

Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny

Typ žiadosti ZM

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Držiteľ registrácie:

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Janssen-Cilag International N.V.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko**

2. Splnomocnený zástupca držiteľa registrácie (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno:
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát):

3. Osoba oprávnená konať za držiteľa registrácie:

Meno a priezvisko: **PharmDr. Anna Šuvadová**
E-mailová adresa: **asuvadov@its.jnj.com**
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): **02/32408454, 0908711661**

Časť B Návrh zmeny alebo zmien

1. Referenčná skupina, v ktorej sa navrhuje zmena alebo zmeny:

L01EL01 lbrutinib p.o. 420 mg

2. Typ zmeny alebo zmien:

- a) zníženie maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva
- b) zúženie alebo určenie preskripčného obmedzenia
- c) zúženie alebo určenie indikačného obmedzenia
- d) zvýšenie maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva
- e) rozšírenie alebo zrušenie preskripčného obmedzenia
- f) rozšírenie alebo zrušenie indikačného obmedzenia
- g) zmena štandardnej dávky liečiva
- h) zrušenie alebo určenie obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas

Časť C Zmena maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za ŠDL

1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva:

2. Odôvodnenie navrhovanej zmeny:

Časť D	Zmena štandardnej dávky liečiva
---------------	--

1. Návrh štandardnej dávky liečiva:

2. Odôvodnenie navrhovanej zmeny:

Časť E	Zmena, zrušenie alebo určenie preskripčného obmedzenia
---------------	---

1. Návrh preskripčného obmedzenia:

2. Odôvodnenie navrhovanej zmeny:

Časť F	Zmena, zrušenie alebo určenie indikačného obmedzenia
---------------	---

1. Návrh indikačného obmedzenia:

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),

c) v kombinácii s venetoklaxom s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL),

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

e) 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.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

2. Odôvodnenie navrhovanej zmeny:

Predmetom tejto žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny je:

1) **rozšírenie indikačných obmedzení ibrutinibu** o úhradu v kombinácii s venetoklaxom u pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL),

2) **zrušenie indikačných centier**, vzhľadom na vysokú bezpečnosť a pacientami preferované plne orálne podávanie kombinovanej liečby s fixnou dĺžkou trvania. Navrhované je v súlade s nedávnym zaradením iného originálneho liečiva v liečbe CLL bez centier ako aj s odporúčaním odborníkov na rozšírenie alebo zrušenie centier vyjadreným v odbornom stanovisku pre hradenie inej kombinácie liečiv u rovnakej skupiny pacientov s CLL.

Medicínske odôvodnenie navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia vyplýva z klinického prínosu kombinovanej liečby IMBRUVICA + VENETOKLAX s fixnou dĺžkou trvania u dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou:

Vďaka dlhodobej vysokej účinnosti a bezpečnosti má kontinuálna liečba liekom IMBRUVICA (ibrutinib) v monoterapii svoje nezastupiteľné miesto v manažmente pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) ako v prvej línii, tak aj v liečbe relaps/refraktérneho ochorenia. Žiadny iný liek nemá v klinických štúdiách dokumentované také dlhodobé dáta u vzácnych B-bunkových malignít ako práve ibrutinib a svoje pevné miesto (nielen) v liečbe CLL potvrdzuje aj v podmienkach klinickej praxe na Slovensku.

Kombinácia lieku IMBRUVICA s venetoklaxom (I + V) je prvou perorálne podávanou cieľovou liečbou, ktorá sa podáva v presne obmedzenom počte 15 cyklov a predstavuje významný prínos pre širokú populáciu pacientov s doposiaľ neliečenou CLL, bez ohľadu na vek, kondíciu, sprievodné komorbidity alebo prítomnosť genetických a chromozomálnych abnormalít.

Mechanizmus účinku venetoklaxu (inhibítor BCL-2) je úplne odlišný od mechanizmu účinku lieku IMBRUVICA (inhibítor BTK), **v kombinácii však obidva lieky vykazujú komplementárny, synergický účinok, nakoľko sa zameriavajú na neprekrývajúce sa dráhy.** IMBRUVICA (inhibícia BTK) zvyšuje citlivosť B-buniek k inhibícii BCL-2, teda dopĺňa účinok venetoklaxu, čím sa dosahuje účinnejšie smrť malígnych buniek (Kater A, Owen C, et al., 2022). Kombinácia I+V **pôsobí na redukciu CLL buniek na viacerých miestach:** zatiaľ čo kombinácia venetoklaxu s obinutuzumabom pôsobí v periférnej krvi a kostnej dreni, ibrutinib + venetoklax zasahuje okrem týchto dvoch oblastí **navyše aj lymfatické uzliny** (odkiaľ vytláča CLL bunky a zabraňuje ich návratu) (Timofeeva N, Gandhi V. et al., 2021).

Pohodlné perorálne podávanie oboch liekov raz denne je nespornou výhodou pre pacientov. Všetky v súčasnosti dostupné kombinované režimy s fixnou dĺžkou trvania liečby sa v praxi podávajú formou intravenózneho infúzie, čo predstavuje zvýšené nároky na zdravotnícky personál a čas pacienta strávený v zdravotníckom zariadení. Liečba kombináciou I + V môže naopak prebiehať z pohodlia domova. Celá liečba trvá približne 14 mesiacov a pozostáva z úvodných 3 cyklov podávania lieku IMBRUVICA v monoterapii a následných 12 cyklov, počas ktorých sa IMBRUVICA podáva spolu s venetoklaxom.

Venetoklax môže spôsobiť rýchlu redukciu nádoru, čo predstavuje riziko syndrómu lýzy nádoru (TLS) najmä u pacientov s vysokou nádorovou záťažou (bulky masa) a pacienti musia byť hospitalizovaní z dôvodu profylaxie TLS a dôsledného monitorovania biochemických parametrov v krvi. Avšak prvé 3 cykly prípravnej liečby s IMBRUVICOU v monoterapii výrazne redukujú nádorovú záťaž, čím sa významne znižuje riziko rozvoja TLS ako aj potreby hospitalizácie. **Žiadna iná liečba v kombinácii s venetoklaxom nepreukázala taký benefit v znížení rizika TLS ako práve kombinácia IMBRUVICA + venetoklax** (Tam CS., Allan JN., et al., 2022).

Výsledky klinických štúdií fázy II (CAPTIVATE) a III (GLOW) preukázali vysokú mieru hlbokých a pretrvávajúcich odpovedí, dlhotrvajúcich remisí a klinicky významných prežívání bez progresie po cieľovej liečbe kombináciou liekov IMBRUVICA + venetoklax (I + V) s fixnou dĺžkou podávania v trvaní 15 cyklov v 1. línii CLL. Zároveň podporujú jej postavenie ako optimálnej, bezpečnej a dobre tolerovanej liečby v širokej populácii pacientov s predtým neliečenou CLL, pretože z nej profitujú ako mladší, fit pacienti, tak aj starší alebo unfit pacienti s komorbiditami bez ohľadu na prítomnosť genetických a chromozomálnych abnormalít.

Výsledky klinickej účinnosti a bezpečnosti liečby kombináciou liekov IMBRUVICA + venetoklax s fixnou dĺžkou podávania u 323 relatívne mladších, fit pacientov s predtým neliečenou CLL preukázané v klinickej štúdii fázy II CAPTIVATE (Wierda WG., Allan JN., et al., 2021) (Tam CS., Allan JN., et al., 2022) (Ghia P., Allan JN., et al., 2021) (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022):

Kombinovaná liečba IMBRUVICA + venetoklax (I + V) v kohorte „FD“ pri mediáne sledovania 27,9 mesiaca (Tam CS., Allan JN., et al., 2022) **a po 3 rokoch pri mediáne sledovania 38,7 mesiaca** (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022):

- pacienti absolvovali kombinovanú liečbu I + V s fixnou dĺžkou podávania v trvaní 15 cyklov v 1. línii a v žiadnej následnej liečbe už nepokračovali
- ➔ **Vysoká miera dosiahnutých kompletných odpovedí (CR/CRi) na liečbu 56%** u pacientov bez prítomnej del(17p), **55%** u všetkých pacientov, vrátane vysoko rizikových z pohľadu cytogenetiky (Tam CS., Allan JN., et al., 2022)

- Vysoká celková miera odpovedí (ORR) na liečbu **96%** u všetkých pacientov vrátane rizikovej cytogenetiky a vysokej nádorovej záťaže (95% CI, 93-99) (Tam CS., Allan JN., et al., 2022)
- **> 57%** miera kompletných odpovedí (CR/CRi) pretrvávajúca po 3 rokoch sledovania, resp. 2 roky od ukončenia liečby I + V (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022)
- Medián trvania celkovej odpovede (DOR) po 3 rokoch sledovania **nedosiahnutý** (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022)
- Vysoká miera MRD negativity v krvi **77%** a v kostnej dreni **60%** (Tam CS., Allan JN., et al., 2022)
- **79%** pacientov ostáva MRD negatívnych (v krvi aj kostnej dreni) po 3 rokoch sledovania, resp. 2 roky od ukončenia liečby I + V (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022)
- Miera 2-ročného prežívania bez progresie (PFS) **95%** (Tam CS., Allan JN., et al., 2022)
- Miera 3-ročného prežívania bez progresie (PFS) **88%** (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022)
- Miera 2-ročného celkového prežívania (OS) **98%** (Tam CS., Allan JN., et al., 2022)
- Miera 3-ročného celkového prežívania (OS) **98%** (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022)
- Kombinovaná liečba liekmi IMBRUVICA + venetoklax s fixnou dĺžkou podávania v trvaní 15 cyklov bola u relatívne mladších, fit pacientov s CLL vo všeobecnosti **dobře tolerovaná, s manažovateľným bezpečnostným profilom**. K najčastejšie hláseným nežiaducim udalostiam stupňa ≥ 3 patrili neutropénia, hypertenzia a pokles počtu neutrofilov (Tam CS., Allan JN., et al., 2022). Nežiaduce udalosti sa vyskytli prevažne v priebehu prvých 4 mesiacov liečby a väčšinou vymizli alebo ustúpili do 16,5 až 42,5 dní (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022). Nebol hlásený žiadny prípad rozvoja syndrómu lýzy tumoru, čo môže súvisieť s vysokou schopnosťou redukovania nádorovej záťaže už počas prvých 3 cyklov prípravnej liečby s IMBRUVICOU v monoterapii (Tam CS., Allan JN., et al., 2022). **Z dlhodobého hľadiska**, ani po 3-ročnom sledovaní neboli identifikované žiadne nové varovné bezpečnostné signály (Wierda WG., Barr PM., et al., 2022).

Kombinovaná liečba IMBRUVICA + venetoklax (I + V) v kohorte „MRD“ pri mediáne sledovania 31,3 mesiaca (Wierda WG., Allan JN., et al., 2021) **a po 2 rokoch od ukončenia liečby, resp. pri mediáne celkového sledovania 38,2 mesiaca** (Ghia P., Allan JN., et al., 2021):

- pacienti absolvovali kombinovanú liečbu I + V s fixnou dĺžkou podávania v trvaní 15 cyklov v 1. línii a následne v závislosti od výsledku vyšetrenia minimálnej reziduálnej choroby (MRD) boli randomizovaní na ďalšiu liečbu (buď ibrutinib monoterapia : placebo [1:1] alebo ibrutinib monoterapia : kombinácia I + V [1:1])
- Pretrvávajúce remisie po ukončení kombinovanej liečby I + V najmä u pacientov s potvrdenou negativitou MRD, vrátane vysoko rizikovej CLL (Ghia P., Allan JN., et al., 2021)
- 1-ročné prežívanie bez ochorenia (DFS) u pacientov s potvrdenou MRD negativitou: **100%** u pacientov pokračujúcich v monoterapii liekom IMBRUVICA vs **95%** na placebe (rozdiel: 4,7% [95% CI], -1,6 – 10,9]; p = 0,15) (Wierda WG., Allan JN., et al., 2021)
- 2-ročné prežívanie bez ochorenia (DFS) u pacientov s potvrdenou MRD negativitou bez zmeny: **100%** u pacientov pokračujúcich v monoterapii liekom IMBRUVICA vs **95%** na placebe (rozdiel: 4,7% [95% CI], -1,6 – 10,9]; p = 0,1573) (Ghia P., Allan JN., et al., 2021)
- Miera 3-ročného prežívania bez progresie (PFS) **≥ 95%** u pacientov s potvrdenou aj nepotvrdenou MRD negativitou naprieč všetkými liečebnými ramenami po randomizácii (Ghia P., Allan JN., et al., 2021)
- Miera 3-ročného celkového prežívania (OS) **99%** (Ghia P., Allan JN., et al., 2021)
- **S pokračujúcou liečbou po randomizácii sa zvyšovala miera dosiahnutých MRD negativít** najmä u pacientov, u ktorých pred randomizáciou, t.j. po ukončení úvodnej kombinovanej liečby I + V v trvaní 15 cyklov bola **detekovaná MRD** (Ghia P., Allan JN., et al., 2021)
- **Z dlhodobého hľadiska**, ani 2 roky po randomizácii, t.j. pri mediáne celkového sledovania 38,2 mesiaca **neboli** u pacientov **identifikované žiadne nové varovné bezpečnostné signály** v súvislosti s kombinovanou liečbou I + V (Ghia P., Allan JN., et al., 2021)

Výsledky klinickej účinnosti a bezpečnosti liečby kombináciou liekov IMBRUVICA + venetoklax s fixnou dĺžkou podávania v porovnaní s kombinovanou liečbou chlorambucil + obinutuzumab u 211 starších a/alebo unfit pacientov s prítomnými komorbiditami s predtým neliečenou CLL

preukázané v klinickej štúdii fázy III GLOW (Kater AP., Owen C., et al., 2022) (Munir T., Moreno C., et al., 2021):

Kombinovaná liečba IMBRUVICA + venetoklax (I + V) vs kombinovaná liečba chlorambucil + obinutuzumab (Clb + O) pri mediáne sledovania 27,7 mesiaca (Kater AP., Owen C., et al., 2022):

- Superiorita v predĺžení prežívania bez progresie (PFS) a **78%** zníženie rizika progresie alebo úmrtia (HR, 0,216; 95% [CI], 0,131 – 0,357; $p < 0,001$)
- Signifikantne vyššia miera kompletných odpovedí (CR/CRi) **38,7%** vs 11,4% ($p < 0,0001$)
- Celková miera odpovedí (ORR) **86,8%** vs 84,8%
- Pretrvávanie kompletných a parciálnych odpovedí (PR/CR) počas 2 rokov **90%** vs 41%
- 3-násobne vyššia miera MRD negativity (MRD $< 10^{-4}$) v kostnej dreni **51,9%** vs 17,1% ($p < 0,0001$) vrátane rizikových pacientov s vysokou nádorovou záťažou (≥ 5 cm), s prítomnou del(11q) alebo nemutovaným IGHV
- Signifikantne vyššia miera MRD negativity (MRD $< 10^{-4}$) v periférnej krvi **54,7%** vs 39,0%; $p = 0,0259$)
- Bez rozdielu v celkovom prežívaní (OS) (HR **1,048** [95% CI, 0,454 - 2,419])
- Predĺženie času do potreby podania následnej protinádorovej terapie v 2. línii (TTNT) a **86%** zníženie rizika potreby následnej terapie (HR 0,143 [95% CI 0,05 - 0,41])
- Kombinovaná liečba liekmi IMBRUVICA + venetoklax s fixnou dĺžkou podávania v trvaní 15 cyklov bola u starších alebo komorbidných pacientov s CLL vo všeobecnosti **dobře tolerovaná, s manažovateľným bezpečnostným profilom**. Najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou stupňa ≥ 3 bola neutropénia. Nebol hlásený žiadny prípad rozvoja syndrómu lýzy tumoru, čo môže súvisieť s vysokou schopnosťou redukovania nádorovej záťaže už počas prvých 3 cyklov prípravnej liečby s IMBRUVICOU v monoterapii

Kombinovaná liečba IMBRUVICA + venetoklax (I + V) vs kombinovaná liečba chlorambucil + obinutuzumab (Clb + O) pri mediáne sledovania 34,1 mesiaca (Munir T., Moreno C., et al., 2021):

- Miera 30-mesačného prežívania bez progresie (PFS): **80,5%** vs 35,8% (HR 0,212, 95% CI, 0,129 - 0,349; $p < 0,0001$)
- **> 90%** miera prežívania bez progresie (PFS) pretrvávajúca ešte rok po ukončení liečby I + V bez ohľadu na MRD status
- Vyššia miera pretrvávania MRD negativity (MRD $< 10^{-4}$) v periférnej krvi aj po 1 roku od ukončenia liečby **84,5%** vs 29,3%

Časť G

Zrušenie alebo určenie obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas

1. Návrh zmeny:

2. Odôvodnenie navrhovanej zmeny:

Časť H

Suma úhrad zdravotných poisťovní

V zmysle § 14 ods. 5 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní dodatočne vynaložených na liečbu liekom dodatočne liečených poistencov alebo dodatočných indikácií na 12 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zmene charakteristiky referenčnej skupiny:

4 585 536 EUR

V zmysle § 14 ods. 5 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní dodatočne vynaložených na liečbu liekom dodatočne liečených poistencov alebo dodatočných indikácií na 24 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zmene charakteristiky referenčnej skupiny:

11 659 702 EUR

V zmysle § 14 ods. 5 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní dodatočne vynaložených na liečbu liekom dodatočne liečených poistencov alebo dodatočných indikácií na 36 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zmene charakteristiky referenčnej skupiny:

19 941 895 EUR

Časť CH

Farmako-ekonomický rozbor lieku

Prikladá sa, ak ide o návrh zmeny alebo zmien podľa časti B bodu 2 písmeno d), e) alebo f).

Ak predmetom žiadosti je zrušenie indikačného obmedzenia alebo rozšírenie indikačného obmedzenia, vyžaduje sa farmako-ekonomický rozbor lieku formou analýzy užitočnosti nákladov alebo analýzy minimalizácie nákladov.

Účastník konania je oslobodený od správneho poplatku, ak ide o návrh zmeny alebo zmien podľa časti B bodu 2 písmeno a), b) alebo c).