzestanie terapii o 36%,
 - zaprzestanie terapii z powodu AEs o 29%,
 - zaprzestanie terapii z powodu TEAEs o 31%,
 - SAEs ogółem o 16%,
 - zaprzestanie terapii z powodu SAEs o 31%,
 - AEs sercowo-naczyniowe ogółem o 28%,
 - zaprzestanie terapii z powodu AEs sercowo-naczyniowych o 93%:

W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ZAN a IBR.

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 jirovecii*);
- 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 cytopenię stopnia 3. albo 4., w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- badania SEQUOIA, ALPINE bezpośrednio porównujące ZAN z aktywnymi komparatorami we wnioskowanych populacjach mają status badań niezakończonych, a dane dla przeżycia całkowitego z badania SEQUOIA. W związku z tym, wnioskowanie o wpływie ZAN na przeżycie całkowite w populacji pacjentów nieleczonych na obecnym etapie obarczone jest dużą niepewnością.
- w ramach I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową nie uwzględniono komparatorów takich jak chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem, chlorambucyl w monoterapii, a także cyklofosfamid w monoterapii;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZAN z IBR, AKA, VEN+OBI, CLB+RTX w [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] przewlekłej białaczki limfocytowej oraz porównujących ZAN z VEN+RTX, BEND+RTX, VEN [REDAKTOWANE] leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. W związku z tym, dla większości powyższych porównań analizę kliniczną oparto głównie [REDAKTOWANE].

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 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:

- w populacji [REDAKTOWANE]:
 - analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównań z BEND + RTX oraz CLB + RTX;
 - analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównań z vs IBR, AKA oraz VEN + OBI;
- w populacji [REDAKTOWANE]
 - analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównań z IBR, AKA, BEND + RTX;

- o analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z VEN + RTX;
- o analiza kosztów konsekwencji (CCA) dla porównania z VEN mono.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 30-letnim horyzoncie czasowym.

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumor lysis syndrome*), koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania, monitorowania), koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

w populacji pacjentów [redacted] stosowanie zanubrutynibu:

analiza kosztów-użyteczności (CUA)

- w miejsce BEN + RTX jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs BEND + RTX wyniósł [redacted]
- w miejsce CLB + RTX jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs CLB + RTX [redacted]

analiza minimalizacji kosztów (CMA)

- [redacted] jest [redacted] od IBR. Różnica kosztów wyniosła [redacted] zł, odpowiednio [redacted]
- [redacted] jest [redacted] od AKA. Różnica kosztów wyniosła [redacted] zł, odpowiednio [redacted]
- [redacted] jest [redacted] od VEN+OBI. Różnica kosztów wyniosła [redacted], odpowiednio [redacted]

w populacji pacjentów [redacted] stosowanie zanubrutynibu:

analiza kosztów-użyteczności (CUA)

- w miejsce IBR jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs IBR wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności;
- w miejsce AKA jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs AKA wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności;
- BEND + RTX jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs BEND + RTX wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności;

analiza minimalizacji kosztów (CMA)

- [redacted] jest droższe od VEN + RTX. Różnica kosztów wyniosła [redacted] odpowiednio [redacted]

analiza konsekwencji kosztów (CCA)

- wynosi [redacted] zaś stosowanie VEN mono [redacted] zarówno w wariancie [redacted].

Przy wartościach ICUR wartość maksymalna ceny zbytu netto leku [redacted] przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynosi:

w populacji pacjentów [redacted]

- [redacted] dla porównania ZAN vs BEND + RTX;
- [redacted] dla porównania ZAN vs CLB + RTX;

w populacji pacjentów [redacted]

- [redacted] dla porównania ZAN vs IBR;
- [redacted] dla porównania ZAN vs AKA;
- [redacted] dla porównania ZAN vs BEND + RTX.

Cena progowa [redacted] przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero wynosi:

w populacji pacjentów [redacted]

- [redacted] dla porównania ZAN vs IBR;
- [redacted] dla porównania ZAN vs AKA;
- [redacted] dla porównania ZAN vs VEN + OBI;

w populacji pacjentów [redacted]

- [redacted] dla porównania ZAN vs VEN + RTX;
- [redacted] dla porównania ZAN vs VEN mono.

Wszystkie oszacowane wartości progowe dla analizowanych porównań są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wg deterministycznej analizy wrażliwości największą zmienność względem wyniku podstawowego obserwowano w przypadku:

w populacji pacjentów z [redacted]

- dla porównania ZAN vs BEND + RTX:
 - [redacted] przyjęcie wartości użyteczności na podstawie badania Kosmas 2015 [redacted]
 - [redacted] przyjęcia użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Fergusson 2008 [redacted]
- dla porównania ZAN vs CLB + RTX :
 - [redacted] przyjęcia dla TTP wartości HR równą 0,31 [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted] przyjęcia użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Fergusson 2008 [redacted]
- dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA i ZAN vs VEN + OBI:

przyjęta stopy dyskontowej na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych [redacted]

w populacji pacjentów [redacted]

- dla porównania ZAN vs IBR:

[Redacted]

- o przyjęcia stopy dyskontowej na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych [Redacted]
- dla porównanie ZAN vs AKA:
 - o przyjęcia współczynników HR w zakresie PFS i OS na podstawie NMA [Redacted]
 - o przyjęcia stopy dyskontowej na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych [Redacted]
- dla porównanie ZAN vs VEN + RTX:

[Redacted]

- o przyjęcia 15-letniego horyzontu czasowego analizy [Redacted]
- dla porównania ZAN vs VEN mono
 - o przyjęcia 15-letniego horyzontu czasowego analizy lub [Redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że:

[Redacted]

Obliczenia Agencji

Ze względu na ograniczenia założeń przyjętych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej dotyczących braku uwzględnienia w populacji pacjentów [Redacted] schematu CLB + OBI oraz schematu IBR +VEN, przeprowadzono uproszczone oszacowania kosztów zanubrutynibu, IBR +VEN oraz pozostałych technologii finansowanych w programie B.79 w I linii leczenia PBL

[Redacted]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modeli zastosowanych w analizie ekonomicznej.

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.

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie (RCT) wskazujące na wyższość ZAN odpowiednio nad BEND + RTX i IBR w ocenie wybranych punktów końcowych (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii).

W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

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

[redacted]

[redacted]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na [redacted] wydatków ma przyjęcie maksymalnego udziału [redacted]. Przy założeniach wariantu maksymalnego analizy wydatki z perspektywy płatnika [redacted] [redacted] odpowiednio w I. i II. roku względem analizy podstawowej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji oraz przyjętych przez wnioskodawcę udziałów w rynku leków.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

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 wskazując na możliwość [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 (USA);
- National Cancer Institute (NCI) 2023 (USA);
- British Society for Haematology (BSH) 2022 (Wielka Brytania);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2021 (Polska);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 (Polska);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 (Europa)

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2023 zanubrutynib jest zalecany do stosowania w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Do pozostałych zalecanych terapii należą m.in.:

- w pierwszej linii leczenia: akalabrutynib ± obinutuzumab, wenetoklaks + obinutuzumab, ibrutynib, bendamustyna + przeciwciało anti-CD20, chlorambucyl + obinutuzumab, obinutuzumab, HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab, ibrutynib + obinutuzumab, ibrutynib + rytuksymab, ibrutynib + wenetoklaks, FCR, alemtuzumab ± rytuksymab, ibrutynib + wenetoklaks;
- w kolejnych liniach leczenia: akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab, ibrutynib, wenetoklaks, pirtobrutynib, duwelisib, idelalisib ± rytuksymab, BR, FCR, lenalidomid ± rytuksymab, obinutuzumab, HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab, alemtuzumab ± rytuksymab.

W wytycznych NCI 2023 wskazano, że w I linii leczenia, stosowanie zanubrutynibu z obinutuzumabem (lub bez niego), skojarzeń wenetoklaksu z ibrutynibem lub akalabrutynibem w porównaniu do stosowania tych leków w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem wymaga dalszych badań.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne:

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA 2023, Niemcy) dla stosowania zanubrutynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z CLL uprzednio nieleczonych (przy czym w populacji niekwalifikującej się do terapii FCR wykazano dodatkowe korzyści, natomiast w populacji kwalifikującej się do terapii FCR nie wykazano wyższości nad komparatorem) oraz w populacji pacjentów z chorobą nawracającą/oporną (wykazano dodatkowe korzyści u pacjentów, którzy nie otrzymywali ani inhibitora BTK, ani inhibitora BCL2, natomiast nie wykazano dodatkowych korzyści wśród pacjentów po uprzedniej terapii co najmniej jednym inhibitorem BTK, co najmniej jednym inhibitorem BCL2 oraz co najmniej jednym inhibitorem BTK i jednym inhibitorem BCL2);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2023, Australia). dla stosowania leku Brukinsa u pacjentów uprzednio nieleczonych z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)/chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) oraz znawrotową lub oporną na leczenie (R/R) przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)/chłoniakiem z małych limfocytów (SLL), uznanych za niekwalifikujących się do leczenia lub ponownego leczenia analogiem puryn.

Dodatkowo odnaleziono dokumenty Haute Autorité de Santé (HAS 2023) oraz National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2022).

HAS odrzucił wniosek o umożliwienie wcześniejszego dostępu dla leku Brukinsa, wskazując na brak wykazania wyższości zanubrutynibu nad akalabrutynibem i nie uznając go za terapię innowacyjną. Przy czym wniosek nadal podlega ocenie w standardowym trybie.

Natomiast NCPE odrzuciło wniosek o refundację leku Brukinsa w przyspieszonym trybie ze względu na zaproponowaną cenę. Przy czym nie oznacza to negatywnej decyzji refundacyjnej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Brukinsa jest finansowany w krajach UE i EFTA

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.04.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.225.2023.15.PRU) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu Brukinsa, 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 przewlekłą białaczkę limfocytową (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 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 79/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Brukina (zanubrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”;
2. Raport nr: OT.423.1.15.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku o objęcie refundacją leku Brukina (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 6 lipca 2023 r.