



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ZANUBRUTINIBUM

**INDICAȚIE:** *ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC), care:*

- *nu au fost tratați anterior, nu prezintă mutații și nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie, sau*
- *nu au fost tratați anterior și prezintă deleția 17p sau mutația TP53, sau*
- *au LLC recidivantă sau refractară*

Data depunerii dosarului

21.11.2023

Numărul dosarului

36578

**PUNCTAJ: 100/85/92**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ZANUBRUTINIBUM

1.2. DC: BRUKINSA 80 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01EL03

1.4 Data eliberării APP: 22 noiembrie 2021

1.5. Deținătorul de APP: BeiGene Ireland Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>capsulă</b>
<b>Concentrație</b>	<b>80 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din HDPE x 120 caps.</b>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 82/29.01.2024

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din HDPE x 120 caps.</b>
<b>Concentrație</b>	<b>80 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>23.968,23</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>199,73</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

*BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC).*

Precizare DETM

BeiGene Ireland Limited, în calitate de deținător al autorizației de introducere pe piață, prin reprezentantul legal IQLEX Consulting SRL, a depus la dosar o completare a documentației pentru indicația autorizată prin procedură centralizată, menționată anterior, cu solicitarea de a lua în considerare în procesul de analiză și evaluare următoarele populații de pacienți cu LLC cărora li se adresează terapia cu DCI Zanubrutinibum, respectiv:



**BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC), care:**

- **nu au fost tratați anterior, nu prezintă mutații și nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie, sau**
- **nu au fost tratați anterior și prezintă deleția 17p sau mutația TP53, sau**
- **au LLC recidivantă sau refractară.**

#### Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

#### Doze

Doza zilnică totală recomandată de zanubrutinib este de 320 mg. Doza zilnică poate fi luată fie o dată pe zi (patru capsule de 80 mg), fie divizată în două doze de 160 mg de două ori pe zi (două capsule de 80 mg). Tratamentul cu Brukinsa trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.

#### Modificări ale dozei în caz de reacții adverse

Modificările recomandate ale dozei de zanubrutinib în cazul apariției unor reacții adverse de gradul 3 sau mai mare sunt furnizate în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei în caz de reacții adverse**

<b>Reacție adversă</b>	<b>Manifestare a reacției adverse</b>	<b>Modificarea dozei (doza inițială: 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi)</b>
<b>Toxicitate non-hematologică de grad <math>\geq 3</math></b> <b>Neutropenie febrilă de gradul 3</b> <b>Trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie semnificativă</b> <b>Neutropenie de gradul 4 (durată &gt;10 zile consecutive)</b> <b>Trombocitopenie de gradul 4 (durată &gt;10 zile consecutive)</b>	Prima	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA. După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi.
	A doua	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA. După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 160 mg o dată pe zi sau 80 mg de două ori pe zi.
	A treia	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA. După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 80 mg o dată pe zi.
	A patra	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA.

Limfocitoza asimptomatică nu trebuie considerată ca fiind o reacție adversă, iar acești pacienți trebuie să ia BRUKINSA în continuare.

Modificări ale dozei în cazul tratamentului concomitent

Modificarea dozei în cazul utilizării concomitente de inhibitori sau inductori ai CYP3A:

**Tabelul 2: Modificări recomandate ale dozei în cazul administrării concomitente cu alte medicamente**

CYP3A	Medicament administrat concomitent	Doză recomandată
<b>Inhibare</b>	Inhibitor puternic al CYP3A (de exemplu, posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg o dată pe zi
	Inhibitor moderat al CYP3A (de exemplu, eritromicină, ciprofloxacină, diltiazem, dronedaronă, fluconazol, verapamil, aprepitant, imatinib, suc de grepfrut, portocale de Sevilla)	80 mg de două ori pe zi
<b>Inducere</b>	Inductor puternic al CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampină, sunătoare) Inductor moderat al CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină)	A se evita utilizarea concomitentă; A se lua în considerare agenți alternativi cu o inducere mai slabă a CYP3A

Doză omisă

Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o doză uitată. Dacă o doză nu este administrată la ora programată, următoarea doză trebuie administrată conform programului normal.

Mod de administrare

BRUKINSA se administrează oral. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente. Pacienții trebuie sfătuiți să înghită capsulele întregi, împreună cu apă, și să nu deschidă, spargă sau mestece capsulele.

Grupe speciale de pacienți

**Vârstnici**

Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  de ani).

**Insuficiență renală**

Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (CrCl  $\geq 30$  ml/minut, estimat prin formula Cockcroft-Gault). Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal (BRST) (n=12) sunt limitate. Pacienții cu insuficiență renală severă (CrCl  $< 30$  ml/minut) sau dializați trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor reacții adverse.

**Insuficiență hepatică**

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată au fost tratați în studiile clinice cu BRUKINSA. Doza recomandată de BRUKINSA pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) este de 80 mg de două ori pe zi, pe cale orală. Siguranța BRUKINSA nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Acești pacienți vor fi monitorizați îndeaproape pentru evenimente adverse determinate de BRUKINSA.

**Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea BRUKINSA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, IQLEX Consulting SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule, pentru indicația terapeutică:

*„BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC), care:*

- nu au fost tratați anterior, nu prezintă mutații și nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie, sau*
- nu au fost tratați anterior și prezintă deleția 17p sau mutația TP53, sau*
- au LLC recidivantă sau refractară.”,*

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

## Leucemia cronică limfocitară - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

### *Caracteristicile bolii*

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai comună formă de leucemie în Europa și America de Nord și afectează în principal, deși nu exclusiv, persoanele în vârstă. Clasificarea neoplaziilor hematopietice de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) descrie LLC ca limfom leucemic, limfocitar, fiind distins de SLL (limfom limfocitar mic) doar prin manifestarea leucemică. În clasificarea OMS, LLC, prin definiție, este întotdeauna o boală a celulelor B neoplazice, în timp ce entitatea descrisă anterior ca T-LLC este acum numită leucemie prolimfocitară cu celule T (T-PLL).

Leucemia limfocitară cronică (LLC) și limfomul limfocitar cu celule mici (SLL) sunt considerate adesea o singură boală, deoarece sunt similare din punctul de vedere al incidenței, semnelor și simptomelor, al caracteristicilor genetice, al progresiei și tratamentului bolii. Limfocitele leucemice și anomaliile tisulare care se observă la persoanele cu SLL sunt identice cu cele observate la pacienții cu LLC. Diferența dintre LLC și SLL este că pacienții cu SLL nu prezintă un număr crescut de globule albe în sânge.

### *Epidemiologie*

LLC/SLL este cea mai frecventă formă de leucemie în lumea occidentală, cu o incidență de 4,2 cazuri la fiecare 100.000 de persoane pe an. Incidența crește la peste 30 din 100.000 de persoane pe an pentru cei cu vârsta peste 80 de ani. În SUA, incidența LLC este de 4,9 cazuri la 100.000 de persoane, iar în Europa sunt înregistrate 4,9 cazuri de LLC/SLL la fiecare 100.000 de persoane. Se estimează că există aproximativ 191.000 de cazuri și 61.000 de decese atribuite LLC/SLL la nivel mondial într-un an.

Vârsta mediană la momentul diagnosticării este de 70 de ani, iar aproximativ două treimi dintre pacienți au peste 65 de ani. Boala este mai frecventă la bărbați decât la femei și în rândul populației albe comparativ cu cea neagră, hispanică sau asiatică.

### Management și tratament

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este o afecțiune hematologică malignă caracterizată prin acumularea de limfocite B mature, cu invazie în sânge și măduva osoasă. De obicei, este descoperită întâmplător, în absența oricărui simptom clinic, pe baza rezultatelor unei analize de sânge care evidențiază o hiperleucocitoză. Creșterea inexplicabilă a numărul de celule albe (limfocite) este cea mai frecventă modificare ce îi ridică medicului suspiciunea de LLC. Simptomele frecvente includ:

- Febră și transpirații nocturne
- Vânătași la lovituri minore, sângerări nazale frecvente sau severe, sângerări gingivale
- Umflarea ganglionilor limfatici de la nivelul gâtului, axilelor sau zonei inghinale
- Oboseală, slăbiciune, lipsă de aer în timpul activităților cotidiene
- Scădere în greutate
- Durere sau senzație de plin la nivelul stomacului, provocată de mărirea splinei
- Infecții mai frecvente

Celulele leucemice găsite în frotiul de sânge sunt, în mod caracteristic, limfocite mici, mature, cu o margine îngustă de citoplasmă și un nucleu dens, lipsit de nucleoli perceptibili, având cromatina parțial agregată. Umbrele nucleare Gumprecht, sau celulele pete, găsite ca resturi celulare, sunt caracteristici morfologice suplimentare asociate în mod obișnuit cu LLC. Un mic procent de celule sau prolimfocite mai mari sau atipice poate fi găsit amestecat cu celule LLC tipice. Un procent de prolimfocite  $\geq 55\%$  favorizează diagnosticul de leucemie prolimfocitară (PLL cu celule B). Cu toate acestea, diagnosticul PLL cu celule B rămâne dificil și se bazează exclusiv pe criterii morfologice, deoarece nu a fost identificat niciun marker imunologic sau genetic de încredere. *O proporție semnificativă de prolimfocite circulante ( $\geq 10\%$ ) pare să indice o formă mai agresivă de LLC (cu aberații NOTCH1 sau genetice TP53).*

Definiția SLL necesită prezența limfadenopatiei și absența citopeniei cauzate de un infiltrat clonal de măduvă. În plus, numărul de limfocite B din sângele periferic ar trebui să fie  $< 5000/\mu\text{L}$ . În SLL, diagnosticul trebuie confirmat prin evaluarea histopatologică a unei biopsii a ganglionilor limfatici sau a altor țesuturi. Unii pacienți pot prezenta ganglioni limfatici măriți care nu prezintă suspiciune pentru tumorile solide și având numărul limfocitelor B din sângele periferic  $< 5000/\mu\text{L}$  corespunzătoare unui imunofenotip tipic de LLC. În aceste cazuri, o biopsie de țesut sau de ganglion limfatic pentru a stabili diagnosticul de SLL poate avea consecințe clinice limitate și poate fi omisă.

Diagnosticul de LLC necesită prezența a  $\geq 5000$  de limfocite B/ $\mu\text{L}$  în sângele periferic, timp de cel puțin 3 luni. Celulele limfoide B mature neoplazice pot fi distinse de celulele normale prin identificarea a 2 tipuri principale de anomalii fenotipice: *restricția clasei lanțurilor ușoare de Ig și expresia aberantă de antigene*. Clonalitatea acestor limfocite B trebuie confirmată prin demonstrarea prezenței restricției lanțului ușor al imunoglobulinei folosind citometria în flux.



Diagnosticul se stabilește folosind sânge periferic și imunofenotipare limfocitară și necesită un minim de  $5 \times 10^9$  celule B monoclonale care coexprimă antigenele de suprafață CD5, CD19, CD20 și CD23.

LLC are un curs variabil, cu supraviețuire variind de la luni la zeci de ani. S-au făcut progrese majore în identificarea markerilor moleculari și celulari care ar putea prezice progresia bolii la pacienții cu LLC. În special, profilul mutațional al genelor imunoglobulinei și unele anomalii citogenetice sunt predictorii importanți ai prognosticului. Tratamentele disponibile induc în general remisie, deși aproape toți pacienții recidivează, iar LLC rămâne o boală incurabilă.

Până recent, tratamentul pentru LLC/SLL se baza pe chimioterapie, în special pe agenții alchilanți clorambucil, ciclofosamidă și, mai recent, bendamustină. În anii '90, studiile clinice au demonstrat că analogul de purină fludarabină îmbunătățește supraviețuirea fără progresie (PFS) față de clorambucil, cu excepția pacienților vârstnici cu LLC/SLL, devenind astfel terapie standard pentru pacienții mai tineri cu LLC/SLL.

Adăugarea anticorpilor anti-CD20, precum rituximab, în chimioterapie a condus la obținerea unor îmbunătățiri semnificative ale rezultatelor clinice pentru pacienți cu LLC netratați anterior. Standardele de tratament pentru LLC/SLL s-au dezvoltat o dată cu apariția inhibitorilor eficienți ai semnalizării receptorului celulei B (BCR), permițând utilizarea unor scheme de tratament cu un singur agent atât pentru populația generală de pacienți netratați anterior (TN), cât și pentru cei tratați anterior.

De asemenea, opțiunile de tratament pentru pacienții cu LLC/SLL includ chimio – imunoterapia cu mai mulți agenți, precum fludarabina/ ciclofosfamida/ rituximab (FCR), bendamustina/ rituximab (B+R) și clorambucil/ obinutuzumab (Cl+O). Cu toate acestea, astfel de tratamente sunt mai puțin eficiente în cazul pacienților cu boală cu risc major. În plus, mulți pacienți nu pot tolera această schemă de terapie din cauza vârstei și a comorbidităților.

Alte opțiuni de tratament includ inhibitori BTK, ca ibrutinib sau acalabrutinib, și inhibitori PI3K, precum idelalisib. Totuși, aceste tratamente prezintă toxicități marcante, precum fibrilația atrială în cazul ibrutinibului și colita în cazul inhibitorilor PI3K. Acestea limitează tolerabilitatea și pot duce la întreruperea tratamentului. Recomandările ghidurilor Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) pentru tratamentul de primă linie sunt rezumate mai jos:

1. Pacienții fără mutație TP53 sau deleția 17p

- IGVH fără mutație
  - Eligibili: ibrutinib sau FCR (sau BR la pacienții peste 65 de ani)
  - Ineligibili: venetoclax + obinutuzumab sau ibrutinib sau acalabrutinib sau chimio - imunoterapie (dacă este contraindicată terapia țintită sau nu este disponibilă) sau clorambucil + obinutuzumab

- IGVH cu mutație
    - Eligibili: FCR (sau BR la pacienții peste 65 de ani) sau ibrutinib
    - Ineligibili: venetoclax + obinutuzumab sau clorambucil + obinutuzumab sau ibrutinib sau acalabrutinib
2. Toți pacienții cu mutație TP53 sau deleția 17p: ibrutinib sau acalabrutinib sau venetoclax +/- obinutuzumab sau idelalisib + rituximab

**Tabelul 3: Schema tratament conform ESMO**

Stage	Del(17p) or p53 mut	IGHV	Fitness	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive disease	Irrelevant	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Yes	Irrelevant	Irrelevant	Ibrutinib/Acalabrutinib# or Venetoclax + Obinutuzumab* or Venetoclax monotherapy or Idelalisib + Rituximab
	No	Unmutated	Fit	Ibrutinib or CIT** : FCR (BR might be considered above 65 years)
			Unfit	Venetoclax + Obinutuzumab* or Ibrutinib/Acalabrutinib# or CIT: Chlorambucil + Obinutuzumab
	No	Mutated	Fit	CIT: FCR (BR might be considered above 65 years) or Ibrutinib
Unfit			Venetoclax + Obinutuzumab* or Chlorambucil + Obinutuzumab or Ibrutinib/Acalabrutinib#	

Tratamentul de linia a doua pentru LLC/SLL depinde de durata primei remisiuni pentru boala recidivantă. Boala refractară este definită ca având fie un răspuns nul la tratament, fie recidivă în decurs de 6 luni după ultimul tratament.

Ghidurile ESMO recomandă schimbarea schemei de terapie în caz de recidivă simptomatică în decurs de 3 ani sau în caz de boală refractară. În astfel de situație, se ia în considerare tratamentul cu venetoclax (+/- rituximab), ibrutinib, acalabrutinib sau alte monoterapii BTK. Pacienții cu remisiuni mai lungi de 3 ani pot fi supuși aceleași scheme de tratament cu durată limitată. Totuși, nu se recomandă repetarea terapiei FCR.

Alte opțiuni de tratament includ acalabrutinib, ibrutinib, venetoclax + rituximab sau idelalisib + rituximab. Pentru pacienții cu mutație TP53 sau deleție 17p, se ia în considerare transplantul de celule stem alogene în cazul pacienților eligibili.

Ghidurile NCCN (National Comprehensive Cancer Network) din SUA enumeră aceleași terapii pentru pacienții cu LLC/SLL r/r ca și pentru tratamentul de primă linie, cu mențiunea că venetoclax în monoterapie este recomandat doar pentru pacienții cu mutația TP53 sau deleția 17p.



### **Eficacitate și siguranță clinică - leucemie limfocitară cronică (LLC)**

Eficacitatea BRUKINSA la pacienți cu LLC a fost evaluată în cadrul a două studii randomizate controlate.

#### ***Studiul SEQUOIA (BGB-3111-304): Un studiu internațional, de fază 3, în regim deschis, randomizat, efectuat cu zanubrutinib în comparație cu bendamustină în asociere rituximab (BR) la pacienți cu LLC netratat anterior***

Studiul SEQUOIA (BGB-3111-304) este un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis, controlat cu comparator activ, de fază 3, cu zanubrutinib în monoterapie și bendamustină în asociere cu rituximab la **479 pacienți cu LLC netratați anterior, fără deleția 17p (del(17p)) (grupul A și B; Cohorta 1). Brațul C (Cohorta 2)** este un studiu multicentric, cu un singur grup, cu zanubrutinib în monoterapie la **110 pacienți cu LLC netratată anterior cu del(17p)** confirmată la nivel central.

**Ambele cohorte au înrolat pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste, precum și pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani care nu erau eligibili pentru chimio-imunoterapie cu fludarabină, ciclofosamidă și rituximab (FCR).**

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost în general echilibrate între grupul A (zanubrutinib) și grupul B ale Cohortei 1. În ambele grupuri, vârsta mediană a fost de 70,0 ani, cu o proporție puțin mai mare a pacienților cu vârsta  $\geq 75$  ani (26,1%) în grupul A în comparație cu grupul B (22,3%) și o proporție puțin mai mică a pacienților cu vârsta de 65-75 ani (55,2%) în grupul A în comparație cu grupul B (58,4%). În Cohorta 1, 92,7% dintre pacienți aveau un status de performanță ECOG la momentul inițial de 0 sau 1 (93,7% în grupul A și 91,6% în grupul B). În Cohorta 2 (grupul C cu zanubrutinib), 87,3% dintre pacienți aveau un status de performanță ECOG la momentul inițial de 0 sau 1.

Caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial au fost în general similare între grupul A (zanubrutinib) în Cohorta 1 și grupul C (zanubrutinib) în Cohorta 2.

În Cohorta 1, randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă ( $< 65$  ani față de  $\geq 65$  ani), stadiul Binet (C față de A sau B), statusul mutațional al catenei grele din regiunea variabilă a imunoglobulinei (IGHV) (cu mutație comparativ cu fără mutație) și regiunea geografică (America de Nord comparativ cu Europa, comparativ cu Asia Pacifică). Au fost randomizați în total 479 pacienți (setul de analiză cu intenție de tratament [ITT]), 241 pacienți la zanubrutinib în monoterapie continuă și 238 pacienți la 6 cicluri de terapie cu bendamustină și rituximab (BR).

**În Cohorta 1, pacienților din grupul A cu zanubrutinib li s-au administrat 160 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile. În grupul B, pacienților li s-a administrat bendamustină într-o doză de 90 mg/m<sup>2</sup> pe zi în primele 2 zile ale fiecărui ciclu, timp de 6 cicluri și rituximab într-o doză de 375 mg/m<sup>2</sup> pentru Ciclul 1 și într-o doză de 500 mg/m<sup>2</sup> pentru Ciclurile de la 2 la 6. Fiecare ciclu de tratament a fost de aproximativ 28 zile. În Cohorta 2 (grupul C), pacienților li s-a administrat zanubrutinib 160 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.**

Pentru Cohorta 1, criteriul final primar a fost reprezentat de *supraviețuirea fără progresie (SFP)*, evaluată de o comisie independentă de analiză (CIA) la nivel central. Criteriile finale secundare au inclus rata de răspuns general pe baza evaluării CIA.

În Cohorta 1, durata mediană a monitorizării pentru SFP a fost de 25,0 luni (interval: 0,0 până la 41,4). Rata SFP la 24 luni a fost de 85,5% (ÎI 95%: 80,1, 89,6) pentru zanubrutinib și 69,5% (ÎI 95%: 62,4, 75,5) pentru BR. În Cohorta 2, durata mediană a monitorizării pentru SFP a fost de 27,9 luni (interval: 1,0 până la 38,8), iar rata SFP la 24 luni 88,9% (ÎI 95%: 81,3, 93,6). RRG evaluată de CIA în Cohorta 2 a fost de 90,0% (ÎI 95%: 82,8, 94,9). Timpul median până la răspunsul parțial sau mai crescut, evaluat de CIA, a fost de 2,89 luni (interval: 1,8, 14,2) și 2,86 luni (interval: 1,9, 13,9) în grupul cu zanubrutinib din Cohorta 1 și Cohorta 2.

Rezultatele de eficacitate pentru cohorta 1 sunt prezentate în Tabelul 4. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP pentru ambele grupuri din Cohorta 1 sunt indicate în Figura 1.

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate în studiul SEQUOIA**

Criteriu final	Cohorta 1*Pacienți fără deleția 17p	
	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustină + Rituximab (N=238)
Supraviețuirea fără progresie <sup>†</sup>		
Număr de evenimente, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progresia bolii, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Deces, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (ÎI 95%), luni <sup>a</sup>	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Indice de risc (ÎI 95%) <sup>b</sup>	0,42 (0,28, 0,63)	
Valoarea p <sup>c</sup>	<0,0001	
Rata de răspuns general <sup>†</sup> % (ÎI 95%)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Rata de răspuns general: RC+RCi+RPg+RP+RP-L, RC: răspuns complet, RCi: răspuns complet cu recuperare hematopoietică incompletă, RPg: răspuns ganglionar parțial, RP: răspuns parțial, RP-L: răspuns parțial cu limfocitom, ÎI: interval de încredere, NE: neestimabil, timpul median de monitorizare pentru SFP a fost de 25,0 luni (ÎI 95%: 24,6, 25,2).

\* - Setul de analiză ITT.

† - Evaluat de comisia independentă de analiză la nivel central.

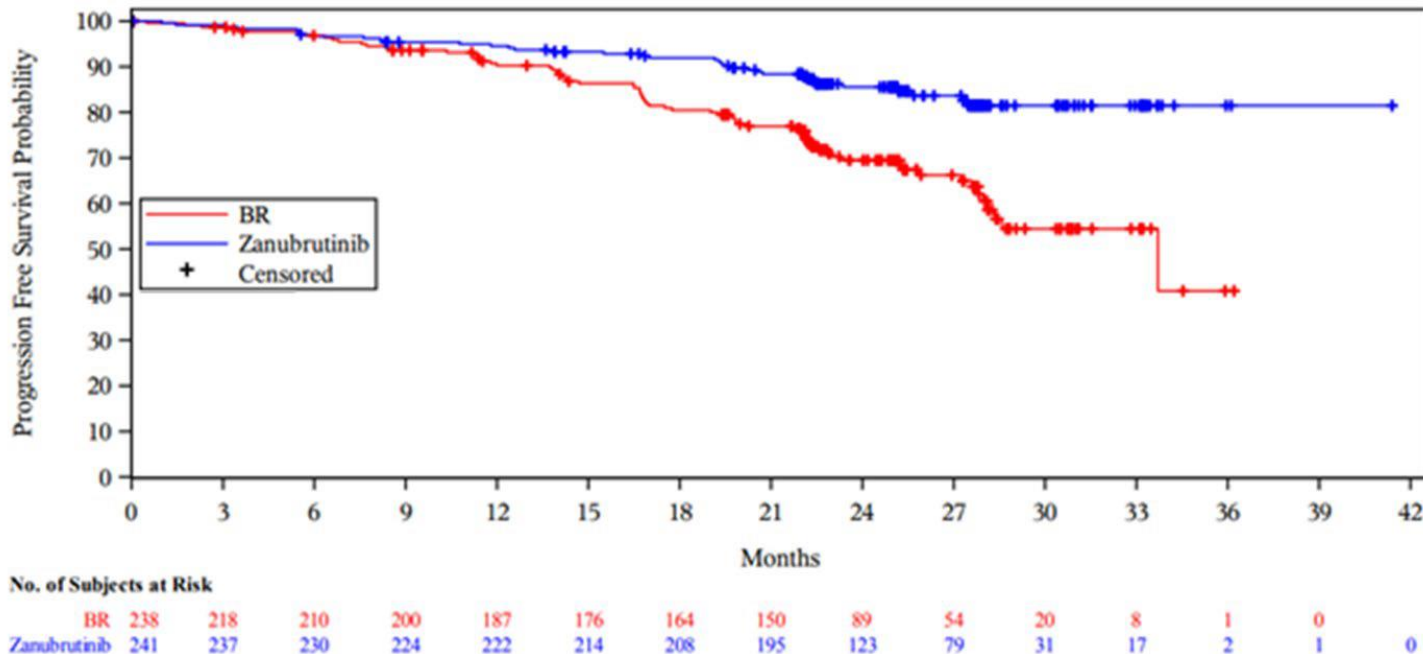
a - Pe baza estimării Kaplan-Meier.

b - Pe baza modelului de regresie Cox stratificat cu bendamustină + rituximab ca grup de referință.

c - Pe baza testului de rang logaritmic stratificat.

În cadrul unei analize ad-hoc actualizate, cu o valoare mediană a monitorizării de 33,5 luni pentru SFP, SFP evaluată de investigator a rămas în concordanță cu analiza primară, cu un HR de 0,33 (ÎI 95%: 0,22 până la 0,48, valoarea P descriptivă<0,0001) în grupul de tratament cu zanubrutinib față de grupul de tratament cu BR. SFP mediană nu a fost atinsă cu grupul de tratament cu zanubrutinib și a fost de 39,2 luni pentru grupul de tratament cu BR. La 36 luni după randomizare, s-a estimat că 83,6% dintre pacienții tratați cu zanubrutinib și 55,1% din cei tratați cu BR nu prezentau progresia bolii și erau în viață. Cu o valoare mediană a monitorizării de 35,8 luni, SG mediană nu a fost atinsă pentru ambele grupuri de tratament; valoarea estimată a ratei SG la 36 luni a fost de 90,9% (ÎI 95%: 86,3 până la 94,0) în grupul de tratament cu zanubrutinib și respectiv 89,5% (ÎI 95%: 84,2 până la 93,1) în grupul de tratament cu BR.

**Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP evaluate de CIA în Cohorta 1 a studiului SEQUOIA (Populația ITT)**



**Studiul ALPINE (BGB-3111-305): Un studiu de fază 3, randomizat, cu zanubrutinib în comparație cu ibrutinib la pacienți cu LLC recidivat/refractor (R/R)**

Studiul ALPINE (BGB-3111-305) este un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis, de fază 3, controlat cu comparator activ. Acesta a înrolat 652 pacienți cu LLC recidivat sau refractor cu cel puțin un tratament sistemic anterior. Pacienții au fost randomizați fie pentru zanubrutinib 160 mg pe cale orală de două ori pe zi, fie pentru ibrutinib 420 mg pe cale orală o dată pe zi, continuate până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (< 65 ani față de ≥ 65 ani), regiune geografică (China față de non-China), statusul refractor (da sau nu) și **statusul mutației del(17p)/TP53 (prezentă sau absentă)**.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost, în general, echilibrate între grupurile de tratament în cadrul setului de analiză ITT și la primii 415 pacienți randomizați.

În cadrul setului de analiză ITT, vârsta mediană a fost de 67,0 ani în grupul cu zanubrutinib și 68,0 ani în grupul cu ibrutinib. Majoritatea pacienților din ambele grupuri aveau un SP ECOG de 0 sau 1 (97,9% în grupul cu zanubrutinib; 96,0% în grupul cu ibrutinib). Au fost observate caracteristici demografice și de la momentul inițial similare la primii 415 pacienți randomizați. Numărul median de linii anterioare de terapie sistemică este de 1,0 în grupul cu zanubrutinib (interval, 1 până la 6) și 1,0 în grupul cu ibrutinib (interval, 1 până la 8), atât în cadrul setului de analiză ITT, cât și la primii 415 pacienți randomizați.

Pacienții tratați anterior cu un inhibitor al BTK au fost excluși din studiul 305 și sunt disponibile date limitate pentru zanubrutinib după tratamentul anterior cu inhibitor al BCL 2.

Din totalul de 652 pacienți, 327 au fost alocați la zanubrutinib în monoterapie, 325 la ibrutinib în monoterapie. Eficacitatea evaluării se bazează pe analiza intermediară prespecificată efectuată la primii 415 pacienți randomizați din populația ITT. Dintre aceștia, 207 erau randomizați la zanubrutinib în monoterapie, 208 la ibrutinib în monoterapie. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 5. *Criteriul final primar a fost reprezentat de rata de răspuns general (RRG, definită ca răspuns parțial sau mai bun).*

La analiza intermediară privind RRG prespecificată la primii 415 pacienți randomizați, zanubrutinibul a demonstrat non-inferioritate (valoare p unilaterală  $p < 0,0001$ ) și superioritate (valoare p bilaterală = 0,0006) față de ibrutinib în ceea ce privește criteriul final primar specificat în protocol, reprezentat de RRG evaluată de investigator. Răspunsul determinat de CIA a demonstrat, de asemenea, non-inferioritatea zanubrutinibului față de ibrutinib (valoare p unilaterală  $p < 0,0001$ ). La analiza finală a RRG, RRG evaluată de investigator continuă să fie mai mare (79,5% față de 71,1%) în grupul cu zanubrutinib în comparație cu grupul cu ibrutinib (valoare p descriptivă = 0,0133); RRG determinată de CIA a fost, de asemenea, semnificativ mai mare în grupul cu zanubrutinib în comparație cu grupul cu ibrutinib, demonstrând superioritatea (80,4% față de 72,9%; valoare p bilaterală = 0,0264).

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate din studiul ALPINE (Analiza finală a primilor 415 pacienți randomizați) de către Investigator (criteriul final primar definit în protocol) și Evaluarea CIA**

Criteriu final	Evaluat de investigator (criteriul final primar definit în protocol)		Evaluat de CIA	
	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Rata de răspuns general <sup>§</sup> n (%) (ÎI 95%)	162 (78,3) (72,0, 83,7)	130 (62,5) (55,5, 69,1)	158 (76,3) (69,9, 81,9)	134 (64,4) (57,5, 70,9)
Raport de răspuns <sup>a</sup> (ÎI 95%)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
Neinferioritate <sup>b</sup>	Valoare p unilaterală $< 0,0001$		Valoare p unilaterală $< 0,0001$	
Superioritate <sup>c</sup>	Valoare p bilaterală 0,0006		Valoare p bilaterală 0,0121	
Durata răspunsului <sup>d</sup> : Rata fără evenimente la 12 luni % (ÎI 95%)	89,8 (78,1, 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3, 94,8)	78,0 (66,1, 86,2)

Rata de răspuns general: RC+RCi+RPg+RP, RC: răspuns complet, RCi: răspuns complet cu recuperare hematopoietică incompletă, RPg: răspuns ganglionar parțial, RP: răspuns parțial, ÎI: interval de încredere.

Durata mediană a răspunsului, evaluată de investigator, nu a fost atinsă în grupul cu zanubrutinib la analiza finală, timpul de urmărire median în studiu a fost de 15,31 luni (interval: 0,1; 23,1) în grupul cu zanubrutinib și 15,43 luni (interval: 0,1; 26,0) în grupul cu ibrutinib.

§ - Testarea ipotezei pentru neinferioritatea RRG la analiza intermediară se bazează numai pe primii 415 pacienți randomizați cu un nivel de semnificație unilateral de 0,005.

a - Raportul de răspuns: raportul estimat al ratei de răspuns general în grupul cu zanubrutinib împărțită la cea din grupul cu ibrutinib.

b - Test stratificat pentru un raport de răspuns nul de 0,8558.

c - Test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat.

d - Estimat Kaplan-Meier.

Timpul median până la răspuns, evaluat de investigator la analiza intermediară a RRG la primii 415 pacienți randomizați a fost de 5,59 luni (interval: 2,7, 14,1) în grupul cu zanubrutinib și 5,65 luni (interval: 2,8, 16,7) în grupul cu ibrutinib. Rezultatele evaluate de CIA au fost consecvente (5,55 luni față de 5,63 luni în grupul cu zanubrutinib și respectiv ibrutinib). La analiza finală privind RRG la toți cei 652 pacienți randomizați, timpul median până la răspuns a rămas neschimbat (5,59 luni față de 5,65 luni, evaluat de investigator și 5,52 luni față de 5,62 luni, evaluat de CIA în grupurile cu zanubrutinib și respectiv ibrutinib).

La pacienții cu mutația del(17p) la primii 415 pacienți randomizați, RRG evaluată de investigator a fost de 83,3% (ÎI 95% 62,5, 95,3; 20 din 24 pacienți) în grupul cu zanubrutinib și 53,8% (ÎI 95% 33,4, 73,4; 14 până la 26 pacienți) în grupul cu ibrutinib. Pe baza evaluării CIA, RRG au fost 79,2% (ÎI 95% 57,8, 92,9; 19 până la 24 pacienți) în grupul cu zanubrutinib și 61,5% (ÎI 95% 40,6, 79,8; 16 din 26 pacienți) în grupul cu ibrutinib. La analiza finală a RRG la toți cei 652 pacienți randomizați, RRG evaluate de investigator au fost 86,7% (ÎI 95% 73,2, 94,9; 39 din 45 pacienți cu mutația del(17p)) în grupul cu zanubrutinib și 56,0% (ÎI 95% 41,3, 70,0; 28 din 50 pacienți cu mutația del(17p)) în grupul cu ibrutinib. Pe baza evaluării CIA, RRG au fost 86,7% (ÎI 95% 73,2, 94,9; 39 din 45 pacienți cu mutația del(17p)) în grupul cu zanubrutinib și 64,0% (ÎI 95% 49,2, 77,1; 32 din 50 pacienți cu mutația del(17p)) în grupul cu ibrutinib.

Un număr de 652 de pacienți au fost înrolați la momentul prespecificat al analizei finale a SFP (data limită 8 august 2022), durata mediană de monitorizare a SFP a fost de 28,1 luni, conform evaluării investigatorului, și de 30,7 luni, conform evaluării CIA. Zanubrutinib a demonstrat superioritate în ceea ce privește SFP față de ibrutinib, conform evaluării investigatorului și evaluării CIA. Rezultatele de eficacitate pentru SFP sunt prezentate în Tabelul 6, iar în Figura 2 este prezentat un grafic Kaplan Meier privind SFP evaluat de CIA.

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate din studiul ALPINE (analiza finală prespecificată a SFP a tuturor celor 652 de pacienți randomizați) în funcție de evaluarea Investigatorului și a CIA (data limită 8 august 2022)**

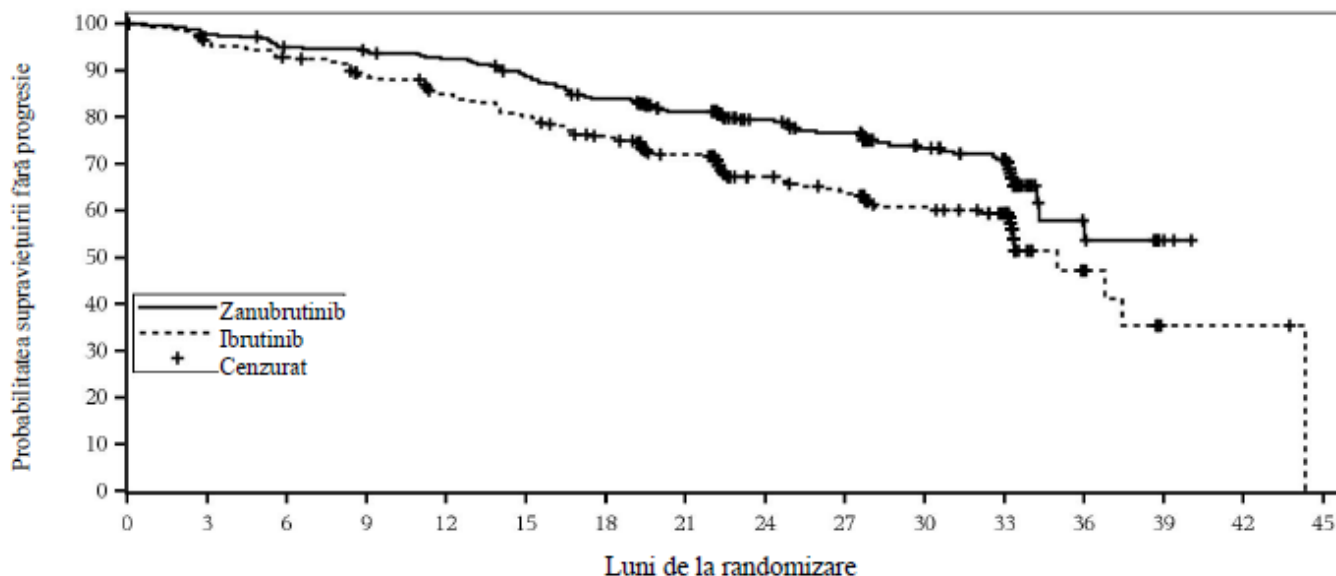
Criteriu final	Evaluat de investigator		Evaluat independent	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Supraviețuirea fără progresie				
Evenimente, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Rata de risc <sup>a</sup> (ÎI 95%)	0,65 (0,49, 0,86)		0,65 (0,49, 0,86)	
Valoarea p bilaterală <sup>b</sup>	0,0024		0,0024	

a - Pe baza modelului de regresie Cox stratificat cu ibrutinib ca grup de referință.

b - Pe baza testului de rang logaritmic stratificat.



**Figura 2: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresie pe baza analizei centrale independente (ITT)**

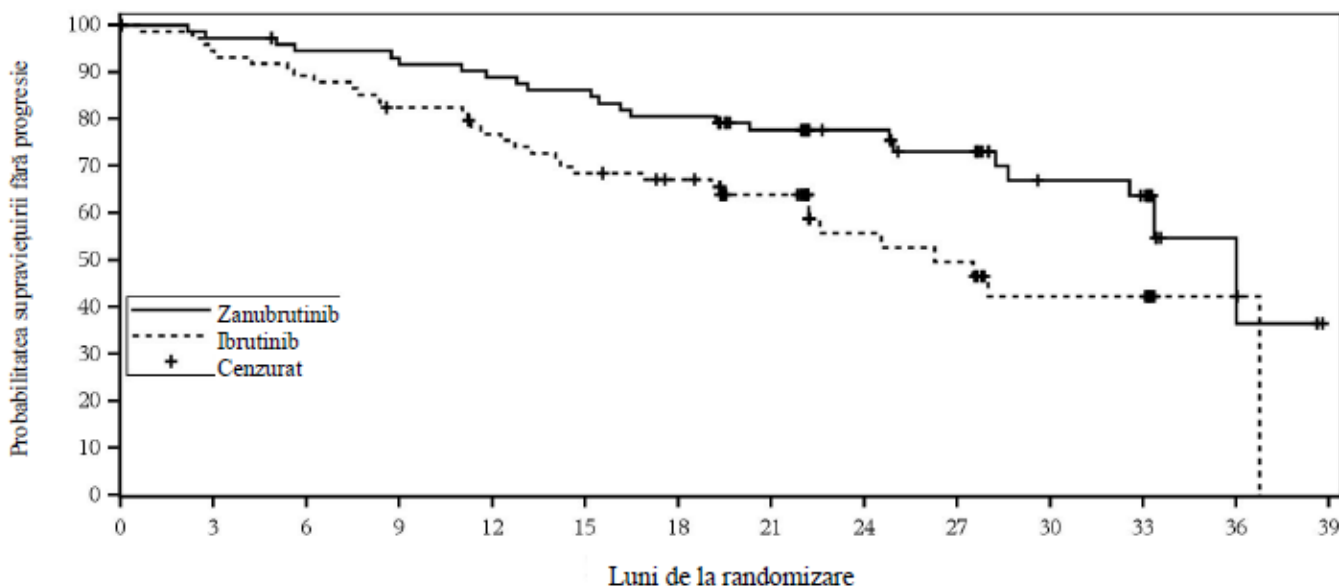


**Nr. de subiecți cu risc**

Zanutrutinib	327	315	304	301	294	280	263	226	172	161	125	113	14	2	0
Ibrutinib	325	305	293	277	260	246	228	191	133	123	98	87	9	2	0

La pacienții cu mutație del(17p)/TP53, rata de risc pentru supraviețuirea fără progresie după evaluarea investigatorului a fost de 0,53 (Î 95% 0,31, 0,88). Pe baza evaluării independente, rata de risc a fost de 0,52 (Î 95% 0,30, 0,88) (Figura 3).

**Figura 3: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresie pe baza analizei centrale independente pentru pacienții cu Del 17P sau TP53 (ITT) (data limită 8 august 2022)**



**Nr. de subiecți cu risc**

Zanutrutinib	75	71	68	67	64	62	58	49	35	30	21	19	3	0
Ibrutinib	75	70	66	60	55	49	45	34	18	16	10	10	2	0

Cu o perioadă mediană de monitorizare estimată de 32,8 luni, mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă în niciunul dintre cele două grupuri, 17% dintre pacienți înregistrând un eveniment.



## **Profilul de siguranță**

### *Monoterapie cu zanubrutinib*

Reacțiile adverse ale monoterapiei cu zanubrutinib care au apărut cel mai frecvent ( $\geq 20\%$ ) au fost infecția tractului respirator superior (36%), învinețirea (32%), hemoragia/hematomul (30%), neutropenia (30%), durerea musculo-scheletică (27%), erupția cutanată (25%), pneumonia (24%), diareea (21%) și tusea (21%) (Tabelul 7).

Reacțiile adverse ale monoterapiei cu zanubrutinib de gradul 3 sau mai mare cele mai frecvente ( $>3\%$ ) au fost neutropenia (21%), pneumonia (14%), hipertensiunea arterială (8%), trombocitopenia (6%), anemia (6%) și hemoragia/hematomul (4%).

Dintre cei 1.550 de pacienți tratați cu zanubrutinib, 4,8% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Reacția adversă care a dus cel mai frecvent la întreruperea tratamentului a fost pneumonia (2,6%). Reacții adverse care au dus la reducerea dozei au apărut la 5,0% dintre pacienți.

### *Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse*

Profilul de siguranță se bazează pe date cumulate de la 1.550 de pacienți cu tumori cu celule B, inclusiv pacienți cu leucemie limfocitară cronică (N = 938), macroglobulinemie Waldenström (N = 249), limfom cu celule în mantă (N = 140), limfom al zonei marginale (N = 93), limfom folicular (N = 59) și alte tipuri de neoplazii cu celule B (N = 71), tratate cu BRUKINSA în studii clinice cu o durată mediană a expunerii de 34,41 luni.

Reacțiile adverse la pacienții tratați cu BRUKINSA în monoterapie pentru tumori cu celule B sunt enumerate în Tabelul 7, pe aparate, sisteme și organe și categorii de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 7: Reacții adverse ale zanubrutinibului în monoterapie raportate în studiile clinice la pacienții cu tumori cu celule B (n=1.550)**

<b>Aparate, sisteme și organe MedDRA</b>	<b>Termeni MedDRA</b>	<b>Toate gradele* (%)</b>	<b>Grad 3 sau mai mare (%)</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecție a căilor respiratorii superioare <sup>§</sup>	Foarte frecvente (36)	2
	Pneumonie <sup>§#</sup>	Foarte frecvente (24)	14
	Pneumonie	Foarte frecvente (15)	8
	Infecție a căilor respiratorii inferioare	Frecvente (5)	<1
	Infecție de tract urinar	Foarte frecvente (14)	2
	Bronșită	Frecvente (4)	<1
	Reactivarea hepatitei B	Mai puțin frecvente (<1)	<1
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Neutropenie <sup>§</sup>	Foarte frecvente (30)	21
	Neutropenie febrilă	Frecvente (2)	2
	Trombocitopenie <sup>§</sup>	Foarte frecvente (18)	6
	Anemie <sup>§</sup>	Foarte frecvente (16)	6
<b>Tulburare a sistemului nervos</b>	Amețeală <sup>§</sup>	Foarte frecvente (12)	<1

<b>Tulburări cardiace</b>	Fibrilație atrială și flutter atrial	Frecvente (5)	2
<b>Tulburări vasculare</b>	Învinețire <sup>§</sup>	Foarte frecvente (32)	<1
	Contuzie	Foarte frecvente (20)	0
	Peteșii	Frecvente (7)	<1
	Purpură	Frecvente (5)	<1
	Echimoză	Frecvente (3)	<1
	Hemoragie/Hematom <sup>§ #</sup>	Foarte frecvente (30)	3
	Hematurie	Foarte frecvente (11)	<1
	Epistaxis	Frecvente (8)	<1
	Hemoragie gastrointestinală	Mai puțin frecvente (<1)	<1
	Hipertensiune arterială <sup>§</sup>	Foarte frecvente (17)	8
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Diaree	Foarte frecvente (21)	2
	Constipație	Foarte frecvente (14)	<1
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată <sup>§</sup>	Foarte frecvente (25)	<1
	Prurit	Frecvente (8)	<1
	Dermatită exfoliativă generalizată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Durere musculoscheletică <sup>§</sup>	Foarte frecvente (27)	2
	Artralgie	Foarte frecvente (15)	<1
	Dureri de spate	Foarte frecvente (12)	<1
<b>Tulburări generale și reacții la locul de administrare</b>	Fatigabilitate <sup>§</sup>	Foarte frecvente (18)	1
	Fatigabilitate	Foarte frecvente (14)	1
	Astenie	Frecvente (4)	<1
	Edem periferic	Frecvente (9)	<1
<b>Tulburări respiratorii, torace și mediastinale</b>	Tuse <sup>§</sup>	Foarte frecvente (21)	<1
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Sindrom de liză tumorală <sup>§#</sup>	Mai puțin frecvente (<1)	<1
<b>Investigații diagnostice</b>	Scădere a numărului absolut de neutrofile <sup>+±</sup>	Foarte frecvente (52)	22
	Scădere a numărului de trombocite <sup>+±</sup>	Foarte frecvente (39)	8
	Scădere a hemoglobinei <sup>+±</sup>	Foarte frecvente (26)	4

\* - Gradele au fost evaluate pe baza Criteriilor de terminologie comună ale Institutului Național de Cancer pentru evenimente adverse (NCI-CTCAE) versiunea 4.03.

† - Pe baza determinărilor de laborator.

± - Procentele se bazează pe numărul de pacienți pentru care sunt disponibile evaluări de la momentul inițial și cel puțin o evaluare ulterioară momentului inițial.

§ - Include mai mulți termeni de reacție adversă.

# - Include evenimentele cu rezultat letal.

### Alte grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

Dintre cei 1.550 pacienți tratați cu BRUKINSA în monoterapie, 61,3% au avut vârsta de 65 de ani sau peste. Incidența evenimentelor adverse de gradul 3 sau mai mare a fost ușor mai mare la pacienții vârstnici tratați cu zanubrutinib (69,6% dintre pacienții cu vârsta ≥65 comparativ cu 62,7% dintre pacienții cu vârsta <65 ani). Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește siguranța între pacienții ≥65 ani și mai tineri.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 6 septembrie 2023, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule, este:

- **important** în monoterapie pentru pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică care:
  - nu a fost tratată anterior, nu prezintă o deleție 17p și/sau mutație TP53 și nu sunt eligibili pentru tratamentul cu doză completă de fludarabină, sau
  - nu au fost tratați anterior și prezintă deleția 17p sau mutația TP53, sau
  - care au primit cel puțin un tratament anterior.
- **insuficient** pentru pacienți adulți cu LLC, netratați anterior, fără deleție 17p sau mutație TP53 și eligibili pentru tratamentul cu fludarabină.

Referitor la pacienții adulți cu LLC, netratați anterior, fără deleție 17p sau mutație TP53 și neeligibili pentru tratament cu fludarabină, luând în considerare următoarele aspecte:

- demonstrarea eficacității zanubrutinibului față de asocierea rituximab-bendamustină (BR), evidențiată în studiul SEQUOIA în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (criteriul principal; mediana neatinsă în grupul zanubrutinib și de 33,7 luni în grupul BR; HR = 0,42 (IC95% [0,28; 0,63], p <0,0001) - populație ITT),
- lipsa eficacității dovedite în supraviețuirea globală (criteriu secundar ierarhizat),
- caracterul exploratoriu al analizei asupra calității vieții,
- imposibilitatea de a trage concluzii cu privire la comparațiile indirecte față de ibrutinib datorită rezultatelor nesemnificative în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie sau supraviețuirea globală,

Comisia consideră că BRUKINSA (zanubrutinib) aduce, în același mod ca IMBRUVICA (ibrutinib), o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu protocolul rituximab-bendamustină.

Referitor la pacienții adulți cu LLC, netratați anterior, și care prezintă deleția 17p și/sau mutația TP53, luând în considerare următoarele aspecte:

- rezultatele provenite dintr-o cohortă non-comparativă de pacienți în studiul SEQUOIA,
- imposibilitatea de a trage concluzii cu privire la contribuția zanubrutinibului față de alte alternative disponibile atât în ceea ce privește eficacitatea, cât și toleranța, datorită absenței datelor comparative,

Comisia consideră că BRUKINSA (zanubrutinib) nu aduce o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în schema terapeutică actuală.

Referitor la pacienții adulți cu LLC, care au primit cel puțin un tratament anterior (a doua linie și ulterioare), luând în considerare următoarele aspecte:

- demonstrarea non-inferiorității și apoi superiorității zanubrutinibului față de ibrutinib, evidențiată în studiul ALPINE, în ceea ce privește rata de răspuns global și supraviețuirea fără progresie (criteriu secundar ierarhizat), având o mediană a supraviețuirii fără progresie neatinsă în grupul zanubrutinib (IC95% [34,3 ; NE]) iar în grupul ibrutinib de 34,2 luni (IC95% [33,3 ; NE]) cu un HR=0,65 (0,49 ; 0,86),
- lipsa eficacității dovedite în supraviețuirea globală (criteriu de evaluare exploratoriu),
- caracterul exploratoriu al analizei asupra calității vieții,
- imposibilitatea de a trage concluzii cu privire la un profil de toleranță mai bun al zanubrutinibului față de ibrutinib (fibrilații și flutter atrial) datorită deficiențelor metodologice,
- utilizarea redusă a ibrutinibului în favoarea inhibitorilor de BTK de generație a doua în acest stadiu al bolii,

Comisia consideră că BRUKINSA (zanubrutinib) aduce o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu ibrutinib în schema terapeutică actuală.

*Locul în strategia terapeutică:* BRUKINSA (zanubrutinib) reprezintă o opțiune suplimentară de **tratament de primă linie pentru LLC:**

- la pacienții fără deleție 17p sau mutație TP53 și neeligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină;
- la pacienții cu o deleție 17p sau o mutație TP53.

BRUKINSA (zanubrutinib) reprezintă o opțiune suplimentară de tratament la pacienții cu LLC, **după eșecul unei prime linii de tratament (linia a 2-a sau ulterioare).**

În absența datelor comparative, locul BRUKINSA (zanubrutinib) în raport cu VENCLYXTO (venetoclax) sau CALQUENCE (acalabrutinib) nu poate fi determinat.

### [NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 22 noiembrie 2023, Zanubrutinib este recomandat ca opțiune pentru tratarea leucemiei limfocitare cronice (LLC) la adulți. Este recomandat doar dacă LLC este:

- netratată și:
  - există o deleție 17p sau o mutație a proteinei tumorale 53 (TP53) sau
  - nu există deleție 17p sau mutație TP53 și tratamentul cu fludarabină plus ciclofosamidă și rituximab (FCR), sau cel cu bendamustină plus rituximab (BR) nu sunt adecvate, sau
- recidivantă sau refractară.

Zanubrutinib este recomandat doar dacă compania îl furnizează în conformitate cu acordul comercial stabilit.

Tratamentele standard pentru LLC netratată diferă față de cele pentru LLC recidivantă sau refractară. Pentru LLC netratată cu o delecție 17p sau o mutație TP53 (LLC cu risc crescut), tratamentele includ acalabrutinib, ibrutinib și tratamente bazate pe venetoclax. Pentru LLC netratată fără delecție 17p sau mutație TP53 (LLC fără risc crescut), când FCR sau BR nu sunt adecvate, tratamentele includ acalabrutinib și tratamente bazate pe venetoclax. Pentru LLC recidivantă sau refractară, tratamentele clasice includ acalabrutinib, ibrutinib și venetoclax cu rituximab.

Datele din studiile clinice sugerează că tratamentul cu zanubrutinib prelungeste perioada de apariție a progresiei bolii față de tratamentul cu BR și ibrutinib în cazul LLC netratată și al LLC recidivante sau refractare. Cu toate acestea, nu există studii clinice care să-l compare cu alte tratamente pentru LLC, iar rezultatele comparațiilor indirecte sunt incerte.

Pentru LLC netratată, în ciuda incertitudinii, zanubrutinib prezintă beneficiu cost-eficacitate și aduce economii la buget în comparație cu tratamentele standard în cazul LLC cu risc crescut sau în cazul LLC fără risc crescut, atunci când FCR sau BR nu sunt adecvate. Prin urmare, este recomandat doar la aceste populații.

Pentru persoanele cu LLC recidivantă sau refractară, în ciuda incertitudinii, zanubrutinib este eficient din punct de vedere al costurilor și aduce economii la buget în comparație cu tratamentele standard. Prin urmare, este recomandat la această populație.

Când NICE (Institutul Național pentru Excelența în Sănătate și Îngrijire) recomandă un tratament „ca opțiune”, NHS (Serviciul Național de Sănătate) trebuie să se asigure că acesta este disponibil în intervalul stabilit și pe baza criteriilor stabilite. Aceasta înseamnă că, dacă un pacient suferă de leucemie limfocitară cronică, iar medicul responsabil de îngrijirea sa consideră că zanubrutinib este tratamentul potrivit, acesta ar trebui să fie disponibil pentru utilizare, în conformitate cu recomandările NICE.

### **SMC (Scottish Medical Consortium)**

Avizul SMC 2600 din 8 septembrie 2023 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică „monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)”, zanubrutinib (Brukinsa®) este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland. Restricția SMC se referă la pacienți adulții cu LLC la care chimio-imunoterapia nu este adecvată.

În acest context, zanubrutinib oferă o opțiune suplimentară de tratament în clasa terapeutică a inhibitorilor de tirozinkinază Bruton. Un alt medicament din această clasă terapeutică a fost acceptat ca urmare a încetării statutului de medicament orfan.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu zanubrutinib. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scoția sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.



### G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA emisă la data de 15 iunie 2023 pentru indicația terapeutică: „BRUKINSA, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)”, conform autorizației de punere pe piață din 15 noiembrie 2022, concluzionează următoarele:

1. Indicația terapeutică, conform rezoluției din 15 iunie 2023: „BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior”, pentru:
  - Adulții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior, **fără factori de risc genetici**, care nu sunt eligibili pentru terapie cu FCR pe baza stării generale și comorbidităților lor, **dovedește un indiciu de beneficiu suplimentar minor** al zanubrutinibului față de bendamustină în asociere cu rituximab.
  - Adulții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior, fără factori de risc genetici, care sunt eligibili pentru terapie cu FCR pe baza stării generale și comorbidităților, și adulții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior, **cu factori de risc genetici, nu dovedește un beneficiu suplimentar** față de terapia de comparație adecvată. Terapia de comparație adecvată reprezintă o terapie specifică pacientului ce presupune selecția uneia dintre următoarele terapii:
    - Ibrutinib;
    - Ibrutinib în asociere cu rituximab sau obinutuzumab;
    - Fludarabină în asociere cu ciclofosamidă și rituximab [FCR] (doar pentru pacienții fără factori de risc genetici și cu vârsta sub 65 de ani, care sunt eligibili pentru terapie cu FCR pe baza stării generale și comorbidităților lor);
    - Bendamustină în asociere cu rituximab (doar pentru pacienții fără factori de risc genetici și care nu sunt eligibili pentru terapie cu FCR conform criteriilor de mai sus);
    - Clorambucil în asociere cu rituximab sau obinutuzumab (doar pentru pacienții fără factori de risc genetici și care nu sunt eligibili pentru terapie cu FCR conform criteriilor de mai sus)
2. Indicația terapeutică, conform rezoluției din 15 iunie 2023: „Brukinsa ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă/refractară”, pentru:
  - Adulții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă/refractară care nu au primit niciun inhibitor BTK sau inhibitor BCL2 iar terapia de comparație adecvată poate fi ibrutinib sau asociere între venetoclax și rituximab sau chimio - imunoterapie cu FCR sau BR sau ClbR (în fiecare caz, doar dacă există un interval lung fără recidivă și nu există factori de risc genetici), **dovedește beneficiu suplimentar minor** al zanubrutinibului față de ibrutinib.



- Adulții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă/refractară după tratamentul anterior cu cel puțin un inhibitor BTK, **nu dovedește un beneficiu suplimentar** față de terapia de comparație adecvată, aceasta fiind venetoclax în asociere cu rituximab.
- Adulții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă/refractară după tratamentul anterior cu cel puțin un inhibitor BCL2, **nu dovedește un beneficiu suplimentar** pentru zanubrutinib față de ibrutinib.
- Adulții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă/refractară după tratamentul anterior cu cel puțin un inhibitor BTK și un inhibitor BCL2, **nu dovedește un beneficiu suplimentar** față de terapia de comparație adecvată. Terapia de comparație adecvată reprezintă o terapie specifică pacientului ce presupune selecția uneia dintre următoarele terapii, ținând cont de comorbidități, starea generală, factori de risc genetici, precum și de succesul și tolerabilitatea terapiei anterioare:
  - idelalisib în asociere cu rituximab,
  - bendamustină în asociere cu rituximab,
  - clorambucil în asociere cu rituximab și
  - cea mai bună îngrijire de suport.

### ***IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)***

Conform raportului A22-130, publicat la data de 10 martie 2023, s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al zanubrutinibului față de terapia de comparație adecvată (ACT) la pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică netratată anterior (LLC).

Compania a urmat specificațiile G-BA și a ales asocierea bendamustină cu rituximab ca terapie de comparație adecvată (ACT) pentru evaluarea zanubrutinibului. Asocierea este o opțiune pentru pacienții fără factori de risc genetici și pentru care terapia cu fludarabină + ciclofosamidă + rituximab (FCR) nu este potrivită. Conform G-BA, sunt incluși pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani și pacienții cu vârsta  $< 65$  de ani pentru care terapia cu FCR nu este potrivită, în funcție de starea generală și comorbiditățile lor.

În concluzie, **există un indiciu a unui beneficiu suplimentar non-cuantificabil al zanubrutinibului** comparativ cu bendamustină în asociere rituximab la pacienții adulți cu LLC netratată anterior, fără factori de risc genetici, și pentru care terapia cu FCR nu este adecvată. Din cauza lipsei datelor clinice, **beneficiul suplimentar al zanubrutinibului nu este dovedit** pentru pacienții fără factori de risc genetici pentru care terapia cu FCR este adecvată, și nici pentru pacienții cu factori de risc genetici.

De asemenea, la data de 10 martie 2023, s-a publicat și raportul A22-132, conform căruia s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al zabrutinibului față de terapia de comparație adecvată (ACT) la pacienții cu leucemie limfocitară cronică recidivantă/refractară (LLC).

Compania a urmat specificațiile G-BA și a ales ibrutinib drept terapie de comparație adecvată (ACT). Această opțiune reprezintă o ACT pentru pacienții ale căror tratamente anterioare nu includ niciun inhibitor al tirozinkinazei Bruton (BTK) și niciun inhibitor al limfomului cu celule B 2 (BCL2), precum și pentru cei tratați anterior cu cel puțin un inhibitor BCL2.

În ansamblu, s-au constatat doar efecte favorabile pentru zanubrutinib în comparație cu ibrutinib.

Astfel, pentru pacienții cu vârsta sub 65 de ani cu LLC recidivantă/refractară care nu au primit anterior niciun inhibitor BTK sau BCL2, s-a dovedit **un indiciu de beneficiu suplimentar major** pentru zanubrutinib față de ibrutinib. Pentru pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani cu LLC recidivantă/refractară care nu au primit anterior niciun inhibitor BTK sau BCL2, s-a dovedit **un indiciu de beneficiu suplimentar minor** pentru zanubrutinib față de ibrutinib.

### 3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Deținătorul autorizației de punere pe piață, BeiGene Ireland Limited, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule, având indicația terapeutică: „BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC), care:

- nu au fost tratați anterior, nu prezintă mutații și nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie, sau
- nu au fost tratați anterior și prezintă deleția 17p sau mutația TP53, sau
- au LLC recidivantă sau refractară”,

- este **rambursat pentru indicația menționată în total în 14 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Germania, Spania, Italia, Suedia, Luxemburg, Republica Cehă, Finlanda, Marea Britanie, Portugalia, Polonia, Belgia, Grecia, Cipru.

- urmează să fie compensat în luna februarie 2024, în următoarele 2 state membre ale Uniunii Europene: Bulgaria și Slovenia.

### 4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile ESMO fac următoarele recomandări pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC):

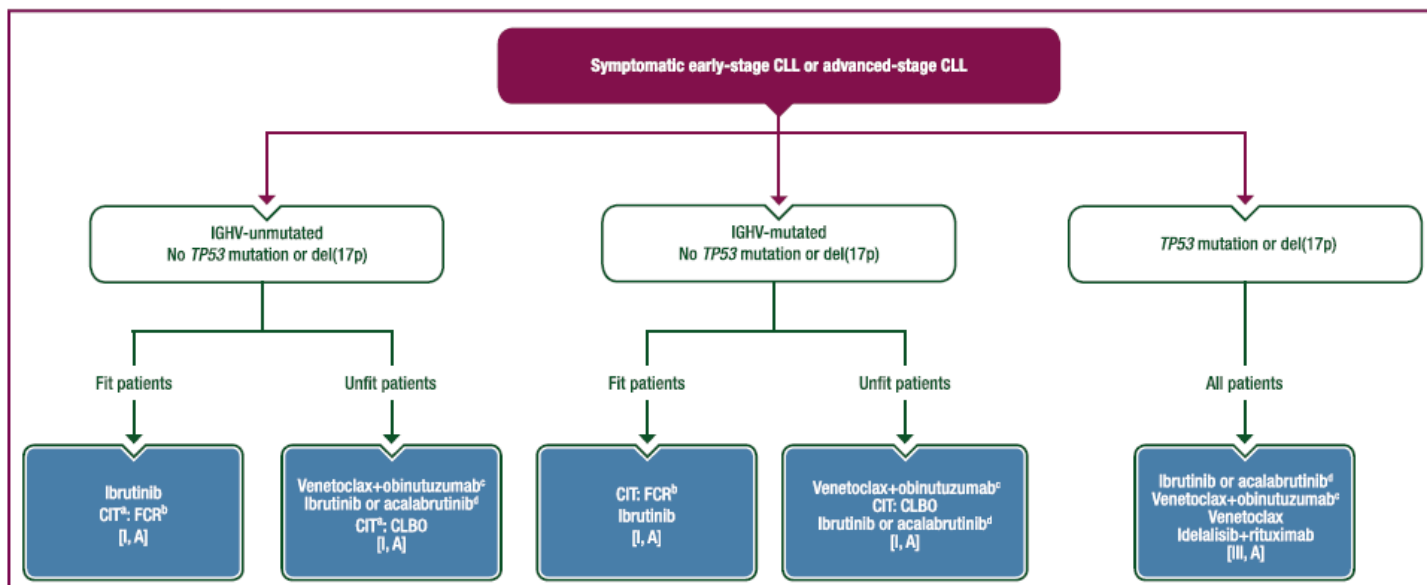
#### **Tratament de primă linie**

Pentru terapia de primă linie, sunt disponibile diferite strategii de tratament (Figura 3): tratament continuu cu inhibitori de tirozinkinază Bruton (BTK), precum ibrutinib, până la progresie sau terapie cu durată limitată pe bază de chimioterapie (ChT) și anticorpi CD20.

În plus, Administrația Americană pentru Alimente și Medicamente (FDA) și Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) au aprobat recent asocierea venetoclax plus obinutuzumab ca terapie de primă linie pentru

LLC. Astfel, această terapie fără citostatice reprezintă o a treia opțiune alternativă. Decizia de tratament ar trebui să includă o evaluare a statusului IGHV și TP53, precum și a factorilor legați de pacient, precum medicația concomitentă, comorbiditățile, preferințele, disponibilitatea medicamentului și aderența la tratament.

**Figura 3. Terapia de linia 1 – Stadiul incipient sau avansat al LLC**



BR, bendamustina plus rituximab; CIT, chimioimunoterapie; CLBO, clorambucil plus obinutuzumab; LLC, leucemie limfocitară cronică; FCR, fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab; IGHV, lanț greu de imunoglobuline variabil; <sup>b</sup> BR ar putea fi luată în considerare alternativ la pacienții cu vârsta peste 65 de ani; <sup>c</sup> Dacă este disponibil; <sup>d</sup> Dacă este aprobat și disponibil.

Ordinea tratamentelor recomandate pentru fiecare subgrup se bazează pe opinia experților, considerând terapia limitată în timp ca fiind terapia mai valoroasă, dacă există dovezi egale pentru două opțiuni de tratament diferite.

*Pacienți fără mutații IGHV, TP 53 sau del (17p) eligibili pentru terapia FCR (fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab):*

- Ibrutinib,
- CIT (chimioterapie) cu FCR ca tratament alternativ, numai dacă există motive împotriva tratamentului cu terapii țintite sau indisponibilitate (bendamustina plus rituximab ar putea fi luată în considerare ca alternativă la pacienții cu vârsta peste 65 de ani).

*Pacienți fără mutații IGHV, TP 53 sau del (17p) ineligibili pentru terapia FCR:*

- Venetoclax + obinutuzumab, dacă este disponibil,
- Ibrutinib sau acalabrutinib,
- CIT cu clorambucil plus obinutuzumab ca tratament alternativ, numai dacă există motive împotriva tratamentului cu terapii țintite sau indisponibilitate.

*Pacienți cu mutații IGHV și fără mutații TP 53 sau del (17p) eligibili pentru terapia FCR:*

- CIT (chimioterapie) cu FCR ca tratament alternativ, numai dacă există motive împotriva tratamentului cu terapii țintite sau indisponibilitate (bendamustina plus rituximab ar putea fi luată în considerare ca alternativă la pacienții cu vârsta peste 65 de ani),
- Ibrutinib.

*Pacienți cu mutații IGHV și fără mutații TP 53 sau del(17p) ineligibili pentru terapia FCR:*

- Venetoclax + obinutuzumab, dacă este disponibil,
- CIT cu clorambucil plus obinutuzumab ca tratament alternativ, numai dacă există motive împotriva tratamentului cu terapii țintite sau indisponibilitate,
- Ibrutinib sau acalabrutinib.

*Pacienți cu mutații IGHV, TP 53 sau del (17p):*

- Ibrutinib sau acalabrutinib, dacă este aprobat și disponibil,
- Venetoclax + obinutuzumab, dacă este disponibil,
- Venetoclax,
- Idelalisib + rituximab.

#### **Tratamentul recidivelor și al bolii refractare**

Ca și în cazul terapiei de primă linie, tratamentul recidivei trebuie început numai în cazul pacienților simptomatici și nu pur și simplu la momentul reapariției bolii (Figura 4). Mulți pacienți cu LLC recidivantă, dar asimptomatici pot fi urmăriți fără terapie pentru o perioadă lungă de timp. Chiar și oprirea medicației continue cu inhibitori ai receptorului celulelor B, BCRi (ibrutinib sau cu alți inhibitori de tirozinkinază Bruton, BTKi sau idelalisib) sau cu venetoclax (de exemplu, din cauza efectelor secundare), nu necesită un tratament alternativ imediat, mai ales dacă LLC este în remisie. În caz de progresie rapidă în timpul tratamentului cu agenții vizați, se recomandă schimbarea imediată a terapiei.

În caz de recidivă simptomatică în decurs de 3 ani după terapia de durată fixă sau non-răspuns la terapie, regimul terapeutic ar trebui schimbat, indiferent de tipul de terapie de primă linie (CIT sau terapii noi).

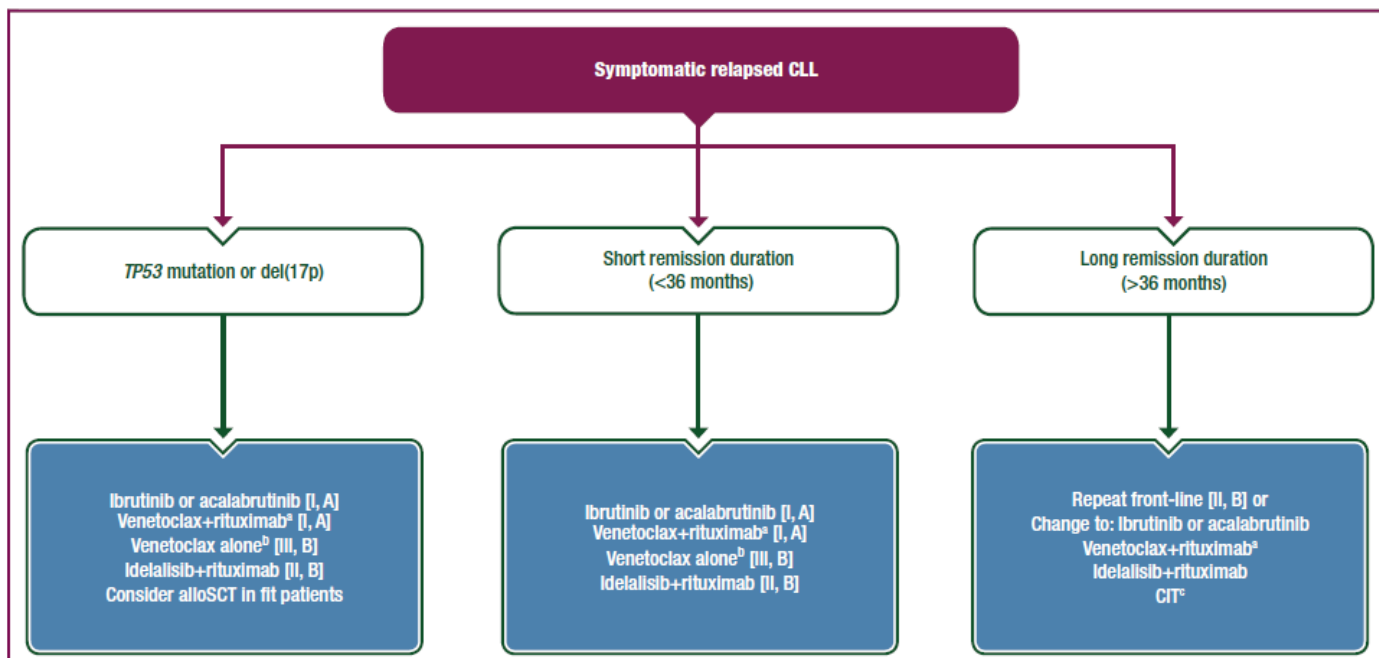
Una dintre următoarele două opțiuni de tratament ar trebui să fie selectată [I, A]:

- Venetoclax plus rituximab timp de 24 de luni,
- Ibrutinib sau acalabrutinib sau alți BTKi (dacă sunt disponibili) ca terapie continuă.

Opțiunile alternative includ:

- Inhibitorul PI3K idelalisib în combinație cu rituximab [II, B],
- CIT dacă nu există o mutație TP53 sau del(17p) și dacă nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament cu inhibitori sau terapii celulare; un răspuns la terapia anterioară BR (bendamustină plus rituximab) ar trebui menținut cel puțin 3 ani pentru a se justifica readministrarea [II, B]. Administrarea repetată a FCR nu este recomandată din cauza toxicității crescute și a riscului de neoplasm mieloid secundar [V, B].

Figura 4. Terapia recidivelor



alloSCT, transplant alogen de celule stem; BCRI, inhibitor al receptorului celulelor B; CIT, chimioimunoterapie; LLC, leucemie limfocitară cronică; FCR, fludarabină, ciclofosamidă și rituximab; R, rituximab; <sup>a</sup> După ibrutinib anterior, terapie preferată; <sup>b</sup> După CIT și BCRI anterioare; <sup>c</sup> Repetarea FCR nu este recomandată.

Conform OMS 861/2014, anexa 1, art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

“c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul



maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”.

Solicitantul a ales ca și comparatori pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul inovativ cu DC Imbruvica (DCI Ibrutinibum) și medicamentul inovativ cu DC Calquence (DCI Acalabrutinibum).

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, **Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM**, menționează următoarele:

**“I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax\*)
- pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie sau în în asociere cu bendamustina și rituximab (BR)
- boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
- care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
- cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie
- în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză și dozări)

\*) Pacienții adulți cu LLC netratați anterior care sunt în tratament cu ibrutinib în monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax dacă se consideră necesar conform modului de administrare din RCP).

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcină
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

**IV. TRATAMENT:**

- comprimate filmate, concentrație 140 mg, 280 mg, 420 mg și 560 mg
- capsule, concentrație 140 mg





#### **Doze**

- Pentru LLC sau SLL doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

- Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

- Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral.(...)”

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, **Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02):**

**DCI ACALABRUTINIBUM<sup>\*</sup>**, menționează următoarele:

#### **“I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL) :

• Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL) netratate anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.

• Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL):

➤ ca tratament de primă linie:

- în monoterapie la pacienții care prezintă mutații/deleții;
- în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină\*);
- în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;
- în asociere cu obinutuzumab la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină\*).

\*) inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat

➤ pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK

#### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcină<sup>1)</sup>;
- alăptarea;
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C.

<sup>1)</sup> Criteriu relativ de excludere, doar după o analiză atentă beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib

#### **IV. TRATAMENT:**

Forma de prezentare

Capsule, comprimate filmate, concentrație 100 mg

#### **Doze**

**monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg de două ori pe zi, administrate oral.** Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu acalabrutinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

- acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab: acalabrutinib în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost

administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3 - 7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.(...)”

Pe baza celor prezentate anterior, considerăm medicamentele cu DCI Ibrutinibum și DCI Acalabrutinibum corespund definiției comparatorului prezentată anterior și vor fi utilizați pentru calculul costurilor terapiei.

Calculul costurilor terapiei cu DC BRUKINSA 80 mg

Conform RCP: Doza zilnică totală recomandată de zanubrutinib este de 320 mg (4 capsule pe zi).

Cost anual:  $199,73 \times 4 \times 365 = 291.605,8$  lei

Calculul costurilor terapiei cu DC CALQUENCE 100 mg

Conform RCP: Doza recomandată este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi.

Cost anual:  $449,97 \times 2 \times 365 = 328.478,1$  lei

Calculul costurilor terapiei cu DC IMBRUVICA

Conform RCP: Doza recomandată în tratamentul LLC, fie ca monoterapie, fie în asociere, este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi.

Cost anual – Imbruvica 140 mg:  $280,62 \times 3 \times 365 = 307.278,9$  lei

Cost anual – Imbruvica 420 mg:  $889,47 \times 365 = 324.656,55$  lei

**Tabelul 8: Calculul costurilor terapiei**

Medicament	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)	% costuri față de comparator
<b>Brukinsa 80 mg</b>	<b>Cutie x 120 cps</b>	<b>23.968,23</b>	<b>199,73</b>	<b>291.605,8</b>	-
<b>Calquence 100 mg</b>	<b>Cutie x 60 cps</b>	26.998,46	449,97	328.478,1	- 11,22%
<b>Imbruvica 140 mg</b>	<b>Cutie x 30 cpr.film.</b>	8.418,77	280,62	307.278,9	- 5,1%
<b>Imbruvica 420 mg</b>	<b>Cutie x 30 cpr.film.</b>	26.684,22	889,47	324.656,55	- 10,18 %

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; PAM/UT - preț cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică

Observație

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor, respectiv în cazurile de apariție a toxicității de grad  $\geq 3$ , utilizarea concomitentă a inhibitorilor sau inductorilor CYP3A4, etc., întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Astfel, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Brukinsa generează economii între **5,1 și 11,22 %** față de cei doi comparatori, anual, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar negativ**.

## 5. PUNCTAJ

Luând în considerare indicația terapeutică care face obiectul acestei evaluări, populațiile de pacienți incluse în studiile clinice care au stat la baza autorizării indicației și în evaluările autorităților de reglementare europene și din Marea Britanie în funcție de mutațiile cu prognostic slab și risc crescut ale LLC, prezentate anterior, vom acorda punctajul pentru următoarele populații de pacienți:

**P1: populația de pacienți adulți cu LLC care nu au fost tratați anterior, nu prezintă mutații și nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie (linia 1 de terapie);**

**P2: populația de pacienți adulți cu LLC care nu au fost tratați anterior și care prezintă deleția 17p sau mutația TP53 (linia 1 de terapie);**

**P3: populația de pacienți adulți cu LLC recidivantă sau refractară (linia a 2-a și ulterioare de terapie).**

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj P1</b>	<b>Punctaj P2</b>	<b>Punctaj P3</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>			
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care permit clasificarea BT 1 - major/importanț din partea HAS	15	15	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>			
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15	15	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15	-	-
2.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează că aduce beneficiu adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	-	-	7

2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare

- 0 -

**3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie

25 25 25

**4. Costurile terapiei**

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului

30 30 30

**TOTAL**

100 85 92

**6. CONCLUZII**

- Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai comună formă de leucemie în Europa și America de Nord și afectează în principal, deși nu exclusiv, persoanele în vârstă.
- LLC are un curs variabil, cu supraviețuire variind de la câteva luni la zeci de ani. S-au făcut progrese majore în identificarea markerilor moleculari și celulari care ar putea prezice progresia bolii la pacienții cu LLC. În special, profilul mutațional al genelor imunoglobulinei și unele anomalii citogenetice sunt predictorii importanți ai prognosticului. Tratamentele disponibile induc în general remisie, totuși aproape toți pacienții recidivează, iar LLC rămâne în continuare o boală incurabilă.
- Opțiunile de tratament pentru pacienții cu LLC includ chimio – imunoterapia cu mai mulți agenți, precum fludarabina/ciclofosfamida/rituximab (FCR), bendamustina/rituximab(B+R) și clorambucil/obinutuzumab (Cl+O). Cu toate acestea, astfel de tratamente sunt mai puțin eficiente în cazul pacienților cu boală cu risc major. În plus, mulți pacienți nu pot tolera această schemă de terapie din cauza vârstei și a comorbidităților.
- Brukinsa este un medicament inovator, cu intenție curativă și reprezintă o opțiune suplimentară de terapie de primă linie pentru LLC, în cazul pacienților fără deleție 17p sau mutație TP53 și ineligibili pentru chimio-imunoterapie și a celor care prezintă deleție 17p sau mutație TP53; de asemenea, Brukinsa reprezintă o opțiune suplimentară pentru pacienți cu LLC, după eșecul primei linii de tratament.
- Eficacitatea Brukinsa la pacienți cu LLC a fost demonstrată în cadrul a două studii randomizate controlate: studiul SEQUOIA (BGB-3111-304) și studiul ALPINE (BGB-3111-305).

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule, pentru indicația terapeutică :

„BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC), care:

- nu au fost tratați anterior, nu prezintă mutații și nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie, sau
- nu au fost tratați anterior și prezintă deleția 17p sau mutația TP53, sau
- au LLC recidivantă sau refractară”,

Întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule** pentru indicația terapeutică:

„BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC), care:

- nu au fost tratați anterior, nu prezintă mutații și nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie, sau
- nu au fost tratați anterior și prezintă deleția 17p sau mutația TP53, sau
- au LLC recidivantă sau refractară.”

### Referințe bibliografice:

1. RCP Brukinsa ([anx\\_161803\\_ro.pdf \(europa.eu\)](#))
2. EPAR Brukinsa ([Brukinsa, INN-zanubrutinib \(europa.eu\)](#))
3. Avis HAS ([has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20180\\_BRUKINSA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20180.pdf](#))
4. NICE GUIDANCE – 22.11.2023 ([Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia \(nice.org.uk\)](#))
5. SMC ADVICE 2600 ([zanubrutinib-brukinsa-abb-final-sept-2023-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. Decizie G-BA 15 iunie 2023 ([Benefit assessment procedure for the active ingredient zanubrutinib \(New indication: chronic lymphocytic leukemia \(CLL\), relapsed and/or refractory\) - Federal Joint Committee \(g-ba.de\)](#))
7. Decizie G-BA 15 iunie 2023 ([Benefit assessment procedure for the active ingredient zanubrutinib \(New indication: Chronic lymphocytic leukemia \(CLL\), first line\) - Federal Joint Committee \(g-ba.de\)](#))
8. Decizie IQWiG ([\[A22-130\] Zanubrutinib \(chronic lymphocytic leukaemia, first line\) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V \(iqwig.de\)](#))
9. Decizie IQWiG ([\[A22-132\] Zanubrutinib \(chronic lymphocytic leukaemia, relapsed/refractory\) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V \(iqwig.de\)](#))
10. Ghiduri ESMO ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext#secsectitle0075](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext#secsectitle0075))

Raport finalizat in data de: 22.02.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu