

**Sumár hodnotení zahraničných HTA agentúr liečiva ibrutinib (Imbruvica)**  
pre pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (1L CLL)

**Návrh**

Číslo žiadosti	ATC	ŠUKL
22673	L01EL01	1534D
22613	L01EL01	8453C

**Odporúčania**

Dátum poslednej aktualizácie: 6.4.2022  
Autor: Lucia Grajcarová, M.Sc.  
Kontroloval: Daniel Kozák, M.Sc.  
Účel dokumentu: podklad pre kategorizačnú komisiu

**Zdravotný problém**

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je typom rakoviny, pri ktorej dochádza k nekontrolovanému bujneniu a hromadeniu nefunkčných bielych krviniek (B lymfocytov) v kostnej dreni. Zvýšená koncentrácia B lymfocytov postupne potláča zdravú tvorbu krvi v kostnej dreni. Postupne tiež dochádza k nahromadeniu nádorových buniek aj v krvi, v lymfatických uzlinách a v orgánoch tela, napríklad v slezine a pečeni. Názov „chronická“ je odvodený od pomalšej progresie v porovnaní s inými typmi leukémie [1].

CLL je najčastejšou leukémiou u dospelých ľudí v západných krajinách – tvorí zhruba 25 - 30% zo všetkých leukémii u dospelých. Incidencia v Európe sú zhruba 3 prípady na 100-tisíc obyvateľov a prevalencia približne 9 prípadov na 100-tisíc obyvateľov. Väčšina pacientov má v čase diagnózy viac ako 65 rokov. Muži sú postihnutí dvakrát častejšie ako ženy a majú tiež agresívnejší priebeh ochorenia. CLL má veľmi variabilný priebeh a celkové prežívanie sa pohybuje od niekoľkých mesiacov až po niekoľko rokov. Medián prežívania pacientov je približne 10 rokov [1, 2, 3].

Dôležitú úlohu v diagnostike a voľbe liečby zohráva prítomnosť mutácie v géne IGHV (variabilná oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu), ďalej mutácie v géne TP53 alebo mutácie v krátkom ramene 17. chromozómu (delécie 17p). Absencia mutácie IGHV (cca 45% pacientov s CLL [4]) a prítomnosť mutácie TP53 a delécie 17p zhoršuje prognózu ochorenia [5], [6]. Mutácie v TP53 sa vyskytujú zhruba u 5 – 12% neliečených pacientov s CLL, väčšinou v kombinácii s deléciou 17p a nezmutovaným IGHV [7]. U relabujúcich alebo refraktérnych pacientov je TP53 prítomný u 50 % pacientov [3]. Podľa prieskumu poskytnutého DR [8] bolo v roku 2020 na Slovensku 176 novodiagnostikovaných pacientov s CLL v roku 2020, z nich 31% malo diagnostikovanú absenciu mutácie IGHV a 6% mutáciu génu TP53 alebo deléciu 17p [9].

**Opis technológie a komparátorov**

**Predpokladaný mechanizmus účinku**

- Ibrutinib (aktívna látka lieku Imbruvica) ireverzibilne blokuje enzým Brutonova tyrozínkináza (BTK). BTK má signálnu funkciu a umožňuje prežívanie a migráciu B lymfocytov do orgánov, kde sa môžu ďalej deliť a viesť k malignitám. Inhibíciou BTK ibrutinib spomaľuje tvorbu rakovinových buniek a tým progresiu ochorenia [10].

**EMA / FDA registrácia**

- **EMA zaregistrovala liek Imbruvica (ibrutinib) v 10/2014** pre použitie u pacientov s CLL (bez predošlej liečby, ako aj pre pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim CLL) a pacientov s lymfómom z plášťových buniek (MCL). V 07/2015 bola registrácia rozšírená aj o indikáciu pre pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM) [10]. Aktuálne platné indikácie:
  - Dospelým pacientom na liečbu doteraz neliečeného CLL (1L CLL) v monoterapii alebo v kombinácii s liečivom obinutuzumab alebo rituximab.
  - Dospelým pacientom na liečbu CLL u pacientov, ktorí podstúpili predošlú liečbu (R/R CLL), v monoterapii alebo v kombinácii s liečivami bendamustín + rituximab.
  - Dospelým pacientom na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho MCL v monoterapii.
  - Dospelým pacientom na liečbu WM v monoterapii alebo v kombinácii s liečivom rituximab.
- **FDA zaregistrovala liek Imbruvica v 11/2013** pre použitie u pacientov s MCL. V 02/2014 rozšírila indikáciu o použitie u pacientov s CLL a 01/2015 o indikáciu pre pacientov s WM. Nad rámec EMA zaregistrovala FDA tento liek v 05/2016 pre liečbu lymfómu z malých lymfocytov (SLL), v 01/2017 pre liečbu refraktérneho alebo

relabujúceho lymfómu buniek marginálnej zóny (MZL) a 08/2017 pre liečbu chronickej choroby graft versus host (eGVHD) [11].

#### Požadovaná hradená indikácia na Slovensku [9]

- Presné znenie požadovanej hradenej indikácie:
  - *Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov v monoterapii s dosiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).*
- Pre 1L CLL žiada DR o kategorizáciu ibrutinibu v sile 280 mg (pre prípad prechodnej redukcie dávky v súlade s SPC) a 420 mg.
- V rámci CLL požaduje DR úhradu aj u pacientov s relabujúcou a refraktérnou CLL (R/R CLL). U pacientov s R/R CLL žiada o kategorizáciu v doslovnom súlade s indikačným obmedzením v súčasnosti platným na Slovensku pre ibrutinib [12], rozdiel je len v sile liečiva v novej žiadosti. Z týchto dôvodov sa medzinárodné porovnanie v tomto sumári na danú indikáciu nebude zameriavať.

#### Medzinárodné odporúčania

- **Pri indikácii doteraz neliečená CLL (1L CLL)** ESMO v klinických postupoch z roku 2021 [5] odporúča viaceré intervencie podľa variantu ochorenia:
  - pri asymptomatických pacientoch odporúča stratégiu "watch and wait".
  - **pre pacientov bez mutácie TP53 alebo delécie 17p (del17p)**
    - pre pacientov v dobrom výkonnostnom stave chemoimunoterapiu podľa veku pacienta fludarabín + cyklofosamid + rituximab (FCR) alebo bendamustín + rituximab (BR) alebo **ibrutinib**; alternatívne venetoklax + obinutuzumab.  
U pacientov bez IGHV mutácie: prednostne **ibrutinib** (pre iné BTK inhibítory v čase publikácie prebiehal výskum); chemoimunoterapia iba v prípade, že nie sú dostupné iné možnosti; alternatívne venetoklax + obinutuzumab.
    - pre pacientov v zhoršenom výkonnostnom stave venetoklax + obinutuzumab alebo chlorambucil + obinutuzumab alebo **ibrutinib** alebo akalabrutinib. Z týchto možností je kombinácia chlorambucil + obinutuzumab u pacientov bez mutácie IGHV až poslednou voľbou .
  - **pre pacientov s mutáciou TP53 alebo del17p:**
    - **ibrutinib** alebo akalabrutinib alebo venetoklax + obinutuzumab alebo venetoklax v monoterapii alebo idelalisib + rituximab.

#### Relevantný komparátor

- Komparátory akceptované v hodnoteniach zahraničných HTA agentúr je potrebné rozdeliť podľa patientskych subpopulácií v rámci indikácie 1L CLL, v ktorých bol ibrutinib hodnotený:
  - a) ak je vhodná liečba fludarabínom
    - IQWiG: FCR
  - b) ak nie je vhodná liečba fludarabínom
    - CADTH: multiagentná chemoterapia vrátane chlorambucilu, obinutuzumabu + chlorambucilu a bendamustínu
    - IQWiG: chemoimunoterapia špecifikovaná lekárom
    - HAS: BR; chlorambucil + obinutuzumab; ofatumumab + bendamustín/chlorambucil
  - c) pri prítomnosti TP53/ del17p, ak nie je vhodná chemoimunoterapia
    - NICE: idelalisib + rituximab; Best Supportive Care
    - IQWiG: Best Supportive Care
    - HAS: idelalisib + rituximab
    - SMC: idelalisib + rituximab

- DR použil vo farmakoekonomickej analýze komparátory **BR, FCR, FCR-lite<sup>a</sup> a chlorambucil + obinutuzumab** podľa podielov v klinickej praxi na Slovensku v roku 2018<sup>b</sup>. Podľa tejto štúdie by sa FCR a FCR-lite mali podávať len mladším pacientom v dobrom výkonnostnom stave, kombinácie s chlorambucilom naopak starším pacientom. DR v žiadosti nerozlišuje komparátory podľa subpopulácií.

#### Navrhovaná úhrada VZP [9]

- [REDAKOVANÉ] Jedno balenie obsahuje 30 tabliet, ktoré sa užívajú perorálne raz denne do progresie ochorenia<sup>c</sup>.
- Prahová hodnota nákladovej efektívnosti, ktorú uvádza DR, je 38 805 eur/ QALY.
- [REDAKOVANÉ]
  - [REDAKOVANÉ] eur (mesiace 1 - 12 od zaradenia)
  - [REDAKOVANÉ] eur (mesiace 13 - 24 od zaradenia)
  - [REDAKOVANÉ] eur (mesiace 25 - 36 od zaradenia)
- [REDAKOVANÉ]

#### Metóda

Cieľom tejto analýzy bolo zistiť závery zahraničných HTA agentúr (NICE, CADTH, IQWiG, HAS, SMC) ohľadom úhrady liečiva ibrutinib (Imbruvica) v indikácii doposiaľ neliečená chronická lymfocytová leukémia (1L CLL). Výsledky boli dohľadované ručne na stránkach relevantných agentúr a v registroch klinických štúdií. Dokument je určený ako podklad do diskusie pre kategorizačnú komisiu.

#### Výsledky (sumár odporúčaní zahraničných agentúr)

##### Báza primárnych dôkazov použitých v hodnoteniach zahraničných agentúr pre ibrutinib u pacientov s 1L CLL

Hodnotenia zahraničných agentúr sú založené najmä na výsledkoch štúdie RESONATE-2 (NCT01722487 [13], pokračovacia štúdia: NCT01724346 [14]).

- RESONATE-2 bola randomizovaná otvorená multicentrická štúdia fázy 3. Skúmala účinnosť a bezpečnosť liečiva ibrutinib v dávke 420 mg podávaného raz denne v porovnaní s komparátorom chlorambucil v dávkach 0.5 mg/kg v dňoch 1-15 každého 28-dňového cyklu. Pacienti v ramene s chlorambucilom dostávali liečivo počas minimálne 3 a maximálne 12 cyklov alebo do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.
- Štúdie sa zúčastnilo 269 pacientov s CLL/ SLL bez predošlej liečby, podiel pacientov s SLL bol približne 7% [15]. 63% pacientov tvorili muži. Bola použitá randomizácia 1:1, na ibrutinib bolo randomizovaných 136 pacientov, na komparátor 133 pacientov.
- V štúdiu boli zahrnutí pacienti bez predošlej liečby vo veku 65 a viac rokov. Vyžadovalo sa, aby pacienti vo veku medzi 65 a 70 rokov mali minimálne jednu komorbiditu, ktorá vylučovala použitie chemoimunoterapie s FCR v prvej línii. Ďalej boli zahrnutí pacienti s výkonnostným stavom Eastern Cooperative Oncology Group = ECOG skóre v rozpätí 0-2 a adekvátnou renálnou, hematologickou a hepatickou funkciou. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s deléciou 17p.
- Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS, progression-free survival). Medzi hlavné sekundárne ukazovatele patrili celková miera odpovede (ORR, overall response rate) a celkové prežívanie (OS, overall survival). Dĺžka sledovania ukazovateľov PFS a ORR bola projektovaná na 15 mesiacov, mediánový čas do sledovania bol 18 mesiacov.

<sup>a</sup> Znížená dávka FCR.

<sup>b</sup> % rozloženie podľa štúdie "Epidemiológia, manažment a nákladovosť liečby a sprievodnej zdravotnej starostlivosti o pacientov s CLL v klinickej praxi na Slovensku". Poskytnuté ako Príloha cez „Iné podania“ na <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22613>.

<sup>c</sup> DR poukazuje na výsledky klinických štúdií o bezpečnosti a tolerancii lieku, z ktorých predpokladá, že balenie v sile 30 x 280 mg bude potrebovať iba nízky počet pacientov a len na dočasné obdobie. Pri výpočte maximálnej celkovej výšky úhrady počítá len s balením 30 x 420 mg u všetkých pacientov s 1L CLL.

- Štúdia prebiehala od 03/2013, ukončenie sledovania bolo v 05/2015. Finálne výsledky štúdie boli publikované v 05/2016.
- Pokračovacia štúdia má štyri ramená: pacienti v oboch ramenách, ktorí v pôvodnej štúdii nesprogreovali (ramená A a B), ďalej užívajú rovnaké liečivo; pacienti v ramene C s chlorambucilom, ktorí sprogreovali, prešli na ibrutinib; všetci pacienti, ktorí sprogreovali v pôvodnej štúdii, mali tiež možnosť prejsť na alternatívnu onkologickú liečbu v ramene D. Štúdia sleduje ako primárne ukazovatele PFS, nežiaduce účinky, dlhodobé sledovanie liečby v druhej línii a tiež účinnosť následnej terapie. Všetky ukazovatele majú byť sledované v dĺžke 10 rokov a štúdia má byť ukončená v 04/2023.

Novšie randomizované otvorené štúdie fázy 3 porovnávajú u pacientov s CLL prínos ibrutinibu v monoterapii alebo kombinácii oproti komparátorom relevantným pre žiadosť podanú DR na Slovensku. Všetky štúdie sa zameriavajú na primárny ukazovateľ PFS:

- Štúdia NCT02264574 porovnávala kombináciu ibrutinib + obinutuzumab s kombináciou chlorambucil + obinutuzumab. Štúdia bola ukončená v roku 2019 [16].
- Štúdia NCT01886872 porovnávala ibrutinib, ibrutinib + rituximab a bendamustín + rituximab. Ukončenie primárnej fázy bolo v roku 2018 [17].
- Štúdia NCT02048813 porovnávala kombináciu ibrutinib + rituximab a FCR + rituximab. Ukončenie štúdie sa predpokladá v 2023 [18].

#### **Zhrnutie odporúčaní pre ibrutinib u pacientov s 1L CLL podľa patientskych podskupín:**

- **a) ak je vhodná liečba fludarabínom** – liečivo pre túto podskupinu hodnotil len IQWiG (2016), ktorý konštatoval, že liečivo je bez preukázaného prínosu.
- **b) ak nie je vhodná liečba fludarabínom** – liečivo pre túto podskupinu hodnotili 3 agentúry. Pozitívne odporúčanie vydal CADTH (2016), rovnako pozitívne a zároveň najnovšie odporúčanie udelil aj HAS (2020). IQWiG konštatoval, že liečivo je bez preukázaného prínosu (2016). CADTH odporúčal úhradu za podmienky poskytnutia zľavy a iba u pacientov s dobrým výkonnostným stavom do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.
- **c) pri prítomnosti TP53/del17p, ak nie je vhodná chemoimunoterapia, odporúča hradenie NICE, HAS, SMC, a CADTH<sup>d</sup>.** IQWiG konštatoval, že liečivo je bez preukázaného prínosu. Odporúčania boli vydané v rokoch 2015 – 2017. NICE a CADTH podmienili pozitívne odporúčanie poskytnutím zľavy z ceny.

#### **Odporúčania HTA agentúr pre ibrutinib u pacientov s 1L CLL**

NICE (aktualizácia k 01/2017) [19]

- **Odporúčané hradenie liečiva pre podskupinu c) 1L CLL u pacientov s mutáciou TP53/del17p, pre ktorých nie je vhodná chemoimunoterapia, a to iba za podmienky dodržania neverejnej zľavy z ceny.**
- NICE považoval za vhodný komparátor idelalisib + rituximab.
- DR neposkytol samostatné dáta pre liečbu 1L CLL u pacientov s TP53/del17p, ale používa výsledky štúdie RESONATE [20] s populáciou s aspoň 1 predošlou liečbou, ktorá porovnáva účinnosť ibrutinibu s liečivom ofatumumab. 33% pacientov v tejto štúdii malo del17p, žiadny pacient nemal TP53. NICE uznal argument DR, že pri nedostatku dát o neliečených pacientoch môžu byť výsledky u skupiny s R/R CLL a del17p v štúdii RESONATE extrapolované na pacientov s 1L CLL a del17p, hoci zdôrazňuje neistotu pri tomto kroku. NICE zároveň uznal aj extrapoláciu týchto výsledkov na pacientov s TP53, keďže obe mutácie sú na rovnakom génovom lokuse.
- Na základe štúdie RESONATE uznal účinnosť ibrutinibu, hoci poukázal na nezrelosť dát.
  - Pacienti na ibrutinibe nedosiahli medián PFS ani po 16 mesačnom pokračovaní, pacienti na komparátore dosiahli medián PFS po 8,1 mesiaci (HR = 0,11, 95% CI:[0,07 - 0,15]).
  - NICE zhodnotil, že ibrutinib má nižšiu toxicitu a prínos v PFS a OS oproti komparátoru, hoci veľkosť prínosu je nejasná.

<sup>d</sup> zahrnuté v hodnotení predošej subpopulácie b) ak nie je vhodná liečba fludarabínom.

- Komparátor idelalisib + rituximab už v súčasnosti už nie je relevantný, keďže po schválení ibrutinibu prešla väčšina pacientov na liečbu ibrutinibom [21].

#### CADTH (aktualizácia k 11/2016) [22]

- **Odporúčané hradenie liečiva pre podskupiny b) a c) 1L CLL u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba fludarabínom, (nezávisle od prítomnosti TP53/del17p) za podmienky poskytnutia adekvátnej zľavy.** Úhrada je odporúčaná iba u pacientov s dobrým výkonnostným stavom do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.
- CADTH považoval za relevantný komparátor multiagntnú chemoterapiu vrátane chlorambucilu, obinutuzumabu + chlorambucilu a bendamustínu.
- CADTH uznal klinický prínos ibrutinibu v porovnaní s komparátorom chlorambucil na základe štúdie RESONATE-2.
  - Štatisticky významné zlepšenie oproti komparátoru v PFS (HR = 0,16, 95% CI [0,09 - 0,28]). Medián PFS nebol dosiahnutý v ramene s ibrutinibom a dosiahol 18,9 mesiaca v ramene s chlorambucilom.
  - Celkové prežívanie (OS) po 24 mesiacoch bolo 98% pri ibrutinibe a 85% pri chlorambucile. CADTH poukázal na krátke sledovanie pacientov a neistotu ohľadom veľkosti klinického prínosu.
  - CADTH posudzoval aj výsledky pokračovacej štúdie [14] v sledovaní po 28,1 mesiaci. 41% pacientov prešlo z ramena s chlorambucilom do skupiny s ibrutinibom. Celkové prežívanie: HR = 0,44, 95% CI [0,21 - 0,92]).
  - Vážne nežiadúce účinky (stupeň 3 a viac) boli častejšie u pacientov s ibrutinibom (84% vs 77%) napr. atriálna fibrilácia a silné krvácanie. CADTH uznal nežiadúce účinky ibrutinibu za mierne a manažovateľné.
- CADTH zdôraznil, že DR nedodal dáta, ktoré by porovnali ibrutinib voči relevantnému komparátoru. Kvôli neistote prínosu zdôraznil potrebu výrazného zníženia ceny lieku.
- CADTH poukázal na vysoké náklady v žiadosti DR, ktoré vyplývajú aj s z neznámeho trvania užívania ibrutinibu (do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity). Zároveň uviedol, že pri posudzovaní nákladov je potrebné pri 1L CLL zohľadniť, že požadovaná indikácia bude pokrývať aj skupinu mladších pacientov oproti pacientom zahrnutým v štúdiu.

#### IQWiG (aktualizácia k 12/2016) [15]

- Liečivo je v Nemecku hradené pre všetkých pacientov v indikácii 1L CLL [23].
- **Posúdenie prínosu: bez preukázaného prínosu<sup>e</sup> vo všetkých hodnotených podskupinách pacientov v indikácii 1L CLL.**
- Podskupina a) 1L CLL u pacientov, pre ktorých je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu (FCR), a je pre nich vhodná chemoimunoterapia
  - pre túto skupinu pacientov DR nedodal dáta
- Podskupina b) 1L CLL u pacientov, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu (FCR) a je pre nich vhodná chemoimunoterapia
  - DR poskytol nepriame porovnania na základe spoločného komparátora chlorambucil v štúdiu s ibrutinibom (RESONATE-2) s 3 typmi chemoimunoterapie: obinutuzumab + chlorambucil, rituximab + chlorambucil (štúdia CLL11 [24]), ofatumumab + chlorambucil (štúdia COMPLEMENT 1 [25]).
  - Tieto štúdie neumožnili porovnanie s relevantným komparátorom (chemoterapia špecifikovaná lekárom). IQWiG považoval porovnávané štúdie za príliš odlišné (napr. odlišné dávkovanie spoločného komparátora, dávkovanie v nesúlade s SPC, rozdielne charakteristiky pacientov)

<sup>e</sup> Preklad pojmov využívaných pri IQWiG hodnoteniach:

Proof = vysoká kvalita dôkazu; Indication = stredná kvalita dôkazu; Hint = nízka kvalita dôkazu; Added benefit not proven = bez preukázaného prínosu; Major = veľký klinický prínos; Considerable = stredne veľký klinický prínos; Minor = malý klinický prínos; Non-quantifiable = klinický prínos nejasej veľkosti.

a zároveň všetky štúdie zahŕňali pacientov, ktorí nedostatočne reflektovali cieľovú populáciu pre hodnotenú indikáciu.

- Výsledky celkového prežívania považoval DR za nedostatočne robustné. Pre ukazovatele morbidita a kvalita života neposkytli štúdie žiadne výsledky. Dáta k nežiadúcim účinkom považoval IQWiG za nekompletné a selektívne. DR následne poskytol doplňujúce dáta, ktoré IQWiG považoval za nedostačujúce a svoje hodnotenie nezmenil. [26].
- Pre skupinu pacientov, pre ktorých nie je vhodný FCR ani chemoimunoterapia a sú bez prítomnosti TP53/del17p, DR nedodal dáta.
- c) u pacientov s prítomnosťou TP53/del17p, ak nie je vhodná chemoimunoterapia (aktualizácia k 05/2016) [27].
  - DR neposkytol relevantné dáta pre preferovaný komparátor (idelalisib alebo Best Supportive Care), ale dáta zo štúdie RESONATE [20] k subpopulácii pacientov R/R CLL s del17p (viac k štúdiu v hodnotení NICE vyššie). IQWiG poukázal na dávkovanie v štúdiu, ktoré nie je v súlade s SPC pre pacientov v prvej línii.

#### HAS (aktualizácia k 03/2020) [28]

- **HAS odporúča hradenie liečiva vo všetkých hodnotených podskupinách pacientov v indikácii 1L CLL.**
- Podskupina b) 1L CLL u pacientov, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu
  - HAS považoval za relevantný komparátor BR; chlorambucil + obinutuzumab; ofatumumab + bendamustín/chlorambucil
  - **Posúdenie prínosu: malý klinický prínos (ASMR IV)<sup>f</sup>** ibrutinibu v porovnaní s kombináciou BR na základe novších výsledkov štúdie ALLIANCE (03/2020)
    - zlepšenie PFS (HR = 0,39; 95% CI: [0,26 – 0,58]), bez preukázaného zlepšenia v OS
    - Zlepšil sa aj bezpečnostný hematologický profil oproti kombinácii RB, hoci ibrutinib má iné nežiadúce účinky, napr. atriálnu fibriláciu a hypertenziu. Výhodou oproti alternatívam je forma podania.
- Podskupina c) 1L CLL u pacientov s prítomnosťou TP53/del17p, pre ktorých nie je vhodná chemoterapia (aktualizácia k 06/2015) [29].
  - HAS považoval za relevantný komparátor idelalisib + rituximab.
  - **Posúdenie prínosu: stredne veľký klinický prínos (ASMR III)**
  - Dáta o účinnosti ibrutinibu 1L CLL u pacientov s TP53/del17p boli veľmi obmedzené. DR predložil štúdiu fázy 2 (PCYC-1102-CA [30]), ktorá sa zameriavala najmä na pacientov s R/R CLL, v ktorej len dvaja pacienti mali del17p a nedostali predošlú liečbu.
    - ORR = 61% po 24 mesiacoch pre pacientov s del17p (spolu 1L CLL + R/R CLL).

#### SMC (aktualizácia k 11/2017) [31]

- Podskupiny a) a b) 1L CLL u pacientov bez TP53/del17p<sup>g</sup>
  - **Hradenie nie je odporúčané pre tieto podskupiny 1L CLL.** SMC liečivo nehodnotil, keďže DR nepodal žiadosť.
- Podskupina c) 1L CLL u pacientov s TP53/del17p, pre ktorých nie je vhodná chemoimunoterapia (aktualizácia k 07/2016) [32]
  - **SMC odporúča hradiť liečivo pre túto podskupinu 1L CLL.**
  - SMC uviedol ako relevantný komparátor idelalisib + rituximab (hoci v čase hodnotenia EMA dočasne pozastavila odporúčanie podávať idelalisib pre túto skupinu pacientov), prípadne

<sup>f</sup> Preklad pojmov využívaných pri HAS hodnoteniach:

Major = veľký klinický prínos; Substantial = významný klinický prínos; Moderate = stredne veľký klinický prínos; Minor = malý klinický prínos; No improvement = bez klinického prínosu

<sup>g</sup> SMC v hodnotení nerozlišuje pacientov podľa vhodnosti užívania fludarabínu.

fludarabín alebo alemtuzumab. SMC uznal, že možnosti liečby pre túto skupinu pacientov sú limitované.

- SMC posudzoval predložené výsledky štúdie RESONATE (ibrutinib vs ofatumumab) a jej nepriame porovnanie so štúdiou 119 (ofatumumab vs idelalisib + ofatumumab) podobne ako NICE (vyššie).

#### Diskusia

- 4 z 5 agentúr odporúčajú hrať ibrutinib u pacientov s 1L CLL s TP53/del17p. Ďalšie 2 agentúry odporúčajú hrať liečivo aj u pacientov s 1L CLL, ak nie je vhodná liečba fludarabínom. CADTH a NICE zároveň podmienili schválenie zľavou z ceny.
- DR na Slovensku požaduje hradenie pre celú indikáciu 1L CLL, čo žiadna agentúra neodporúča, resp. iba IQWiG posudzoval aj podskupinu, pre ktorú je vhodný fludarabín a vydal negatívne hodnotenie.
- Väčšina zahraničných agentúr vydala hodnotenia v rámci indikácie 1L CLL v rokoch 2015 - 2017. Najnovšie liečivo posudzoval HAS, ktorý v roku 2020 vydal pozitívne odporúčanie pre podskupinu pacientov s 1L CLL.
- V Českej republike je Imbruvica hradená v indikácii 1L CLL iba u pacientov s TP53/del17p [33]. Podľa údajov v databáze Euripid je liek hradený v Poľsku aj v Maďarsku [34], bližšie informácie o úhradách v týchto krajinách nemá NIHO k dispozícii.

## Zdroje

- [1] AIFP; Leukémia, 2021; <https://www.aifp.sk/sk/inovacie-v-medicine-inovacie-v-diagnostike-a-liecbе-leukemia-k-cielenej-terapii/>
- [2] MayoClinic.org; Chronic lymphocytic leukemia, 2021; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-lymphocytic-leukemia/symptoms-causes/syc-20352428>
- [3] Hematol Transfus Cell Ther.; 42(3): 261–268., „Detection of somatic TP53 mutations and 17p deletions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a review of the current methods“; 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417461/>
- [4] Parker TL, Strout MP. „Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and impact on treatment. Discov Med.“; 11:115–123; 2011; <https://www.discoverymedicine.com/Terri-L-Parker/2011/02/12/chronic-lymphocytic-leukemia-prognostic-factors-and-impact-on-treatment/>
- [5] Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Niemann, C. U., Kater, A. P., ... & Mey, U. „Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“. Annals of Oncology, 32(1), 23-33; 2021; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)
- [6] Rotbain, E. C., Frederiksen, H., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., Egholm, G. J., Zahedi, B., ... & Niemann, C. U. „IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study“. haematologica, 105(6), 1621; 2020; <https://www.haematologica.org/article/view/9438>
- [7] Campo, E., Cymbalista, F., Ghia, P., Jäger, U., Pospisilova, S., Rosenquist, R., ... & Stilgenbauer, S. „TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics“. Haematologica, 103(12), 1956; 2018; <https://www.haematologica.org/article/view/8691>
- [8] Chudej J, Guman T. „Výskyt chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) na Slovensku v roku 2021“; 2021; [www.hematology.sk/docs/Epidemiologia\\_CLL\\_2021\\_09.2021.pdf](http://www.hematology.sk/docs/Epidemiologia_CLL_2021_09.2021.pdf)
- [9] Držiteľom registrácie predložený farmako-ekonomický rozbor k lieku Imbruvica; ID 22613; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22613>
- [10] EMA; Imbruvica; 2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>
- [11] Drugs.com; Imbruvica FDA Approval History; 2021; <https://www.drugs.com/history/imbruvica.html>
- [12] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov k 1.3.2022 -indikačné obmedzenia; 2022; [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202203/lieky/cast\\_B\\_ind\\_obmedzenia\\_k\\_01\\_03\\_2022.rtf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202203/lieky/cast_B_ind_obmedzenia_k_01_03_2022.rtf)
- [13] ClinicalTrials.gov; Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naïve CLL or SLL; 2017; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722487>
- [14] ClinicalTrials.gov; Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; 2021; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01724346>
- [15] IQWiG; [A16-39] Ibrutinib (new therapeutic indication) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; 2016; <https://www.iqwig.de/en/projects/a16-39.html>
- [16] ClinicalTrials.gov; A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264574>
- [17] ClinicalTrials.gov; Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia; 2019; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01886872>
- [18] ClinicalTrials.gov; Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048813>
- [19] NICE; Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation; 2017; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>
- [20] ClinicalTrials.gov; A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RESONATE™); 2019; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707>
- [21] NICE; Acabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance [TA689]; 2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689>
- [22] CADTH; Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia (previously untreated) – Details; 2016; <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-previously-untreated-details>
- [23] G-BA; Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib; 2016; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf)



- 
- [24] Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF et al. „Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study“. *Leukemia*; 29(7): 1602-1604; 2015; <https://www.nature.com/articles/leu201514>
- [25] GlaxoSmithKline. A phase III, open label, randomized, multicenter trial of ofatumumab added to chlorambucil vs. chlorambucil monotherapy in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (COMPLEMENT 1): study OMB110911; 2013; <http://www.gskclinicalstudyregister.com/study/OMB110911#csr>
- [26] IQWiG; [A16-72] Ibrutinib (chronic lymphocytic leukaemia) - Addendum to Commission A16-39; 2016; <https://www.iqwig.de/en/projects/a16-72.html>
- [27] IQWiG; [A16-04] Ibrutinib - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; 2016; <https://www.iqwig.de/en/projects/a16-04.html>
- [28] HAS; Imbruvica (ibrutinib); 2020; [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3168611/en/imbruvica-ibrutinib#toc\\_1\\_1\\_2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168611/en/imbruvica-ibrutinib#toc_1_1_2)
- [29] HAS; IMBRUVICA (ibrutinib), Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ; 2015; [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2049868/en/imbruvica-ibrutinib-bruton-s-tyrosine-kinase-btk-inhibitor](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2049868/en/imbruvica-ibrutinib-bruton-s-tyrosine-kinase-btk-inhibitor)
- [30] ClinicalTrials.gov; Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia; 2014; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105247>
- [31] SMC; ibrutinib (Imbruvica); 2017; <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-nonsubmission-128917/>
- [32] SMC; ibrutinib (Imbruvica); 2016; <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-cll-fullsubmission-115116/>
- [33] SÚKL; Imbruvica; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210187&tab=prices>
- [34] Medzinárodná databáza EURIPID; Latest match; ATC: L01EL01; 2022; <https://database.euripid.eu/products>