

Informativa farmaco: Brukinsa (zanubrutinib) - LLC
Data di redazione: 30/11/2023

Nome commerciale	BRUKINSA
Principio attivo	Zanubrutinib
Indicazione oggetto di valutazione	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC)
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Estensione delle indicazioni
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina 640/2023 GU n. 252 del 27/10/2023
Ditta produttrice	BeiGene Ireland Limited
ATC e descrizione	L01EL03 Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori – inibitori tirosin chinasi (BTKi)
Formulazione	capsule rigide
Dosaggio	80 mg
Posologia	320 mg/die, oppure 160 mg bid per os fino a progressione o ad inaccettabile tossicità <i>Visti RCP e Registri AIFA</i>
Meccanismo di azione	Zanubrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). La BTK è una molecola di segnalazione del recettore dell'antigene dei linfociti B e delle vie del recettore delle citochine. coinvolta nei meccanismi di proliferazione migrazione, chemiotassi e adesione. <i>Visto RCP</i>
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	Non valutato ai fini innovatività
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo ed ematologo (RNRL)
Nota AIFA	No
PT/PHT	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	80 mg, 120 cps - € 6.066,15
Ulteriori negoziati condizioni	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate

<p>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</p>	<p style="text-align: right;">Si</p> <p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età ≥18 anni • diagnosi confermata di LLC o LLC atipica; • possibile utilizzo: <ul style="list-style-type: none"> - in prima linea; - per LLC recidivata/refrattaria* • funzione midollare adeguata • ECOG PS 0-2 <p>I pazienti che hanno ricevuto in precedenza ibrutinib possono ricevere zanubrutinib solo se hanno interrotto ibrutinib per tossicità.</p> <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presenza di infezioni attive acute o croniche non controllate; • coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC); • presenza di Insufficienza cardiaca di grado III-IV sec NYHA; • Uso concomitante di farmaci induttori potenti o moderati di CYP3A; • uso concomitante di warfarin o altri antagonisti della vitamina K; <p>Altro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • durata richiesta farmaco: 30 giorni (=1 ciclo) • rivalutazione obbligatoria: ogni 3 cicli 																		
<p>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?</p>	<p style="text-align: center;">Si, per le seguenti indicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • macroglobulinemia di Waldenström (WM) Centri: I+II+III livello (DDR 166/2022) • linfoma della zona marginale (MZL) Centri in via di definizione (vedi istruttoria a parte) 																		
<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *</p>	<p style="text-align: center;">Si,</p> <table border="1" data-bbox="491 1171 1361 1417"> <thead> <tr> <th>Farmaco</th> <th>Centri</th> <th>DDR (n/anno)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acalabrutinib</td> <td>I + II livello</td> <td>12/2022</td> </tr> <tr> <td>Idelasib</td> <td>I + II livello</td> <td>65/2017, 286/2015</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>I + II livello</td> <td>65/2017, 3/2016, 122/2018</td> </tr> <tr> <td>Obinutuzumab</td> <td>I + II livello</td> <td>35 e 65/2017</td> </tr> <tr> <td>Venetoclax</td> <td>I livello II livello con Piano di cura</td> <td>126/2017, 10/2020</td> </tr> </tbody> </table>	Farmaco	Centri	DDR (n/anno)	Acalabrutinib	I + II livello	12/2022	Idelasib	I + II livello	65/2017, 286/2015	Ibrutinib	I + II livello	65/2017, 3/2016, 122/2018	Obinutuzumab	I + II livello	35 e 65/2017	Venetoclax	I livello II livello con Piano di cura	126/2017, 10/2020
Farmaco	Centri	DDR (n/anno)																	
Acalabrutinib	I + II livello	12/2022																	
Idelasib	I + II livello	65/2017, 286/2015																	
Ibrutinib	I + II livello	65/2017, 3/2016, 122/2018																	
Obinutuzumab	I + II livello	35 e 65/2017																	
Venetoclax	I livello II livello con Piano di cura	126/2017, 10/2020																	
<p>E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p>	<p style="text-align: center;">Si, la rete dei Centri prescrittori di farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.6.2017 e n. 20 del 17.02.2022)</p>																		
<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>La normativa regionale sulla Rete Centri prevede che:</p> <ul style="list-style-type: none"> -per linfomi e mielomi possano essere individuati Centri I, II e III livello (questi ultimi sempre e solo con Piano di cura; -per leucemie possono essere individuati solo Centri di I e II livello 																		
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione? (parere sulla necessità di aggiornamento)</p>	<p>Sono state prodotte diverse Raccomandazioni fino al 2021, che sono da considerare tutte superate.</p> <p>È stato pubblicato un Report di patologia con le previsioni di spesa delle ultime terapie rimborsate prima di zanubrutinib (DDR 66/2022). Place in therapy e costi da aggiornare con quanto inserito in questa istruttoria.</p>																		
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?</p>	<p style="text-align: center;">No</p>																		
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>LLC prima linea - studio BGB-3111-304 Dimostrata superiorità (PFS) vs R-benda in pazienti senza delezione 17p</p>																		

RCT in aperto di superiorità vs R-Benda

Erano previste 2 Coorti di pazienti:

- A: pazienti senza del17p, randomizzati a zanubrutinib vs R-Benda

- B: pazienti con del17p trattati con zanubrutinib

N=479

Endpoint primario: PFS vs R-Benda (Coorte A)

Treatment groups	Zanubrutinib Arm A	B+R Arm B
Number of subjects	n = 241	n=238
PFS (Month) ^d , median (95% CI)	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.42 (0.28, 0.63)	
1-sided p-value (Log- Rank) ^c	<.0001 (-4.349)	

LLC RR - studio BGB-3111-305

Dimostrata non-inferiorità/superiorità (ORR) vs ibrutinib in pazienti

N=415

Endpoint primario: ORR

Treatment group	Zanubrutinib	Ibrutinib
Number of subjects	n = 207	n = 208
Primary endpoint		
ORR by INV ^a , n (%)	162 (78.3)	130 (62.5)
(95% CI) ^d	(72.0, 83.7)	(55.5, 69.1)
Response ratio ^b (95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)	
	Noninferiority 1-sided p-value ^e = <.0001	
	Superiority 2-sided p-value ^e = 0.0006	

Sicurezza

Studio I linea (304): Zanubrutinib ha presentato frequenza più bassa di neutropenia e di eventi avversi gastrointestinali (in particolare nausea e vomito) rispetto a R-Benda. Frequenza più elevata di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi sono stati osservati con R-Benda vs zanubrutinib (B+R 13,7%; zanubrutinib 8,3%;) o modifica del trattamento (B+R 70,0%; zanubrutinib 47,9%;).

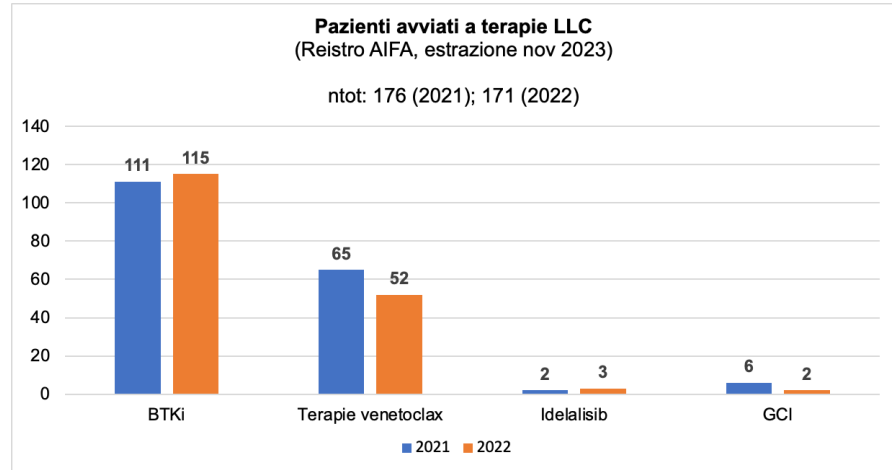
Studio I linea (305): Zanubrutinib è stato associato a minor frequenza di diarrea e fibrillazione/flutter atriale vs ibrutinib.

Complessivamente, il profilo degli eventi avversi di particolare interesse era simile nei 2 studi. Gli eventi avversi più frequenti con zanubrutinib sono stati: infezioni (65,7%), emorragia (48,1%) e neutropenia (27,5%). Neutropenia e ipertensione sono stati gli eventi avversi di grado ≥ 3 segnalati più comunemente (> 5% dei pazienti).

EPAR Zanubrutinib - Procedure No. EMEA/H/C/004978/III/0003

Principali comparatori	<p>BTKi (acalabrutinib, ibrutinib) Venetoclax+Obinutuzumab (VG) Chemioimmunoterapia (es. rituximab+bendamustina (benda-R), obinutuzumab+clorambucile (G-CL)) Idelalisib</p> <p>Vedere place in therapy (Allegato 1)</p>
Place in therapy <i>Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i>	<p>Analizzando il Registro AIFA, l'utilizzo di zanubrutinib è rimborsato sia in prima linea che in LLC RR, allineandosi di fatto ai BTKi già rimborsati (ibrutinib ed acalabrutinib).</p> <p>Il place in therapy è illustrato in Allegato 1.</p>

Considerando i dati da Registro AIFA sulle terapie per LLC, i BTKi sono le terapie maggiormente utilizzate, per un totale di circa 115 pazienti avviati nel 2022, mostrando un trend in aumento che, verosimilmente, è spiegato dall'allargamento d'uso a tutti i pazienti in prima linea, anche quelli fit di età < 65 anni (inizialmente tali pazienti erano esclusi).

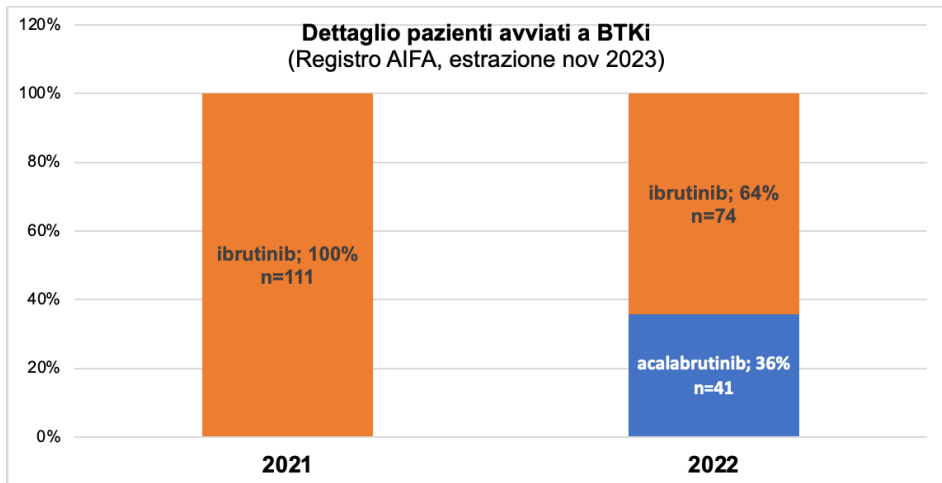


BTKi: inibitori tirosin-chiansi di Bruton; **GCL:** obinutuzumab+clorambucile

Stima dei pazienti in Regione Veneto

Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.

Tra i BTKi, si sta assistendo ad una spartizione graduale delle quote di trattamento tra ibrutinib e il più recente acalabrutinib.



Con l'ingresso di zanubrutinib, è atteso un nuovo graduale riarrangiamento delle quote di trattamento tra i 3 BTKi.

Considerando le attese di utilizzo e la velocità di accesso di acalabrutinib, il numero di pazienti avviati/anno a zanubrutinib potrebbero essere:

Pazienti incidenti/ anno

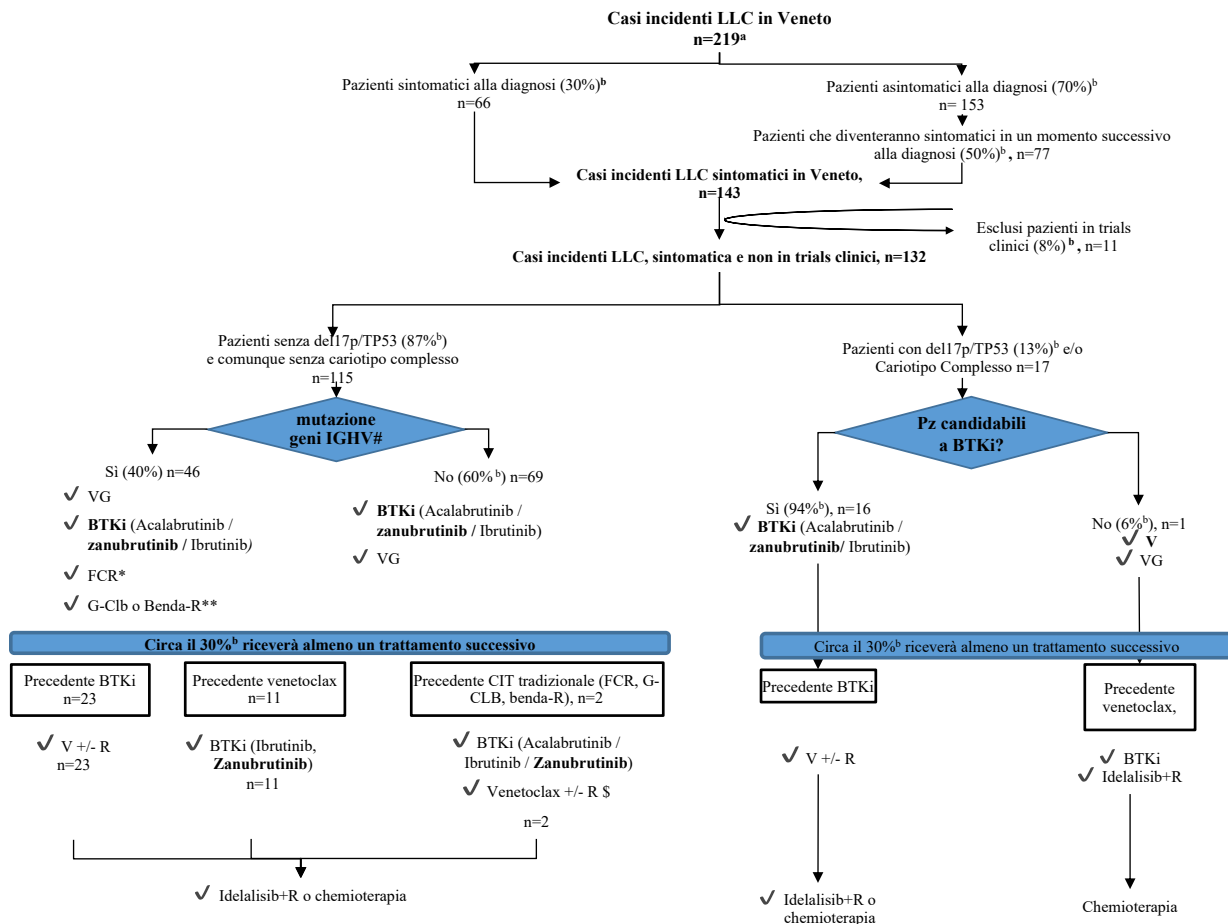
	Zanubrutinib	Acalabrutinib	Ibrutinib	Tot BTKi
2024	40	40	35	115
2025	50	50	15	115
2026	50	50	15	115

Indicazioni della CTRF

Visto il profilo di sicurezza dei BTKi, dovrebbero essere esclusi dal trattamento pazienti in trattamento con dicumarolici o in doppia anti-aggregazione.

La scelta della terapia per LLC (prima linea o RR) dovrebbe tenere conto delle caratteristiche e delle comorbidità del paziente e, a parità di indicazione, anche dei costi di terapia (**Allegato 1**).

Allegato 1. Place in therapy



a. Incidenza da Registro Tumori del Veneto (leucemia linfatica cronica/linfomi a piccoli linfociti) calcolata applicando il tasso di incidenza osservato in Veneto nel periodo 2016-2018 alla popolazione regionale Istat 2021;

b. Stima dei Clinici

IGHV: stato mutazionale dei geni codificanti la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline

* Sono candidabili a FCR solo pazienti selezionati FIT, età < 65 anni e stato mutato IGHV

**eventuali pazienti selezionati con stato mutato IGHV in età superiore a 65 anni

\$ nel paziente IGHV mutato favorire R-Venetoclax

Benda-R: bendamustina+rituximab; **BTKi:** inibitori chinasi di Bruton; **FCR:** fluorouracile+clorambucile+rituximab; **G-Ib:** obinutuzumab+clorambucile; **R:** rituximab; **V:** venetoclax; **VG:** venetoclax+obinutuzumab;

Tenuto conto delle più recenti linee guida NCCN, il place in therapy è così descritto:

Prima linea

Tra i BTKi, zanubrutinib e acalabrutinib sono superiori vs chemioimmunoterapia in termini di PFS. Ibrutinib è risultato superiore vs solo clorambucile. Tra le terapie a base di venetoclax, VG ha mostrato superiorità vs chemioimmunoterapia; venetoclax monoterapia è stata studiata in uno studio a singolo braccio.

La principale differenza tra BTKi e terapie a base di venetoclax è la durata: a progressione i primi, massimo 1-2 anni le seconde (vedi differenze costi in Allegato 2).

Prima linea - pazienti senza del17p/TP53

- con mutazioni IGHV: opzione di prima scelta è VG; seconda scelta i BTKi; solo in pazienti ritenuti non candidabili a tali opzioni, riceveranno le chemio-immunoterapie tradizionali, che non trovano impiego in altri setting;
- senza mutazioni IGHV: opzione di prima scelta sono i BTKi; seconda scelta VG.

Prima linea - pazienti con del17p/TP53: qualora possibile, saranno utilizzati i BTKi.

Seconda linea

Secondo Registro AIFA, pazienti già trattati in linee precedenti con un BTKi non possono ricevere un secondo BTKi. Fanno eccezione i pazienti che interrompono ibrutinib per tossicità inaccettabile, che, solo in tale caso, possono ricevere zanubrutinib o acalabrutinib come terapia successiva, a prescindere dalla linea di trattamento. Questo criterio è previsto nel Registro AIFA di zanubrutinib ed è stato introdotto in quello di acalabrutinib nel corso del 2023.

Zanubrutinib e acalabrutinib sono non-inferiori a ibrutinib in termini, rispettivamente, di risposta e PFS. Acalabrutinib in aggiunta ha dimostrato superiorità vs Idela-R o R-Benda.

Visto il profilo di tossicità cardiovascolare dei BTKi, dovrebbero essere esclusi dal trattamento pazienti in trattamento con dicumarolici o in doppia anti-aggregazione e pazienti fortemente cardiopatici (es. scompenso cardiaco).

Zanubrutinib e acalabrutinib, mostrano una migliore tollerabilità vs ibrutinib.

Pertanto, nella scelta della terapia, dovrebbero essere tenuti in considerazione le caratteristiche e le comorbidità dei pazienti e, a parità di indicazione, anche i costi di terapia (Allegato 2).

Sentiti Clinici referenti REV

