



Stanowisko 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.*

*Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego lek Brukinsa ma być finansowany w I i II linii leczenia.*

Dowody naukowe

*Dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR, odnaleziono jedno badanie randomizowane (SEQUOIA) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu (ZAN) w porównaniu z bendamustyną i rytuksymabem (BEND+RTX).*

*Dla populacji pacjentów opornych/ nawrotowych odnaleziono jedno badanie randomizowane (ALPINE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu względem ibrutynibu (IBR) w populacji pacjentów opornych/nawrotowych.*

*Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZAN z IBR, AKA, VEN+OBI, CLB+RTX w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej oraz porównujących ZAN z VEN+RTX, BEND+RTX, VEN w II i kolejnych liniach leczenia przewlekłej*

białaczki limfocytowej. Stanowi to poważne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonych analiz.

Zidentyfikowano też komparatory dla ZAN w pierwszej linii leczenia, tj. ibrutynib (IBR), akalubrytnib (AKA) wenetoklaks + obinutuzumab (VEN + OBI), bendamustynę + rytuksymab (BEND + RTX) oraz chlorambucyl + rytuksymab (CLB + RTX) jako komparator dodatkowy. W leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej jako komparatory główne wskazano: IBR, AKA, BEND + RTX oraz wenetoklaks + rytuksymab (VEN + RTX), natomiast VEN w monoterapii został uwzględniony jako komparator dodatkowy.

Dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zastosowanie zanubrutynibu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z BEND+RTX. Zastosowanie ZAN związane było, jednocześnie, z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji. Ogólny wynik w zakresie jakości życia również był istotnie statystycznie wyższy u pacjentów otrzymujących ZAN vs. BEND+RTX. Zastosowanie ZAN vs BEND+RTX związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz konieczności redukcji dawki. W ramach porównania pośredniego ZAN z AKA, IBR oraz VEN+OBI nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS. Należy, równocześnie, zaznaczyć, że dane z badania SEQUOIA są niedojrzałe ze względu na krótki okres obserwacji chorych.

W populacji pacjentów opornych/nawrotowych zastosowanie zanubrutynibu wiązało się z brakiem IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z IBR (badanie ALPINE). Zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było, natomiast, z częstszym występowaniem ogólnej odpowiedzi. Zastosowanie ZAN związane też było z IS niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych i zaprzestania terapii. Porównania pośrednie ZAN z AKA, BEND+RTX oraz VEN+RTX nie wykazały różnic w zakresie przeżycia całkowitego.

#### Problem ekonomiczny

W populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL wykazano, iż stosowanie ZAN w miejsce BEND + RTX oraz CLB + RTX jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs BEND + RTX oraz dla porównania ZAN vs CLB + RTX znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Również dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA, ZAN vs VEN + OBI u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL zastosowanie zanubrutynibu wiązałoby się z wyższymi kosztami niż stosowanie IBR, AKA i VEN + OBI.

W populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL, stosowanie ZAN w miejsce IBR, AKA i BEND + RTX jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs IBR oraz dla porównania ZAN vs AKA jest powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Terapia ZAN w dożywotnym

*horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL wiązałaby się z wyższymi kosztami niż stosowanie VEN + RTX.*

*Wszystkie scenariusze dla obu analizowanych populacji potwierdzały wyniki analizy podstawowej – leczenie z zastosowaniem ZAN nie jest terapią kosztowo-efektywną w Polsce.*

#### Główne argumenty decyzji

- 1. Brak korzyści w zakresie przeżyć całkowitych w porównaniu z komparatorami.*
- 2. Stosowanie zanubrutynibu nie jest efektywne kosztowo lub jest droższe w stosunku do komparatorów.*
- 3. Potencjalne korzyści ze stosowania zanubrutynibu (redukcja ryzyka progresji, poprawa tolerancji leczenia) nie uzasadniają znacznych prognozowanych obciążeń płatnika publicznego związanych z finansowaniem proponowanego programu lekowego.*

#### **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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.15.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)«”; data ukończenia 6 lipca 2023 r.