

Informativa farmaco: Brukinsa - MZL
Data di redazione: 30/11/2023

Nome commerciale	BRUKINSA										
Principio attivo	Zanubrutinib										
Indicazione valutazione oggetto di	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti-CD20										
Classificazione <i>(nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</i>	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 di Bruton										
Formulazione	capsule rigide, os										
Dosaggio	80 mg/120 cps										
Posologia	320 mg/die oppure 160 mg/bid, per os fino alla progressione della malattia o ad una 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 <i>(ai sensi della determina n. 1535/2017)</i>	<p>Valutato "Non innovativo"</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Valutazione innovatività AIFA</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Report: Versione 1 Versione 1.0_CTS maggio 2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bisogno terapeutico</td> <td>Moderato</td> </tr> <tr> <td>Valore terapeutico aggiunto</td> <td>Non valutabile</td> </tr> <tr> <td>Qualità delle prove</td> <td>Molto bassa</td> </tr> </tbody> </table> <p>https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi</p>	Valutazione innovatività AIFA		Report: Versione 1 Versione 1.0_CTS maggio 2023		Bisogno terapeutico	Moderato	Valore terapeutico aggiunto	Non valutabile	Qualità delle prove	Molto bassa
Valutazione innovatività AIFA											
Report: Versione 1 Versione 1.0_CTS maggio 2023											
Bisogno terapeutico	Moderato										
Valore terapeutico aggiunto	Non valutabile										
Qualità delle prove	Molto bassa										
Accesso al Fondo <i>(ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</i>	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 condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p style="text-align: center;">Si</p> <p>Criteri di eleggibilità;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età ≥18 anni • MZL, dopo almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti-CD20 • 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) alla recidiva • 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"> • richiesta farmaco: 30 giorni (=1 ciclo), • rivalutazione obbligatoria: ogni 3 cicli
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?	<p style="text-align: center;">Si,</p> <p>in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) Centri in via di individuazione (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 style="text-align: center;">Si</p> <p>Ibrutinib - L.648/96 Nessuna individuazione formale dei Centri</p>
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	<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>
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	<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.
Sono presenti Linee di indirizzo / Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione? (parere sulla necessità di aggiornamento)	No
Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?	No

<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Zanubrutinib è stato oggetto di uno studio a singolo braccio con endpoint primario di risposta, condotto in pazienti con MZL che hanno ricevuto una mediana di 2 precedenti terapie ed erano refrattari all'ultima terapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - follow-up mediano 27,4 mesi - ORR: 68,2% (% ORR a 24 mesi) - PFS a 24 mesi: 70,9% - PFS a 24 mesi: 85,9% <p>Principali eventi avversi di tutti i gradi (>14%): contusione, diarrea, costipazione, artalgia, piressia. Fibrillazione/flutter atriale sono stati eventi poco frequenti (<5%); Evento avverso di grado 3+ più frequente: neutropenia (8,8%).</p> <p><i>Blood Adv 2023 doi: 10.1182/bloodadvances.2023010668.</i></p> <p><i>Valutazione Report AIFA Valutazione innovatività Versione 1.0_CTS maggio 2023:</i> I dati relativi all'ORR, seppur indicativi di una buona risposta al trattamento, vengono considerati poco informativi per quanto riguarda il setting di interesse (patologia linfoproliferativa indolente); inoltre, le analisi di sottogruppo dimostrerebbero una maggiore efficacia di Zanubrutinib in un setting di pazienti con minor burden di malattia, con minor linee di trattamento in anamnesi e con segni di malattia non clinicamente aggressiva. Per quanto riguarda i risultati degli endpoint secondari vengono considerati immaturi visto il follow up scarso che risulta essere poco informativo rispetto all'andamento della patologia. Infine., la mancanza di un controllo rispetto ad alternative terapeutiche non permette di definire il valore terapeutico aggiunto con correttezza, potendolo solo estrapolare indirettamente con confronti non sempre di facile esecuzione. Pertanto, alla luce di quanto esposto sopra, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato non valutabile. https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi</p>
<p>Principali comparatori</p>	<p>Ibrutinib L.648/96</p>
<p>Place in therapy Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>Il trattamento di MZL è effettuato in pazienti sintomatici. In tutti gli altri casi potrebbe essere sufficiente un approccio <i>watch and wait</i>. In alcuni casi (ad es. i MALTomi) è effettuata sola terapia antibiotica.</p> <p>Altra opzione di cura prevista storicamente dalle linee guida è la ripetizione del regime chemioimmunoterapico di prima linea in caso di recidiva tardiva (>12mesi); per le recidive precoci, invece, le opzioni tradizionali non hanno efficacia soddisfacente. Per le recidive più aggressive, in pazienti giovani e privi di comorbidità è possibile considerare il trapianto.</p> <p>Zanubrutinib è un BTKi come ibrutinib, che in Italia è già utilizzato da anni per MZL RR in L. 648/96.</p> <p>I 2 BTKi sono stati oggetto di 2 studi distinti, ciascuno a singolo braccio e con endpoint primario di risposta, condotti in pazienti trattati in precedenza con una mediana di 2 terapie e refrattari all'ultima terapia.</p> <p>Visto il profilo di tossicità cardiovascolare dei BTKi, dovrebbero essere esclusi dal trattamento pazienti in trattamento con dicumarolici o in doppia antiaggregazione e pazienti fortemente cardiopatici (es. scompenso cardiaco).</p> <p>Il place in therapy atteso è il seguente: 1^a linea: monoterapia con rituximab o R-benda 2^a linea: BTKi (zanubrutinib o ibrutinib L. 648/96) 3^a linea: non c'è uno standard (R-CHOP, radioterapia, ecc)</p> <p>Le evidenze a disposizione non consentono di stabilire differenze tra i 2 BTKi e la scelta della terapia dovrebbe tenere in considerazione le caratteristiche dei pazienti e i costi.</p> <p><i>Visti:</i> <i>Report valutazione innovatività AIFA Versione 1.0_CTS maggio 2023</i> <i>Linee guida ESMO 2020 (https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010)</i> <i>Sentiti Clinici riferimento REV</i></p>

<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>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.</i></p>	<p>Per la stima dei pazienti eleggibili/anno è stato impostato il seguente modello epidemiologico:</p> <ul style="list-style-type: none">- nuovi casi anno MZL: 43 (Registro Tumori Veneto)- pz con MZL trattati in I linea (70%): 30- pz trattati in I linea che sviluppano malattia recidivata/refrattaria: (30%): 9 <p>Secondo il modello epidemiologico, si stima che i pazienti eleggibili alla nuova terapia saranno circa 9-10/anno</p> <p>Essendo già in uso ibrutinib in L.648, è atteso uno shift di pazienti tra i 2 farmaci.</p> <p><i>Sentiti Clinici riferimento REV</i></p>
<p>Indicazioni della CTRF</p>	
<p>Visto il profilo di sicurezza dei BTKi, dovrebbero essere esclusi dal trattamento pazienti in trattamento con dicumarolici o in doppia anti-aggregazione e pazienti fortemente cardiopatici (es. scompenso cardiaco). Le evidenze a disposizione non consentono di stabilire differenze tra i 2 BTKi e la scelta della terapia dovrebbe tenere in considerazione le caratteristiche/comorbidità dei pazienti e i costi.</p>	