

**HODNOTIACA SPRÁVA – ODBORNÉ STANOVISKO (NA ÚČELY KATEGORIZÁCIE  
LIEKOV) K NÁVRHU ČÍSLO (22673, 22614, 22613)**

*IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety*

*IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety*

*IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety*

**Dátum vypracovania: 6.4.2022**

*K dátam a údajom, ktoré boli zaslané v režime obchodného tajomstva a sú dôverné sa hodnotiteľ nebude v hodnotiacej správe podrobne vyjadrovať.*

## Obsah

<b>SÚVISIACE PREDPISY</b> .....	3
<b>1. Žiadateľ a osoba oprávnená konať za žiadateľa</b> .....	4
<b>2. Údaje o žiadosti</b> .....	4
<b>3. Hodnotenie klinického prínosu</b> .....	5
<b>3.1 Charakteristika lieku</b> .....	5
<b>3.2 Indikácie a indikačné obmedzenia a cieľová populácia liečby</b> .....	5
<b>3.3 Epidemiologické údaje</b> .....	6
<b>3.4 Postavenie lieku v klinickej praxi</b> .....	7
3.4.1 Charakteristika ochorenia .....	7
3.4.2 Postavenie lieku v liečbe .....	7
3.4.3 Relevantný komparátor.....	9
3.4.4 Súhrn .....	10
<b>3.5 Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku</b> .....	10
3.5.1 Ibrutinib u doteraz neliečenej CLL.....	10
3.5.2 Ibrutinib u R/R CLL.....	10
3.5.3 Ibrutinib u R/R MCL.....	11
3.5.4. Ibrutinib u WM .....	11
<b>4. Hodnotenie farmako-ekonomického rozboru</b> .....	11
<b>5. Hodnotenie vplyvu dopadu na rozpočet VZP</b> .....	12
<b>6. Výsledky hodnotenia</b> .....	12
<b>7. Podmienky úhrady</b> .....	13
<b>7.1 Indikačné obmedzenie</b> .....	13
<b>7.2 Preskripčné obmedzenie</b> .....	13
<b>8. Záverečné hodnotenie</b> .....	14
<b>REFERENCIE</b> .....	15

## **SÚVISIACE PREDPISY**

Zákon č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov

Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku

Vyhláška MZ SR č. 93/2018 Z. z. o kritériách na stanovenie významnosti vplyvu lieku na prostriedky verejného zdravotného poistenia, o hodnotiacich kritériách pre výpočet koeficientu prahovej hodnoty a o podrobnostiach výpočtu koeficientu prahovej hodnoty

**1. Žiadateľ a osoba oprávnená konať za žiadateľa**

Žiadateľ: Janssen-Cilag International N.V, Turnhoutseweg 30, Beerse, B-2340, Belgicko

Osoba oprávnená konať za žiadateľa: PharmDr. Anna Šuvadová

**2. Údaje o žiadosti**

Základné údaje o lieku	
<b>ID žiadosti:</b>	22673, 22614, 22613
<b>Názov lieku:</b>	IMBRUVICA 280 mg/420 mg/560 mg filmom obalené tablety
<b>Lieková forma:</b>	tbl flm
<b>Liečivo/-á:</b>	ibrutinib
<b>Cesta podania:</b>	perorálne použite
<b>Sila a veľkosť balenia/-í:</b>	30x1x280 mg/420 mg/560 mg
<b>ATC kód liečiva:</b>	H01CC54

Štandardná dávka liečiva (280 mg)	
<b>Veľkosť dennej definovanej dávky (ďalej len „DDD“) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:</b>	420 mg
<b>Návrh veľkosti ŠDL:</b>	420 mg
<b>Počet ŠDL v jednom balení lieku:</b>	20
<b>Návrh žiadateľa maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva (ÚZP za ŠDL) v eurách:</b>	197,119 €

Štandardná dávka liečiva (420 mg)	
<b>Veľkosť dennej definovanej dávky (ďalej len „DDD“) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:</b>	420 mg
<b>Návrh veľkosti ŠDL:</b>	420 mg
<b>Počet ŠDL v jednom balení lieku:</b>	30
<b>Návrh žiadateľa maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva (ÚZP za ŠDL) v eurách:</b>	196, 946 €

Štandardná dávka liečiva (560 mg)	
<b>Veľkosť dennej definovanej dávky (ďalej len „DDD“) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:</b>	420 mg

<b>Návrh veľkosti ŠDL:</b>	420 mg
<b>Počet ŠDL v jednom balení lieku:</b>	40
<b>Návrh žiadateľa maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva (ÚZP za ŠDL) v eurách:</b>	198,00 €

### 3. Hodnotenie klinického prínosu

#### 3.1 Charakteristika lieku

Hodnotený liek obsahuje ibrutinib, ktorý pôsobí proti rakovinovým B-lymfocytom. Je to silný malomolekulárny inhibítor Brutonovej tyrozín kinázy (BTK). BTK podporuje prežitie B lymfocytov a ich migráciu do orgánov, kde sa tieto bunky normálne delia. Blokováním BTK ibrutinib znižuje prežitie a migráciu B-lymfocytov, čím oddaľuje progresiu rakoviny. BTK je dôležitou signálnou molekulou dráh B-bunkového antigénového receptora (BCR) a cytokínového receptora. Dráha BCR sa podieľa na patogenéze niektorých B-bunkových malignít, vrátane MCL, difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL), folikulárneho lymfómu a CLL. Predklinické štúdie preukázali, že ibrutinib účinne inhibuje proliferáciu a prežívanie malígnych B-buniek *in vivo*, ako aj migráciu buniek a adhéziu substrátu *in vitro*<sup>1, 2</sup>.

#### 3.2 Indikácie a indikačné obmedzenia a cieľová populácia liečby

Podľa platnej verzie SPC<sup>1</sup> je IMBRUVICA indikovaná v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), v monoterapii alebo v kombinácii s rituximumabom alebo obinutuzumabom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), v monoterapii alebo v kombinácii s bendamustínom a rituximumabom (BR) na liečbu dospelých pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, v monoterapii u dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu, v kombinácii s rituximabom na liečbu dospelých pacientov s WM.

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere predkladá návrh na hradenú liečbu u dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), v monoterapii s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), v monoterapii s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), v monoterapii s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu. Uvedené indikácie sú platné pre 280 a 420 mg a spolu s ďalšími detailami sú uvedené podrobne vo farmako-ekonomickom rozbere žiadateľa.

Pre silu 560mg navrhuje žiadateľ indikačné obmedzenie hradenej liečby u dospelých pacientov v monoterapii s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL).

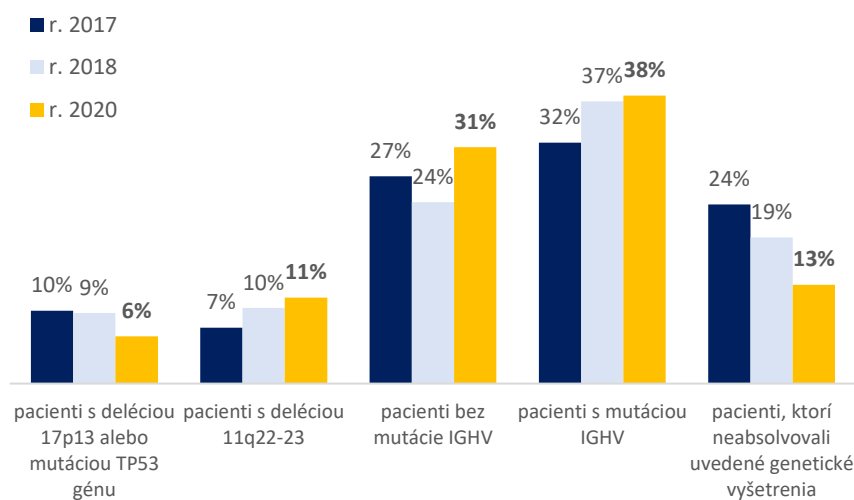
Hodnotiteľ súhlasí s navrhovaným indikačným aj preskripčným obmedzením.

### 3.3 Epidemiologické údaje

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je zriedkavé ochorenie. Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere uvádza, že liek IMBRUVICA mal status „orphan“ lieku pre indikáciu CLL. V čase podávania žiadosti mal liek IMBRUVICA „orphan“ status, avšak v čase finálneho hodnotenia už bol tento status stiahnutý držiteľom rozhodnutia o registrácii<sup>4</sup>.

Uvedená incidencia ochorenia v Európe sa pohybuje okolo 4,88/100 000 obyvateľov za rok. Prevalencia lymfocytových leukémií má stúpajúcu tendenciu. Žiadateľ prezentoval výsledky zistení z klinickej praxe na Slovensku k 30. júnu 2021 kde uvádza, že bolo dispenzarizovaných 1 199 dospelých pacientov s diagnózou CLL, vrátane 176 novodiagnostikovaných pacientov v roku 2020. U pacientov s CLL je dôležité aj vyšetrenie genetického pozadia, keďže najsilnejšími negatívnymi prediktormi sú delécia (17p13)/mutácia TP53 génu a nemutovaný stav variabilnej časti ťažkých reťazcov Ig génu (IGHV)<sup>3</sup>. V súčasnosti klesá počet pacientov, bez vykonaného genetického vyšetrenia.

*Z farmako-ekonomického rozboru žiadateľa: Obrázok 1 Percentuálne zastúpenie novodiagnostikovaných pacientov s CLL v SR podľa genetických mutácií a cytogenetických aberácií, resp. podľa toho, či absolvovali alebo neabsolvovali genetické vyšetrenie v r. 2017 (n=135), 2018 (n=150) a 2020 (n=176)*



Lymfóm z plášťových buniek (MCL) je zriedkavé ochorenie. Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere uvádza, že liek IMBRUVICA mal status „orphan“ lieku pre indikáciu

MCL. V čase podávania žiadosti mal liek IMBRUVICA „orphan“ status ale v čase finálneho hodnotenia už bol tento status stiahnutý držiteľom rozhodnutia o registrácii<sup>4</sup>.

Podľa dostupných informácií je incidencia ochorenia približne 0,4-0,5 na 100 000 osôb/rok a je podobná v Európe a USA. Ročný výskyt tohto ochorenia sa v posledných desaťročiach zvýšil na 1–2/100 000<sup>3</sup>. Z odhadovaných údajov uverejnených NCZI (NOR) sa odhaduje, že v najbližších 10 rokoch incidencia ochorenia na Slovensku porastie najmä u mužov a v roku 2030 by mala dosiahnuť 511 nových prípadov difúzných non-Hodgkinových lymfómov, z toho 219 žien a 292 nových prípadov u mužov<sup>3</sup>. Vo svojom farmako-ekonomickom rozbere žiadateľ uvádza, že v klinickej praxi bolo na Slovensku ku koncu roka 2018 liečených 45 pacientov s relaps/refraktérnou MCL<sup>3</sup>.

Waldenströmová makroglobulinémia (WM) je zriedkavé ochorenie, ktorého histopatologický základ predstavuje lymfoplazmocytový lymfóm infiltrujúci kostnú dreň, ktorý produkuje M-IgM (monoklonového imunoglobulínu IgM). Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere uvádza, že liek IMBRUVICA mal status „orphan“ lieku pre indikáciu WM. V čase podávania žiadosti mal liek IMBRUVICA „orphan“ status ale v čase finálneho hodnotenia už bol tento status stiahnutý držiteľom rozhodnutia o registrácii<sup>4</sup>.

V Európe sa incidencia u mužov pohybuje na úrovni 7,3 prípadov na 1 milión obyvateľov a u žien 4,2 prípadov na 1 milión obyvateľov. Presná incidencia na Slovensku nie je známa. Incidencia v širšej skupine C88 (zhubná imunoproliferatívna choroba) bola v roku 2012 na úrovni 46 nových pacientov. Z odhadovaných údajov uverejnených NCZI (NOR) sa odhaduje, že v roku 2030 by mala incidencia dosiahnuť 34 nových prípadov. Odhadovaná incidencia sa vzťahuje na celú skupinu C88<sup>3</sup>.

### **3.4 Postavenie lieku v klinickej praxi**

#### **3.4.1 Charakteristika ochorenia**

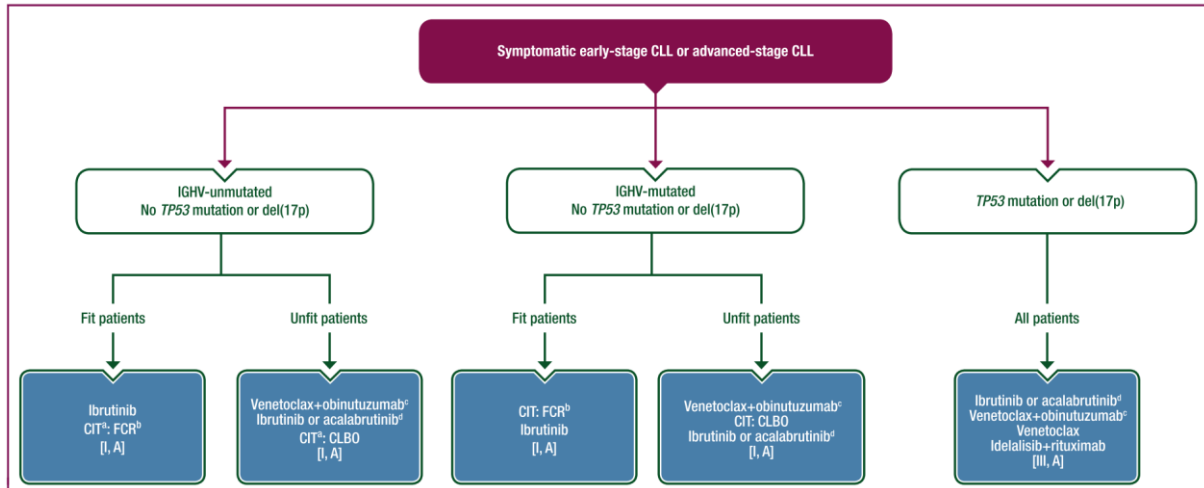
Hodnotený liek je indikovaný na liečbu troch zriedkavých hematologických malignít, chronickú lymfocytovú leukémiu (CLL), lymfóm z plášťových buniek (MCL) a Waldenströmovu makroglobulinémiu (WM). Medián veku je pri CLL a MCL 65 rokov, pri WM sa pohybuje medzi 63-75 rokov<sup>3</sup>. Pri týchto hematologických malignitách sa pristupuje k pacientovi individuálne a u pacientov s bezpríznakovým priebehom sa aplikuje princíp „watch and wait“. Prognóza pacientov je variabilná a závisí od mnohých faktorov, vrátane rôznych komorbidít a genetického pozadia ochorenia<sup>3</sup>.

#### **3.4.2 Postavenie lieku v liečbe**

Pre liečbu 1. línie u pacientov s CLL sú podľa ESMO<sup>5</sup> odporúčané viaceré stratégie; odporúča sa kontinuálna liečba ibrutinibom do progresie alebo časovo obmedzená chemoterapia v kombinácii s CD20 protilátkami. Pre liečbu 1. línie CLL je Európskou liekovou agentúrou

(EMA) schválená aj kombinácia venetoklax a obinutuzumab, akalabrutinib a idelalisib v kombinácii s rituximabom. Rozhodnutie o liečbe má zahŕňať aj hodnotenie genetického pozadia (IGHV a TP53 status) ako aj ďalšie individuálne faktory ako sú sprievodná liečba, komorbidity, preferencie a adherencia k liečbe.

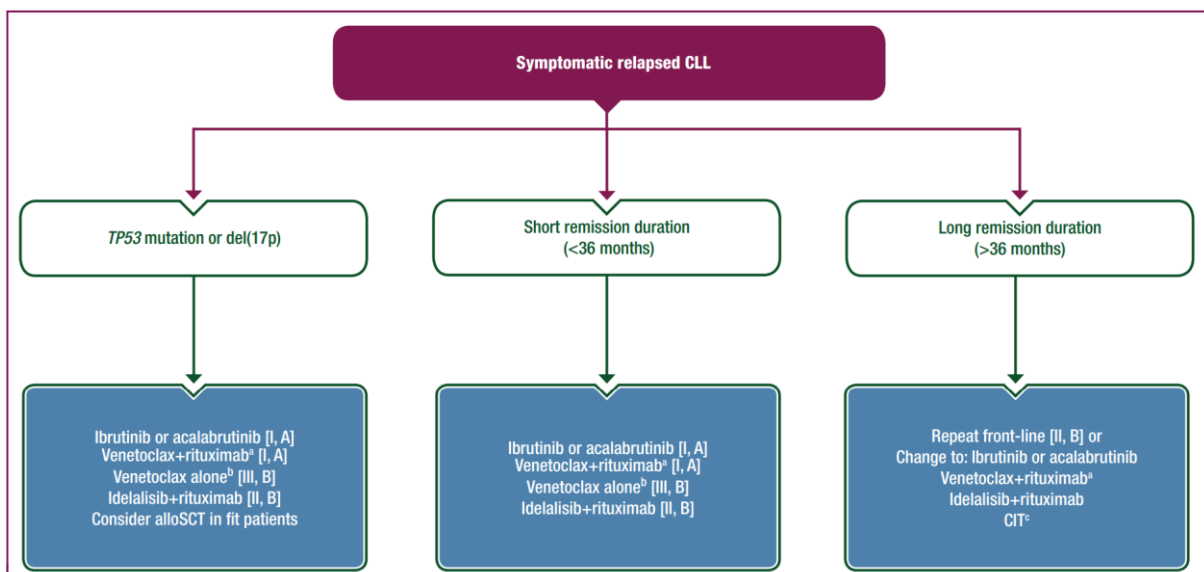
Liečba 1. línie CLL podľa odporúčaní ESMO<sup>5</sup>



V prípade symptomatického relapsu do 3 rokov po terapii fixnej dĺžky alebo pri neodpovedaní na liečbu sa odporúča zmeniť liečebný režim. Podľa odporúčaní ESMO<sup>5</sup> by mala zväžiť jedna z nasledovných terapií (alternatívne scénare liečby uvedené v odporúčaní ESMO nie sú ďalej uvádzané):

- Venetoklax plus rituximab ďalších 24 mesiacov
- Ibrutinib alebo akalabrutinib (alebo iný BTK) ako kontinuálna liečba

Následná liečba CLL podľa odporúčaní ESMO<sup>5</sup>





V prípade relaps/refraktérnej MCL je podľa odporúčaní ESMO<sup>6</sup> odporúčaný ibrutinib. V prípade známych kontraindikácii liečby ibrutinibom sa odporúča lenalidomid (v kombinácii s rituximabom). Ako efektívny sa preukázal aj temsirolimus a bortezomib, ak je to možné v kombinácii s chemoterapiou.

Podľa odporúčaní ESMO<sup>7</sup> sú liečebné možnosti WM v prvej línii ibrutinib alebo rituximab v monoterapii, rituximab/cyklofosfamid/dexametazón, chlorambucil, fludarabín, bortezomib, bortezomib/rituximab/dexametazón, bendamustín/rituximab a bortezomib/rituximab. Výber liečby sa má realizovať s ohľadom na vek pacienta, jeho aktuálny zdravotný stav (“fit” vs “unfit”, komorbidity, atď) a povahu klinických prejavov choroby. Primárnymi liečebnými možnosťami sú kombinované režimy rituximabu s alkylačnými látkami (bendamustín alebo cyklofosfamid) alebo s bortezomibom. Podľa ESMO<sup>7</sup> odporúčaní je ibrutinib v monoterapii odporúčanou iniciálnou liečbou u všetkých pacientov s WM bez ohľadu na stav pacienta a povahu klinických prejavov ochorenia (pre fit aj unfit pacientov, bez ohľadu na rozsah nádorového postihnutia).

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere podrobne popísal súčasné možnosti liečby, ako aj nenaplnenú medicínsku potrebu u pacientov s CLL, vrátane R/R CLL, R/R MCL a WM. Výsledky klinických štúdií ako aj odporúčania ESMO uvádzajú ibrutinib ako jeden z liekov v liečbe 1. línie CLL ako aj v liečbe R/R CLL a R/R MCL a aj pri WM<sup>3, 5, 6, 7</sup>.

### 3.4.3 Relevantný komparátor

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere použil ako komparátor nasledovné možnosti terapie:

#### *CLL 1. línia*

- a) BR (bendamustín + rituximab)
- b) FCR (fludarabín + cyklofosfamid + rituximab)
- c) FCR lite
- d) Obinutuzumab + Chlorambucil

#### *R/R CLL*

- a) Aktuálne hradená kategorizovaná liečba ibrutinib 140 mg

#### *R/R MCL*

- a) BR (bendamustín + rituximab)
- b) R-BAC (bendamustín + rituximab + cytarabín)

#### *WM*

- a) Rituximab
- b) BR (bendamustín + rituximab)

Žiadateľ predložil náklady na vyššie spomenuté intervencie, ktoré si zvolil ako komparátorov. Náklady pre hodnotený liek Ibruvica boli poskytnuté hodnotiteľovi v režime „utajené“. Hodnotiteľ sa stotožnil s výberom komparátorov a nemá voči výberu námietky.

#### 3.4.4 Súhrn

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere podrobne popísal nenaplnenú medicínsku potrebu pri liečbe CLL, MLC a WM ako aj medzinárodné usmernenia pri liečbe týchto ochorení.

Liečba v prvej línii CLL predstavuje vysokú nenaplnenú medicínsku potrebu. Aktuálne je liečba R/R CLL v súčasnosti hradená u zúženej podskupiny pacientov so stanoveným „IO“. Napriek tomu, že držiteľ rozhodnutia o registrácii stiahol svoj „orphan designation status“ pre liek IMBRUVICA, diagnózy MCL a WM patria podľa slovenských zákonov medzi orphan diagnózy.

### 3.5 Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku

Žiadateľ popísal pomerne podrobne realizované klinické štúdie u pacientov s CLL, MCL a WM. Pre všetky diagnózy bol realizovaný rozsiahly klinický výskum aby sa dokázala bezpečnosť a účinnosť liečby ibrutinibom.

#### 3.5.1 Ibrutinib u doteraz neliečenej CLL

Klinický prínos ibrutinibu u doteraz neliečených pacientov s CLL bol preukázaný vo viacerých klinických štúdiách fázy III. V registračnej štúdii RESONATE-2 bol ako kontrolné rameno použitý chlorambucil, v štúdii ILLUMINATE bola použitá kombinácia ibrutinib + obinutuzumab a v druhom ramene chlorambucil + obinutuzumab a v tretej štúdii fázy III bola porovnávaná liečba ibrutinib + rituximab a kombinácia bendamustín + rizuximab. Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere uviedol aj ďalšie prebiehajúce klinické štúdie.

Ukončené klinické štúdie preukázali signifikantný prínos liečby ibrutinibom u všetkých rizikových skupín pacientov s CLL. Ibrutinib preukázateľne predĺžil celkové prežívanie aj stav do progresie ochorenia.

#### 3.5.2 Ibrutinib u R/R CLL

U pacientov s R/R CLL sa realizovali tri klinické štúdie fázy III (RESONATE, HELIOS a CLL-3002). Účinnosť a bezpečnosť bola dokázaná v 8-ročných sledovaniach v klinických skúšaníach. U pacientov s R/R CLL bolo pozorované významné zlepšenie prežívania PFS a OS.

### 3.5.3 Ibrutinib u R/R MCL

U pacientov s R/R MCL boli vo farmako-ekonomickom rozbere zosumarizované dve klinické štúdie fázy II a jedna klinická štúdia fázy III. V štúdiu fázy III bola liečba ibrutinibom alebo temsirolimom iniciovaná u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu na báze rituximabu. Žiadateľ prezentoval aj výsledky z reálnej klinickej praxe, ktoré boli konzistentné s pozorovaniami z klinických štúdií, kde bolo pozorované signifikatne dlhšie prežívanie do progresie a aj vyššia miera dosiahnutých dlhodobých odpovedí u pacientov liečených ibrutinibom.

### 3.5.4. Ibrutinib u WM

U pacientov s WM (novodiagnostikovaných aj s R/R) boli vo farmako-ekonomickom rozbere zosumarizované dve klinické štúdie fázy II a jedna klinická štúdia fázy III. Aj u týchto pacientov bola dokázaná klinická účinnosť a bezpečnosť.

Žiadateľ prezentoval priaznivé výsledky klinických štúdií a nenaplnenú klinickú potrebu u pacientov s CLL, MCL a WM. Postavenie v klinickej praxi bolo jednoznačne preukázané.

## 4. Hodnotenie farmako-ekonomického rozboru

Žiadateľ pre doteraz neliečenú CLL predložil farmako-ekonomickú analýzu ako analýzu užitočnosti nákladov hodnoteného lieku.

Pre R/R CLL predložil žiadateľ farmako-ekonomickú analýzu ako analýzu minimalizácie nákladov, nakoľko pridanie troch nových indikácií ovplyvní už hrazenú indikovanú liečbu R/R CLL.

Pre R/R MCL a WM predložil žiadateľ farmako-ekonomickú analýzu ako analýzu užitočnosti nákladov hodnoteného lieku. Nakoľko tieto indikácie spĺňajú slovenské podmienky pre lieky pre zriedkavé ochorenia (1:50 000), predložené farmako-ekonomické rozboru sú predložené len informatívne.

Podania sú rozsiahle s množstvom vstupných údajov, ktoré môžu viesť k metodologickým neistotám pri výpočte nákladovej efektívnosti. Celkovo však považujeme prístup za vyvážený a zvolený prístup za odôvodnený.

Detaily farmako-ekonomických analýz, ako aj modely boli predložené vo forme „dôverné“, preto sa nimi táto hodnotiaci správa nebude zaoberať do detailov, aj keď boli Ministerstvom zdravotníctva preskúmané a hodnotené.

Analýza je realizovaná pri dôverných cenách na základe dohôd s poisťovňami. V rámci dohôd sú navyše realizované dodatočné mechanizmy kontroly celkových výdavkov.

Z výsledkov analýzy je možné usúdiť, že v prvej línii liečby CLL je prínos aj dĺžka terapie najvyššia. Stanovená úhrada výšky terapie pre prvú líniu liečby CLL je primeraná a spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

V liečbe relaps-refraktérnej CLL sa indikačné obmedzenie nemení. Model nákladovej minimalizácie je pre túto diagnózu vhodný a úspory z nižšej úhrady pre túto indikáciu sú reálne.

MCL a Waldenstrom sú podľa zákona č. 363/2011 zriedkavé ochorenia, pričom väčšina pacientov sa v súčasnosti už lieči. Predloženú informatívnu farmako-ekonomickú analýzu považujeme za akceptovateľnú.

Liečba v prvej línii CLL môže priniesť úsporu v následných líniiach – najmä úsporu na liečbu R/R CLL ibrutinibom. Na vyjadrenie úspor boli použité verejne dostupné úhrady podľa ZKL. Aj keď použitie dostupných úhrad je metodicky správne, reálne úhrady môžu byť nižšie a úspora v diagnóze R/R CLL môže byť nižšia ako deklarovaná.

Liečba prináša zmenu vo viacerých indikáciách súčasne. Na nákladovú efektívnosť liečby by sme sa mali pozeráť spoločne za všetky indikácie, keďže prínosy, náklady aj úspory sú vyjadrené korektne. Metodologické otázky spojené so zložitejšími finančnými mechanizmami považujeme v tomto prípade za akceptovateľné. Mechanizmus stanovenia finálnej úhrady a ostatných mechanizmov je súčasťou už podpísaných dohôd s poisťovňami. Metodologické nejasnosti sú vyvážené navrhovanou výškou úhrady.

## **5. Hodnotenie vplyvu dopadu na rozpočet VZP**

Porovnávanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia pri použití lieku bolo robené s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú rovnaké liečivo a s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú iné liečivo.

Žiadateľ poskytol navrhované úhrady vo forme „dôverné“ preto nebudú uvádzané v tejto hodnotiacej správe. Údaje na liečbu komparátormi boli poskytnuté vo forme „verejné“.

Hodnotiteľ náklady poskytnuté žiadateľom zhodnotil a svoje hodnotenie uvádza v závere správy.

## **6. Výsledky hodnotenia**

Analýza dopadu na rozpočet je počítaná korektne vrátane modelovania dĺžky terapií, počtov nových aj rozlíčených pacientov. V celkovej výške sumy úhrad panuje značná neistota z dôvodu možného vstupu nových liekov do liečby prvej línie CLL, tu vidí hodnotiteľ vysokú mieru neistoty pri odhadovaní vplyvu na rozpočet najmä v prvej línii liečby CLL a očakávanému vstupu ďalších inovatívnych liekov.

Za podmienok dôvernej výšky úhrady a mechanizmov obsiahnutých v zmluvách s poisťovňami liečba liekom IMBRUVICA spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti a je nákladovo efektívnou terapiou v uvedených indikáciách doteraz neliečenej CLL ako aj R/R CLL.

## **7. Podmienky úhrady**

### **7.1 Indikačné obmedzenie**

*Indikačné obmedzenie podľa návrhu žiadateľa*

Ibrutinib p.o. 280 mg a ibrutinib p.o. 420 mg

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov

a) s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), vo výkonnostnom stave ECOG 0-2, s absolútnym počtom neutrofilov  $\geq 0,75 \times 10^9/l$  a s počtom krvných doštičiek  $\geq 30 \times 10^9/l$

1. ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo

2. u pacientov s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p,

b) v monoterapii s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL)

Ibrutinib p.o. 560 mg

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov

c) v monoterapii s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL)

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava; Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda); Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice; Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice; Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica; Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitnej Nemocnice Martin; v hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra; Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Hodnotiteľ súhlasí s indikačným obmedzením navrhnutým žiadateľom.

### **7.2 Preskripčné obmedzenie**

*Preskripčné obmedzenie podľa návrhu žiadateľa:*

ONK, HEM

Hodnotiteľ súhlasí s preskripčným obmedzením žiadateľa.

## **8. Záverečné hodnotenie**

Na základe predloženého farmako-ekonomického rozboru lieku Imbruvica (ibrutinib) hodnotiteľ odporúča zaradiť liek v navrhovaných indikáciách do zoznamu kategorizovaných liekov. Žiadateľ splnil podmienky uzatvorenia zmlúv so zdravotnými poisťovňami a dohodol sa na dôverných výškach úhrady.

## REFERENCIE

1. SPC IMBRUVICA (1/2022)
2. EPAR IMBRUVICA (5/2019)
3. Farmako-ekonomický rozbor lieku IMBRUVICA, ID 23186
4. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o984.htm>
5. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia>
6. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/mantle-cell-lymphoma>
7. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/waldenstrom-s-macroglobulinaemia>