

# SOUHRN KE 4. HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS114544/2023, datum: 27. 5. 2024

## Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek IMBRUVICA (obsahující léčivou látku ibrutinib) v kombinaci s venetoklaxem je určený k léčbě pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) bez rizikových genetických abnormalit del(17p) a mutTP53, s komorbiditami (přidruženými onemocněními), v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce.

## Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek IMBRUVICA (dále jen „přípravek“) v kombinaci s venetoklaxem představuje přidanou hodnotu u pacientů s CLL (bez rizikových genetických abnormalit a nevhodných k léčbě na bázi fludarabinu v plné dávce) oproti obvyklé a dostupné terapii kombinačními režimy venetoklax + obinutuzumab, chlorambucil + obinutuzumab a bendamustin + rituximab. Oproti kombinačnímu režimu chlorambucil + obinutuzumab má přípravek potenciál u pacientů významně zvýšit naději na přežití bez progresse onemocnění a pravděpodobnost dosažení negativy minimální zbytkové nemoci v kostní dřeni i periferní krvi. Významný přínos pro parametr přežití bez progresse onemocnění byl oproti kombinacím bendamustin + rituximab a venetoklax + obinutuzumab doložen akceptovatelnými nepříjemnými srovnáními.

Na základě předložené dokumentace Ústav vyhodnotil hodnocenou terapii s dostatečnou mírou jistoty jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav proto vydává pozitivní zhodnocení a navrhuje úhradu přiznat.

## Na základě jakých podkladů Ústav uvedené stanovisko vydává

Ústav posoudil klinické i ekonomické aspekty zařazení přípravku IMBRUVICA do systému úhrad. Zohlednil odborné podklady z klinických studií a farmakoekonomické analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, které předložila farmaceutická společnost uvádějící přípravek na český trh. Dále vzal Ústav v potaz aktuální doporučené postupy k terapii chronické lymfocytární leukémie i dostupné vyjádření odborné společnosti (ČHS ČLS JEP).

## Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku IMBRUVICA bude v další fázi správního řízení přiznána úhrada a léčivý přípravek bude z prostředků veřejného zdravotního pojištění standardně hrazen, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

## Správní řízení

Spisová značka: SUKLS114544/2023

## Léčivý přípravek a žadatel

Žadatel: **Janssen-Cilag International N.V.**

Zástupce: **Janssen-Cilag s.r.o.**

Léčivá látka a cesta podání: ibrutinib, perorální podání

ATC: L01EL01

Léčivý přípravek:	IMBRUVICA	140MG TBL FLM 3X10 POUZDRO
	IMBRUVICA	280MG TBL FLM 3X10 POUZDRO
	IMBRUVICA	420MG TBL FLM 3X10 POUZDRO
	IMBRUVICA	140MG TBL FLM 2X14 POUZDRO

Držitel rozhodnutí o registraci: **Janssen-Cilag International N.V.**

## Posuzovaná indikace

Chronická lymfocytární leukémie je malignitou zralých B-lymfocytů. Představuje nejběžnější typ leukémie na západní polokouli. O něco častěji postihuje muže (v poměru 1,2–1,7 : 1) a je považována za chorobu starších lidí (medián věku při iniciální diagnóze cca 70 let). Za účelem stanovené prognózy onemocnění byl sestaven Mezinárodní prognostický index (*International Prognostic Index, IPI*) zahrnující 5 nezávislých prognostických faktorů (věk léčených pacientů, klinické stádium, přítomnost delece a/nebo mutace TP53 genu, přítomnost somatických hypermutací genu pro těžký řetězec imunoglobulinu IGHV a hladina sérového  $\beta$ 2-mikroglobulinu).

## Stanovisko k žádosti

Přínos posuzovaného kombinačního režimu ibrutinib + venetoklax oproti kombinaci chlorambucil + obinutuzumab byl prokázán robustní nezaslepenou randomizovanou kontrolovanou studií GLOW dokládající statisticky i klinicky významný přínos pro přežívání pacientů bez progresu onemocnění (PFS) a pro dosažení negativity minimální reziduální nemoci (MRN). Za účelem doložení komparativního srovnání s ostatními relevantními komparátory, kombinační režimy bendamustin + rituximab a venetoklax + obinutuzumab, byla Ústavu předložena v režimu obchodního tajemství akceptovatelná nepřímá srovnání.

S ohledem na vyjádření ČHS ČLS JEP, nelze kombinační režim chlorambucil + rituximab již považovat za terapii vhodnou pro pacienty schopné podstoupit intenzivnější a účinnější terapii, a proto Ústav tuto kombinaci již nepovažuje za vhodný komparátor.

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity ukazuje ICER ve výši 1,28 milionů Kč/QALY ve srovnání s kombinacemi bendamustin + rituximab (BR) a dominanci ve srovnání s kombinacemi chlorambucil + obinutuzumab (CH + Obi) a venetoklax + obinutuzumab (V + Obi). Tyto výsledky nicméně nejsou s ohledem na ovlivnění výše nákladů cenovými ujednáními u následné léčby zcela relevantní. Při zohlednění nákladů známých Ústavu z úřední činnosti však výsledný ICER dle odhadů Ústavu nepřekročí hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY. Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci.

Předložená analýza dopadu na rozpočet odhaduje 37 až 74 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 60,1 – 165,5 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na shromážděné důkazy považovat za akceptovatelný.

Ústavu byly předloženy smlouvy uzavřené mezi držiteli rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami zajišťující limitaci nákladů.

## Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP nebo PZLÚ

Léčivý přípravek byl posouzen jako nezaměnitelný s žádnou referenční skupinou.

K léčivému přípravku nebyla identifikována žádná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

## Maximální cena

Maximální cena je stanovena následovně:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Maximální cena výrobce / balení (Kč)	Maximální cena pro konečného spotřebitele / balení (Kč)
0238497	IMBRUVICA	140MG TBL FLM 2X14 POUZDRO	<b>35 801,49</b>	41 860,58
0238498	IMBRUVICA	140MG TBL FLM 3X10 POUZDRO	<b>38 358,74</b>	44 781,98
0238500	IMBRUVICA	280MG TBL FLM 3X10 POUZDRO	<b>76 752,35</b>	88 642,84
0222998	IMBRUVICA	420MG TBL FLM 3X10 POUZDRO	<b>115 148,20</b>	132 506,26

## Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

420,0000 mg/den

## Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena trvalá následovně:

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny LP IMBRUVICA 280MG TBL FLM 30X1 POUZDRO v EU zjištěné ve Francii.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)	Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)	Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)
0238497	IMBRUVICA	140MG TBL FLM 2X14 POUZDRO	<b>40 000,00</b>	41 129,05	46 144,45
0238498	IMBRUVICA	140MG TBL FLM 3X10 POUZDRO	<b>40 000,00</b>	44 066,84	46 176,48
0238500	IMBRUVICA	280MG TBL FLM 3X10 POUZDRO	80 000,00	<b>75 594,32</b>	87 319,91
0222998	IMBRUVICA	420MG TBL FLM 3X10 POUZDRO	120 000,00	<b>113 391,49</b>	130 979,88

## Podmínky úhrady

Jsou stanoveny následovně:

### S

**P:** Ibrutinib v kombinačním režimu s venetoklaxem je hrazen v léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce, u nichž nebyla zjištěna del(17p) ani mutTP53. Přípravek je hrazen do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity, co nastane dříve, nejvýše však do vyčerpání 3 cyklů úvodní monoterapie ibrutinibem a navazujících 12 cyklů kombinační terapie s venetoklaxem.