



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ZANUBRUTINIBUM

INDICAȚIE: ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20

Data depunerii dosarului

17.01.2025

Numărul dosarului

2604

PUNCTAJ: 70 de puncte



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 nouă

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

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	80 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din HDPE x 120 caps.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	24.867,27 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	207,22725 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Brukinsa:

BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20.

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.

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

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

Reacție adversă	Manifestare a reacției adverse	Modificarea dozei (doza inițială: 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi)
Toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 Neutropenie febrilă de gradul 3 Trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie semnificativă Neutropenie de gradul 4 (durată >10 zile consecutive) Trombocitopenie de gradul 4 (durată >10 zile consecutive)	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.

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 ≥ 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 SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață, compania BeiGene Ireland Limited, a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 2604/2025 aferent medicamentului cu DCI Zanubrutinibum și DC Brukinsa 80 mg capsule pentru indicația terapeutică: „ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20,, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, *Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă,,.*

2. GENERALITĂȚI PRIVIND LIMFOMUL ZONEI MARGINALE

Caracteristicile bolii

LZM este un limfom non-Hodgkin (NHL) indolent care provine din limfocitele B cu memorie prezente în mod normal în zona marginală a foliculilor limfoizi secundari din splină, ganglioni limfatici și țesuturi limfoide mucoase. LZM reprezintă aproximativ 5% -15% din totalul cazurilor de limfoame non-Hodgkin. LZM este clasificat de Organizația Mondială a Sănătății în 3 subtipuri distincte: LZM extraganglionar al țesutului limfoid asociat mucoasei sau limfom MALT, LZM ganglionar și LZM splenic. LZM extranodal poate apărea în orice loc, stomacul fiind cel mai frecvent afectat. Alte regiuni extraganglionare asociate LZM extranodal sunt reprezentate de: anexe oculare, plămâni, piele, tiroidă, glande salivare, etc. LZM-urile extranodale sunt frecvent asociate cu inflamații cronice și agenți infecțioși care pot determina infecții cronice, spre exemplu *Helicobacter pylori* în LZM extranodal cu afectare gastrică, *Chlamydomydia psittaci* în LZM extranodal cu afectarea anexelor oculare, *Campylobacter jejuni* în boala imunoproliferativă intestinală subțire și *Borrelia burgdorferi* în LZM extranodal cu afectare cutanată. Infecția cu virusul hepatitic C este asociată cu apariția LZM splenice. Afecțiunile autoimune care pot fi asociate cu dezvoltarea LZM includ sindromul Sjögren, sialadenita limfoepitelială și tiroidita Hashimoto.

Epidemiologie

Vârsta medie la diagnosticare variază între subtipurile LZM, de la 50 de ani la 69 de ani. În general, există o incidență mai mare raportată la bărbați decât la femei. LZM cuprind aproximativ 5% până la 17% din toate NHL la

adulți, cu limfomul MALT ca subtipul cel mai frecvent (50% până la 70% din LZM), urmat de subtipurile splenice (20% din toate LZM) și nodale (10% din toate LZM).

Aspecte clinice

Prezentarea clinică depinde de subtipul LZM, respectiv de stadiul bolii și poate include o creștere lentă a unei mase tumorale sau un ganglion limfatic în diferite locuri din organism, simptome de insuficiență a măduvei osoase și/sau simptome B. Mulți pacienți sunt asimptomatici la momentul diagnosticului.

LZM se poate asocia cu simptome corelate cu implicarea țesuturilor limfoide asociate mucoasei. Pacienții cu LZM gastric pot prezenta simptome de reflux gastroesofagian, anorexie, durere epigastrică sau disconfort epigastric.

În LZM splenic: simptomele prezente sunt de obicei splenomegalie, limfocitoză și citopenie (anemie și trombocitopenie). Acest tip de LZM este mai frecvent la bărbați de peste 65 de ani, de regulă afectează splina și măduva osoasă și asociază infecția cronică cu VHC. Măduva osoasă este frecvent afectată în stadiul diseminat al bolii. În plus, aproximativ 20% dintre pacienți au manifestări autoimune, inclusiv anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie imună, boala aglutinelor la rece.

În LZM ganglionar: prezentarea clinică este similară cu cea a altor limfoame ganglionare indolente, ca de exemplu limfomul folicular. Acest tip de LZM este mai frecvent la femei de peste 65 de ani, de regulă afectează sistemul ganglionar și uneori asociază determinare medulară. Simptomele B (febră, transpirații nocturne sau scădere în greutate neintenționată) sau citopenia sunt prezente doar la o minoritate de pacienți.

Diagnostic

Diagnosticul urmează clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății din 2017 a limfoamelor non-Hodgkin, conform ghidului ESMO 2020 aflat în vigoare. Pentru diagnostic este necesară biopsia tumorală. Dpdv histopatologic, celulele B tipice din zona marginală (asemănătoare centrocitelor) au nucleu de dimensiuni mici până la mijlocii, sunt ușor neregulate, cu nucleoli discreți, cromatină moderat dispersată și citoplasmă palidă. Acumularea de citoplasmă abundentă cu colorare palidă poate duce la un aspect monocitoid.

Diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni care sunt asemănătoare cu LZM depinde în principal de imunohistochimie (IHC) și include determinarea unui set minim de markeri: CD20, CD10, CD5, CD23, ciclina D1, imunoglobulina (Ig) D și SOX-11. În tabelul următor sunt prezentate rezultatele așteptate pentru markerii menționați în vederea stabilirii diagnosticului de LZM.

Table 1. Immunohistochemical and molecular markers in MZL			
Molecule	Type of test	Expected result	Level of recommendation
CD20	IHC	Positive	Mandatory
CD5	IHC	Negative ^a	Mandatory
CD23	IHC	Negative/positive	Suggested ^b
CD10	IHC	Negative	Mandatory
IgD	IHC	Negative ^c	Suggested
Cyclin D1	IHC	Negative	Mandatory ^d
MYD88 mutation	PCR	Negative	Suggested ^e

IgD, immunoglobulin D; IHC, immunohistochemistry; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; PCR, polymerase chain reaction; SMZL, splenic marginal zone lymphoma. a Few exceptions may occur. b In cases with small cell morphology, irrespectively of CD5-concurrent positivity. c In cases with splenomegaly, as it is usually positive in SMZL. d In cases positive for CD5. e When present, a differential diagnostic problem with LPL arises (cases of MZL with MYD88 mutation may represent rare exceptions).

Sursa: ESMO guidelines; E. Zucca 2020

Deși nu există criterii definitive, un diagnostic de evoluție către limfomul cu celule B mari ar trebui făcut atunci când există clar separate țesuturi de celule mari care cuprind > 20% din populația neoplazică.

Evoluția bolii și prognostic

LZM este o afecțiune incurabilă, iar ratele de supraviețuire la 5 ani (>90%) și la 10 ani (75% până la 80%) pentru LZM extraganglionar cu afectare gastrică, evidențiază un prognostic bun pentru acești pacienți. Rate de supraviețuire la 3 până la 6 ani de >86% pentru LZM splenic și >83% pentru LZM ganglionar au fost raportate în studiile clinice. Mai mult de 50% dintre pacienții cu LZM prezintă recidive în decurs de 10 ani.

Tratament

În Uniunea Europeană, în cazul LZM, atât pentru pacienții naivi la tratament cât și pentru pacienții cu recidivă/refractari nu există medicamente din clasa chimioterapiei sau imunoterapiei aprobate a căror indicație să menționeze în mod special LZM. Însă, există medicamentele aprobate în UE ca tratament pentru limfom non-Hodgkin (NHL) indolent, din care face parte bendamustina precum și mai multe chimioterapii a căror indicație se suprapune cel puțin parțial cu indicația aprobată pentru Zanubrutinib. În acest context, amintim că medicamentul bendamustină este aprobat pentru limfom non-Hodgkin (NHL) indolent recidivant sau refractar și prin urmare este autorizat inclusiv pentru LZM. Indicația autorizată național pentru Bendamustină Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este: „ca monoterapie în limfomul non-Hodgkin latent, la pacienții cu progresie a bolii în timpul sau în decurs de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă terapeutică care conține rituximab,,.

Tratamentul inițial variază în funcție de subtipul LZM, stadiul bolii și prezența simptomelor. Tratamentul poate include și medicamente antimicrobiene. LZM tratat asociază perioade lungi de remisie, totuși recidiva este frecventă, în special atunci când pacienții sunt încadrați în stadiu avansat.

Ghidurile recomandă tratamentul inițial cu rituximab (un anticorp monoclonal anti-CD20) în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie. Dacă recidiva LZM este simptomatică, tratamentele sistemice de linia a doua și ulterioare pot include rituximab cu un singur agent (deși nu este aprobat în mod specific în LZM) sau chimioimunoterapie (același regim sau un regim alternativ) pot fi repetate după o remisiune inițială lungă (≥ 24 luni). Cu toate acestea, imunochimioterapia este asociată cu o toxicitate semnificativă la acești pacienți, în special la pacienții vârstnici și cei cu comorbidități.

Printre regimurile utilizate pentru tratamentul LZM amintim:

- monoterapia cu rituximab (utilizat de obicei de primă linie);
- rituximab asociat cu ciclofosamidă, vincristină și prednisolon (R-CVP);
- rituximab asociat cu bendamustina (BR);
- rituximab asociat cu ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon (R-CHOP)
- rituximab asociat cu clorambucil (utilizat ca a doua linie pentru o anumită categorie de pacienți).

Alte opțiuni de tratament includ:

- transplantul de celule stem autologe de consolidare (ASCT) pentru LZM recidivat chimiosensibil;
- splenectomie pentru pacienții cu LZM splenic recidivat când monoterapia cu rituximab este inefficientă sau contraindicată;
- radioterapie pentru boala localizată, simptomatică recidivată;
- terapiile țintite în cadrul unui studiu clinic, care ar trebui să fie oferite celor cu boală cu recidivă multiplă care nu sunt potrivite pentru terapia standard.

Recomandările europene ESMO (Societatea Europeană de Oncologie Medicală) din 2020 pentru tratamentul LZM sunt prezentate în tabelul următor (tabelul nr. 6 din ghidul ESMO):

Table 6. Summary of recommendations

Staging and risk assessment

- Initial staging for all MZL subtypes should include history and physical examination, full blood and differential counts, biochemistry including renal and liver function tests, protein electrophoresis, LDH and B2M, serum and urine immunofixation, serology for HBV, HCV and HIV and cryoglobulins and cryocrit if HCV-positive
- IHC panel including at least CD20, CD10, CD5, CD23, cyclin D1 and IgD with diagnostic evaluation by an expert haematopathologist [IV, B]
- Clinical and biological prognosticators (HPLL, MALT-IPI) should be applied in clinical routine to estimate the clinical behaviour [III–IV, C]

Treatment

EMZL

- Helicobacter pylori* eradication therapy should be given to all patients with gastric MZL [II, A]
- ISRT is the preferred option for treatment of localised EMZL (moderate dose, which may vary according to the site) [II–IV, A–B]
- Anti-HCV therapy is recommended in patients with HCV-associated lymphoma [IV, B]
- Other treatments including ChT, immunotherapy or combination chemoimmunotherapy are indicated in patients with symptomatic disseminated disease, contraindications to RT, failure after antibiotics or after local therapy or clinical suspicion of histological transformation: R-chlorambucil [I, A], R-bendamustine [III, A], rituximab monotherapy [III, B], R-lenalidomide [III, C] and R-CHOP for (clinically suspected or biopsy-proven) histological transformation

SMZL

- Rituximab alone is the preferred initial therapy in patients with SMZL [III, A]
- Chemoimmunotherapy is indicated when rituximab alone is ineffective or in the presence of disseminated symptomatic disease and/or signs of high-grade transformation [III, B]
- Anti-HCV therapy should be considered in patients with HCV-associated lymphoma [IV, B]
- Splenectomy may be considered in selected cases, when rituximab is not indicated or ineffective [IV, B]

NMZL

- Treatment should follow the principles of therapy for follicular lymphoma [IV, B]
- Anti-HCV therapy should be considered in patients with HCV-associated lymphoma [IV, B]
- Chemoimmunotherapy is recommended in patients with NMZL (e.g. R-bendamustine, R-CHOP, R-CVP) [IV, B]

Response evaluation and follow-up

- Asymptomatic patients with disseminated MZL (SMZL and NMZL) being managed by watch-and-wait should be monitored by physical examination, imaging as clinically required, blood counts and biochemistry every 6 months
- Patients with EMZL at non-gastric sites can be re-evaluated with clinical examination, laboratory work-up and imaging/biopsy of residual lesions if indicated every 3 months for the first 2 years, and every 6 months thereafter

Gastric MZL

- Sequential evaluation of gastric biopsies remains an essential follow-up procedure for gastric MZL, particularly in patients with persistent *Helicobacter pylori* infection

SMZL

- Specific criteria for response assessment are recommended for SMZL and achievement of CR is defined by normal spleen size, normal blood counts, negative flow cytometry on blood and negative IHC on bone marrow biopsy

B2M, β_2 microglobulin; ChT, chemotherapy; CR, complete remission; EMZL, extranodal marginal zone B-cell lymphoma; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HPLL, prognostic model based on haemoglobin concentration, platelet count, LDH level and extrahilar lymphadenopathy; IgD, immunoglobulin D; IHC, immunohistochemistry; ISRT, involved-site radiotherapy; LDH, lactate dehydrogenase; MALT-IPI, mucosa-associated lymphoid tissue-International Prognostic Index; MZL, marginal zone B-cell lymphoma; NMZL, nodal splenic marginal zone B-cell lymphoma; R, rituximab; R-CHOP, rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone; R-CVP, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/prednisone; RT, radiotherapy; SMZL, splenic marginal zone B-cell lymphoma.

Sursa: ESMO, Zucca et al., 2020

Având în vedere aspectele menționate privind tratamentul LZM precizăm că există o nevoie medicală nesatisfăcută de terapii eficiente și sigure pentru a îmbunătăți rezultatele pe termen lung.

3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU ZANUBRUTINIBUM ÎN LIMFOMUL ZONEI MARGINALE

Principalele studii clinice care au stat la baza aprobării medicamentului Brukinsa ca terapie pentru limfomul zonei marginale au fost:

- 1) **Studiul BGB-3111-214:** „A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma,,.
- 2) **Studiul suportiv BGB-3111-AU-003:** „A Phase 1/2, Open-Label, Multiple-Dose, Dose-Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies,,.

Studiul BGB-3111-214 denumit și **studiul MAGNOLIA** care a evaluat eficacitatea zanubrutinibului, a fost un studiu de fază 2, desfășurat în regim deschis, multicentric, cu un singur grup de pacienți, la care au participat 68 de pacienți cu LZM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anti-CD20.

26 dintre pacienți (38,2%) prezentau LZM extraganglionar, 26 (38,2%) prezentau LZM ganglionar, 12 (17,6%) prezentau LZM splenic, iar la 4 (6%) pacienți subtipul nu era cunoscut.

Zanubrutinibul a fost administrat pe cale orală în doză de 160 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau atingerea unui nivel de toxicitate inacceptabilă.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 70 ani (interval: 37 până la 95), iar 53% erau bărbați.

Timpul median de la diagnosticul inițial era de 61,5 luni (interval: 2,0 până la 353,6).

Numărul median de tratamente anterioare a fost 2 (interval: 1 până la 6), 27,9% dintre pacienți efectuând 3 sau mai multe linii de terapie sistemică; la 98,5% (n=67) dintre pacienți li se administrase chimioterapie anterioară pe bază de rituximab, iar la 85,3% (n=58) dintre pacienți li se administrase tratament anterior cu medicamente alchilante; la 5,9% dintre pacienți (n=4) se efectuase transplant anterior cu celule stem.

63 dintre pacienți (92,6%) aveau un status de performanță ECOG la momentul inițial de 0 sau 1. Douăzeci și doi (32,4%) pacienți prezentau boală refractară la intrarea în studiu. Răspunsul tumoral a fost conform Clasificării Lugano 2014 pentru ambele studii, iar criteriul final primar de eficacitate a fost rata de răspuns general evaluată de o Comisie Independentă de Analiză (IRC).

Tabel nr. 2 Rezultatele de eficacitate la pacienții cu LZM
pe baza evaluării Comisiei Independente de Analiză (studiul MAGNOLIA)

	Studiul BGB-3111-214 (N=66)^a
RRG (95% ÎI)	68% (55,6, 79,1)
RC	26%
RP	42%
DR mediană în luni (ÎI 95%)	NE (25,0, NE)
Rata fără evenimente DR^b la 24 luni, % (ÎI 95%)	72,9 (54,4, 84,9)
Urmărirea mediană în studiu în luni (valoarea minimă, maximă)	28,04 (1,64, 32,89)

a Doi pacienți din studiul BGB-3111-214 erau neevaluabili în ceea ce privește eficacitatea din cauza confirmării la nivel central a transformării LZM în limfom cu celule B mari difuz. b Ratele fără eveniment au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier cu ÎI 95% estimate utilizând formula Greenwood. RRG: rata de răspuns general, RC: răspuns complet, RP: răspuns parțial, DR: durata răspunsului, ÎI: interval de încredere, NE: neestimabil

În studiul BGB-3111-214, timpul median până la răspuns a fost de 2,79 luni (interval: 1,7 până la 11,1 luni).

După un timp median de monitorizare în studiu de 28,04 luni (interval: 1,64 până la 32,89 luni), durata mediană a răspunsului (DR) evaluată de CIA nu a fost atinsă (ÎI 95% 25,0 luni până la NE) și sa estimat că un total de 72,9% (ÎI 95 54,4 până la 84,9) de subiecți cu răspuns nu au mai prezentat evenimente la 24 luni după răspunsul inițial.

Ratele de răspuns general observate au fost similare pentru trei subtipuri diferite de LZM (extraganglionar, ganglionar și splenic).

Analiza actualizată a studiului BGB-3111-214 a oferit date suplimentare semnificative de urmărire pentru evaluarea duratei răspunsului: durata mediană a timpului de urmărire a răspunsului a fost de 23,4 luni, comparativ cu 8,31 luni în analiza primară și mediana DOR nu a fost atinsă (72,9% la 24 de luni).

Întrucât demonstrarea eficacității se bazează pe rezultatele unui studiu mic cu un singur braț care a înrolat puțini pacienți (N=66) și care a avut inițial un timp median de urmărire foarte limitat, pentru confirmarea eficacității zanubrutinibului la pacienții cu LZM R/R, experții Agenției Europene a Medicamentului au solicitat DAPP să prezinte raportul final al studiului de eficacitate post-autorizare (PAES): „*Studiu BGB-3111-308: un studiu global, multicentric, de fază 3, deschis, randomizat, cu zanubrutinib plus rituximalimab în comparație cu pacienții cu rituximadob. limfom din zona marginală recidivat/refractor (NCT05100862)*„. Însă, detalii privind rezultatele acestui studiu nu sunt prezentate în raportul SETS.

Profilul de siguranță aferent monoterapiei cu zanubrutinib (rezultat în urma mai multor studii clinice efectuate)

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.

Evenimentele adverse determinate de monoterapia cu zanubrutinib și raportate 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%).

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la pacienții tratați cu BRUKINSA în monoterapie pentru tumori cu celule B sunt enumerate în tabelul următor, 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 3: Reacții adverse ale zanubrutinibului administrat în monoterapie
și raportate în studiile clinice la pacienții cu tumori cu celule B (n=1.550)**

Aparate, sisteme și organe MedDRA	Termeni MedDRA	Toate gradele*(%)	Grad 3 sau mai mare (%)
Infecții și infestări	Infecție a căilor respiratorii superioare [§]	Foarte frecvente (36)	2
	Pneumonie ^{§#}	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
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie [§]	Foarte frecvente (30)	21
	Neutropenie febrilă	Frecvente (2)	2
	Trombocitopenie [§]	Foarte frecvente (18)	6
	Anemie [§]	Foarte frecvente (16)	6
Tulburare a sistemului nervos	Amețeală [§]	Foarte frecvente (12)	<1
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială și flutter atrial	Frecvente (5)	2
Tulburări vasculare	Învinetire [§]	Foarte frecvente (32)	<1
	Contuzie	Foarte frecvente (20)	0
	Peteșii	Frecvente (7)	<1
	Purpură	Frecvente (5)	<1
	Echimoză	Frecvente (3)	<1
	Hemoragie/Hematom ^{§ #}	Foarte frecvente (30)	3
	Hematurie	Foarte frecvente (11)	<1
	Epistaxis	Frecvente (8)	<1
	Hemoragie gastrointestinală	Mai puțin frecvente (<1)	<1
	Hipertensiune arterială [§]	Foarte frecvente (17)	8
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Foarte frecvente (21)	2
	Constipație	Foarte frecvente (14)	<1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eruptie cutanată [§]	Foarte frecvente (25)	<1
	Prurit	Frecvente (8)	<1
	Dermatită exfoliativă generalizată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculoscheletică [§]	Foarte frecvente (27)	2
	Artralgie	Foarte frecvente (15)	<1
	Dureri de spate	Foarte frecvente (12)	<1
Tulburări generale și reacții la locul de administrare	Fatigabilitate [§]	Foarte frecvente (18)	1
	Fatigabilitate	Foarte frecvente (14)	1
	Astenie	Frecvente (4)	<1
	Edem periferic	Frecvente (9)	<1
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse [§]	Foarte frecvente (21)	<1
Tulburări metabolice și de nutriție	Sindrom de liză tumorală ^{§#}	Mai puțin frecvente (<1)	<1
Investigații diagnostice	Scădere a numărului absolut de neutrofile ^{†±}	Foarte frecvente (52)	22
	Scădere a numărului de trombocite ^{†±}	Foarte frecvente (39)	8
	Scădere a hemoglobinei ^{†±}	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.

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență, prin avizul favorabil rambursării, aprobat la data de 19 iulie 2023, a considerat că **beneficiul** terapeutic aferent medicamentului Zanubrutinibum cu DC Brukinsa 80 mg capsule, este **important** când este utilizat *în monoterapie pentru pacienți adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20*. Acordarea avizului favorabil rambursării s-a bazat pe rezultatele obținute în studiul Magnolia.

Comisia a estimat că tehnologia Brukinsa (Zanubrutinib) nu va produce un impact suplimentar asupra sănătății publice pe baza următoarelor aspecte:

- severitatea bolii și incidența acesteia (2.790 de cazuri noi de LZM pe an în Franța),
- nevoile medicale insuficient acoperite,
- absența unui răspuns suplimentar la nevoia identificată, asupra morbidității și mortalității, precum și asupra calității vieții,
- absența impactului suplimentar asupra managementului terapeutic.

În raportul HAS se menționează că în Franța nu există un comparator clinic relevant cu autorizație de introducere pe piață care să menționeze o indicație superpozabilă cu cea a tehnologiei Brukinsa (Zanubrutinib), pentru categoria de pacienți cu LZM care au primit cel puțin o terapie anterioară anti-CD20. În practica medicală curentă desfășurată în Franța, conform opiniilor experților consultați, se utilizează inhibitori ai tirozin kinazei Bruton, în special ibrutinib, sau scheme terapeutice cu Revlimid (lenalidomidă), pentru categoria de pacienți acoperită de indicația aprobată pentru tehnologia Brukinsa. Altă alternativă terapeutică pentru populația de pacienți definită în indicația Zanubrutinib este reprezentată de transplantul alogenic de celule stem hematopoietice, recomandată pentru pacienții considerați eligibili.

4.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 4 Septembrie 2024, **Zanubrutinib** este recomandat ca **opțiune pentru tratarea limfomului zonei marginale pentru pacienți adulți cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20**. Zanubrutinib este recomandat pentru administrare în regim rambursat doar cu

respectarea acordului comercial prestabilit. Nu a fost impusă nicio restricție de utilizare în ceea ce privește rambursarea, raportat la RCP Bruksa.

În Marea Britanie tratamentul standard pentru limfomul zonei marginale este reprezentat de rituximab cu sau fără chimioterapie, sau doar chimioterapie. Zanubrutinib nu a fost comparat direct într-un studiu clinic cu tratamentul standard. Însă o comparație indirectă a zanubrutinibului cu tratamentul standard sugerează că zanubrutinib prelungește perioada până la agravarea bolii.

4.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Conform avizului SMC 2684 din 8 Noiembrie 2024 pentru indicația terapeutică „monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20,, tehnologia Zanubrutinib (Bruksa®) **este acceptată pentru utilizare nerestricționată față de RCP, în cadrul NHS Scotland**. Monoterapia cu zanubrutinib a determinat obținerea unei rate a răspunsului global de 68% la pacienții cu LZM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20, conform rezultatelor studiilor clinice de fază II Magnolia și respectiv de 80% în studiul BGB-3111-AU-003.

Descrierea succintă a celor 2 studii sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 4 Scurtă prezentare a studiilor relevante pentru Zanubrutinib

Criteria	MAGNOLIA study. ^{2, 10}	AU-003 study. ^{2, 11}
Study Design	International, open-label, single-arm phase II study.	International, open-label, multiple-dose, multi-cohort phase I/II study. The relevant disease-specific cohort enrolled 20 patients with MZL in the single-arm, part 2 (dose expansion) of the study.
Eligible Patients	- Aged ≥ 18 years with an ECOG PS of 0 to 2. - Histologically confirmed MZL^a including splenic (SMZL), nodal (NMZL) and extranodal (EMZL) subtypes. - MZL that requires systemic therapy according to the investigator's assessment.^b - Received at least one prior line of therapy, including at least one anti-CD20-directed regimen.^c - Documented failure to achieve at least a PR or had progressive disease after the most recent systemic treatment. - Life expectancy of ≥ 6 months. - No prior treatment with a BTK inhibitor.	
Treatments	All patients received zanubrutinib 160 mg twice daily orally until disease progression, unacceptable toxicity, death, withdrawal of consent or study termination.	MZL patients received either zanubrutinib 320 mg once daily or 160 mg twice daily orally. Patients who received 320 mg once daily had the option to switch to 160 mg twice daily. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.
Primary outcome	ORR by IRC, defined as the proportion of patients achieving a best overall response of CR or PR as determined by IRC in accordance with the Lugano classification.	
Secondary outcomes	These included but were not limited to: ORR (investigator-assessed), PFS (IRC- and investigator-assessed) and OS.	
Statistical analysis	Both studies were single-arm and exploratory, therefore the results reported for all outcomes are descriptive only.	

^aWHO-defined MZL (AU-003)11, or measurable disease (≥ 1 nodal lesion of >1.5 cm in the longest diameter and/or ≥ 1 extranodal lesion of >1.0 cm) by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MAGNOLIA). ^bAccording to a pre-specified list of symptoms. ^cEither as monotherapy or chemoimmunotherapy.

Abbreviations: BTK = Bruton's tyrosine kinase; CR = complete response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMZL = extranodal marginal zone lymphoma; IRC = independent review committee; MZL = marginal zone lymphoma, NMZL = nodal marginal zone lymphoma; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SMZL = splenic marginal zone lymphoma.

Sursa: SMC raport

Rezultatele privind obiectivele primare și secundare aferente celor 2 studii clinice sunt prezentate succint în tabelul următor.

Tabel nr. 5 Rezultatele studiilor Magnolia și BGB-3111-AU-003

	MAGNOLIA study	AU-003 study
	Zanubrutinib 160 mg twice daily (n=66)^a	Zanubrutinib 160 mg twice daily (n=17) and 320 mg once daily (n=3)
Data cut-off (unless otherwise specified)	May 2022 ^{12, 13}	October 2020 ¹¹
Median follow-up	28.0 months	35.2 months
Primary outcome: Overall Response Rate as per IRC assessment		
Overall response rate, % (n)	68% (45)	80% (16)
CR, % (n)	26% (17)	20% (4)
PR, % (n)	42% (28)	60% (12)
Secondary outcome: PFS as per IRC assessment		
Median PFS follow-up	27.4 months	33.8 months
PFS events, n (%)	*	5 (25%)
Median PFS (95% CI), months	NR (27.6 to NR)	NR (20.3 to NR)
KM estimated PFS at 24 months	71%	72%
Secondary outcome: PFS as per investigator-assessment		
Median PFS follow-up	27.4 months	39.2 months (March 2021 data cut-off)
PFS events, n (%)	*	7 (35%)
Median PFS (95% CI)	*	*
KM estimated PFS at 24 months	58%	*
Secondary outcome: overall survival		
Median OS follow-up	28.7 months	39.2 months
Deaths, n (%)	12 (18%)	*
		(March 2021 data cut-off)
Median overall survival (95% CI), months	NR (NR to NR)	*
KM estimated overall survival at 24 months	86%	*

^a Two patients were excluded from the efficacy analysis set because central review determined their diagnosis as diffuse large B-cell lymphoma.

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; KM = Kaplan-Meier; NR = not reached; PFS = progression-free survival; PR = partial response.

Sursa: SMC raport

4.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Conform raportului A22-131, publicat la data de 13 martie 2023 pe site-ul institutului german IQWiG, s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al zanubrutinibului față de terapia validată drept comparator de către experții G-BA, pentru pacienții adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20.

Comparatorul propus de către G-BA pentru Brukinsa este reprezentat de o terapie individualizată, recomandată în funcție de terapia anterioară administrată, cursul bolii (inclusiv durata remisiunii de la terapia anterioară) și starea generală de sănătate a pacienților. Unele componente individuale ale regimurilor de tratament recomandate de ghidurile de tratament pentru limfom nu sunt aprobate pentru LZM: fludarabină, idelalisib, ibrutinib, lenalidomidă, obinutuzumab, rituximab.

În conformitate cu recomandările G-BA, următoarele terapii sunt considerate a fi comparator adecvat pentru terapia individualizată, în contextul studiilor clinice: bendamustina + rituximab/obinutuzumab; CHOP + rituximab; CVP + rituximab; FCM + rituximab; clorambucil ± rituximab; ciclofosfamidă ± rituximab; lenalidomidă + rituximab; monoterapia cu rituximab; idelalisib; ibrutinib.

Pentru pacienții care răspund la chimioterapie asociată cu rituximab sau la chimioterapie asociată cu obinutuzumab se recomandă terapie de întreținere cu rituximab sau obinutuzumab.

Conform recomandărilor G-BA, transplantul de celule stem autologe nu este indicat pentru categoria de pacienți acoperită de indicația aprobată centralizat pentru zanubrutinib, la momentul tratamentului cu zanubrutinib.

Evaluarea tehnologiei Brukinsa de către experții IQWiG s-a bazat pe rezultatele studiilor clinice **Magnolia** și **BGB-3111-AU-003**.

Referitor la studiul BGB-3111-AU-003, precizăm că acesta a fost un studiu multicentric, de fază ½, care nu a avut braț de control și care a evaluat tratamentul cu zanubrutinib la pacienții cu neoplazie cu celule B. Studiul a fost structurat în 2 părți. În partea 1 (faza de creștere a dozei), a fost determinată doza recomandată pentru faza 2. Partea 2 a studiului a evaluat eficacitatea și siguranța zanubrutinib la doza recomandată de fază-1 în diferite subtipuri histologice de neoplazie cu celule B, inclusiv la 20 de pacienți cu LZM. Toți pacienții analizați au primit cel puțin o terapie sistemică anterioară. Chimioterapia pe bază de rituximab a fost administrată anterior la 19 pacienți (95%). În raport se menționează că datele din cele 2 studii cu un singur braț, MAGNOLIA și BGB-3111-AU-003, sunt nepotrivite pentru evaluarea beneficiului suplimentar al zanubrutinib, deoarece nu permit o comparație cu terapiile validate de către G-BA ca reprezentând un comparator adecvat pentru Brukinsa. Deoarece nu au fost disponibile date adecvate pentru evaluarea beneficiului, nu există niciun indiciu al unui beneficiu suplimentar al zanubrutinibului în comparație cu terapia comparator. Prin urmare, un **beneficiu suplimentar nu a fost dovedit**.

4.2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Raportul G-BA datat 15 iunie 2023 emis pentru indicația terapeutică: „BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20”, și publicat pe site-ul oficial al G-BA menționează că **nu există niciun beneficiu suplimentar pentru tehnologia Brukinsa raportat la terapia comparator.**

Luând în considerare terapia anterioară administrată pacienților, evoluția bolii (inclusiv durata remisiunii de la terapia anterioară) și starea generală a pacienților, drept comparator au fost considerate, de către experții germani, următoarele medicamente sau regimuri terapeutice:

- Bendamustina
- CHOP (ciclofosamidă + doxorubicină + vincristină + prednison)
- CVP (ciclofosamidă + vincristină + prednison)
- FCM (fludarabină + ciclofosamidă + mitoxantronă) + rituximab (la pacienții rezistenți la CHOP)
- Clorambucil
- Ciclofosamidă.

5. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

DAPP pentru Brukinsa a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Zanubrutinibum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 12 state membre ale UE. Acestea sunt: Austria, Spania, Luxemburg, Franța, Italia, Grecia, Belgia, Bulgaria, Polonia, Germania, Republica Cehă, Cipru.

6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

– *aplicabil pentru situația în care DCI Zanubritinibum reprezintă singura alternativă de tratament în cazul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20 –*

6.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform unor date din literatura de specialitate, pacienții cu LZM au o perioadă lungă de supraviețuire, cu o supraviețuire mediană de peste 10 ani, iar pacienții tratați cu asocierea care include un anticorp monoclonal anti-CD20 pot atinge o rată globală privind eficacitatea de 81%.

20% dintre pacienții cu LZM prezintă recidivă sau prezintă progresia bolii în decurs de 2 ani, cu o supraviețuire mediană de aproximativ 3-5 ani.

Alte date din literatura de specialitate atestă că pacienții sunt în general diagnosticați cu limfom al zonei marginale la vârsta de aproximativ 75 de ani, iar episoadele de recădere pot să debuteze după 5 ani.

6.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Având în vedere rezultatele studiului clinic BGB-3111-214, SETS consideră că tehnologia Brukinsa încetinește evoluția bolii către stadiile avansate de severitate pe o durată mai mare de 3 luni.

6.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor prezentate pe site-ul OrphaNet afecțiunea limfom al zonei marginale este încadrată în categoria bolilor rare, având alocat codul ORPHA: 300912.

7. PUNCTAJ

Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

(Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, 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
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității 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	7
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0

2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, 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 către 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 tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, 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), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către 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 tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un 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
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
3.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în mai puțin de 3 state membre ale UE și Marea Britanie	0
4. Stadiul evolutiv	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	70 de puncte

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Zanubrutinibum cu indicația: „**monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20, întrunește criteriile de includere condiționată 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.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Zanubrutinibum** cu indicația:
„monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20,,

Referințe bibliografice:

1. RCP Brukinsa ([anx_161803_ro.pdf \(europa.eu\)](#))
2. EPAR Brukinsa ([Brukinsa, INN-zanubrutinib \(europa.eu\)](#))
3. Avis HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20231_BRUKINSA_LZM_PIC_EI_AvisDef_CT20231.pdf)
4. NICE GUIDANCE – <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1001/resources/zanubrutinib-for-treating-marginal-zone-lymphoma-after-anticd20based-treatment-pdf-2973528208256965>
5. SMC ADVICE (<https://scottishmedicines.org.uk/media/8809/zanubrutinib-brukinsa-final-nov-2024-for-website.pdf>)
6. Decizie G-BA 15 iunie 2023 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6048/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-896_BAnz.pdf
7. Decizie IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a22-131_zanubrutinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
8. Ghiduri ESMO [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)35465-1/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)35465-1/pdf)
9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-aliqopa_en.pdf

Raport finalizat in 23 aprilie 2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu