



**Direkcija**

Področje zdravstvene analitike in ekonomike

Oddelek za zdravila

Miklošičeva cesta 24, 1507 Ljubljana

www.zzzs.si

Številka: 90000/2023-DI/68

Datum: 19. 10. 2023

## ZAPISNIK SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE ZDRAVIL NA LISTO

št. 7/2023

Seja je potekala preko videopovezave od 14:00 do 16:30.

Prisotni: T. Avčin, M. Čižman, J. Fürst, R. Hafner, A. Janžič, A. Jerina, M. Možina, J. Ocvirk, J. Pajek, T. Poplas-Susič, S. Zver

Odsotni: B. Jug, M. Košnik, A. Kovačič, G. B. Stokin, M. Štuhec

Komisija je bila s prisotnostjo 11 od 16 članov v skladu s Poslovníkom o delu komisije sklepčna.

### 1. Predlog dnevnega reda

1. Potrditev dnevnega reda
2. Potrditev morebitnih nepotrjenih delov zapisnika 6. seje
3. Prijava morebitne nezdržljivosti interesov
4. Potrditev plana dela za naslednjo sejo
5. Poročilo ZZZS o poteku postopkov za zdravila, obravnavana na prejšnjih sejah in nove razvrstitve
6. Naknadno soglasje k razvrstitvi zdravil na listo oziroma izločitvi zdravil z liste
7. Seznanitev komisije z odgovori predlagateljev na strokovno mnenje
8. Obravnava terapevtskih skupin zdravil
9. Obravnava vlog za razvrstitev novih zdravil
10. Obravnava vlog za razvrstitev novih indikacij
11. Obravnava pobud
12. Razno

**SKLEP:** Dnevni red se potrdi.

### 2. Potrditev morebitnih nepotrjenih delov zapisnika predhodne seje

**SKLEP:** Zapisnik seje 6/2023 se potrdi z naslednjo dopolnitvijo:

**Točka 8.6. Ayyakyt (sistemska mastocitoza).** Omejitev predpisovanja se glasi:

1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z agresivno sistemska mastocitozo, sistemska mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo ali levkemijo mastocitov po vsaj eni sistemski terapiji.
2. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.

**Točka 9. 1. Ayyakyt (GIST):** Omejitev predpisovanja se glasi:

1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z:
  - 1.1. agresivno sistemska mastocitozo, sistemska mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo ali levkemijo mastocitov po vsaj eni sistemski terapiji;
  - 1.2. neresektabilnimi ali metastatskimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji z mutacijo D842V receptorjev za rastni faktor iz trombocitov alfa.
2. 1. Pod točko 1.1. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor;

2.2. pod točko 1.2. Predpisovanje je omejeno na interniste onkologe.

### 3. **Prijava morebitne nezdržljivosti interesov: /**

### 4. **Potrditev plana dela za naslednjo sejo**

Naslednja seja bo **7. 12. 2023 ob 14:00 – le na ZZS**. Plan dela se potrdi.

### 5. **Poročilo ZZS o poteku postopkov za zdravila, obravnavana na prejšnjih sejah**

Komisija se je seznanila s postopki, novimi razvrstitvami, negativnimi odločbami in uvedbo novih NPV v obdobju od zadnje seje.

### 6. **Naknadno soglasje k razvrstitvi zdravil na listo oziroma izločitvi zdravil z liste**

Komisija se je seznanila z razvrstitvami novih generičnih zdravil in kombinacij, novih jakosti, pakiranj in sprememb omejitev predpisovanja, ki jih je pripravil Oddelek za zdravila.

**SKLEP:** Komisija soglašja s celotnim seznamom novih razvrstitev.

### 7. **Seznanitev komisije z odgovori predlagateljev na strokovno mnenje**

#### **7.1. rimegepant (Vydura) – prenos s seje 6/2023**

##### **1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI**

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-88/2023-DI/1
Datum:	17. 04. 2023
Predlagatelj:	Pfizer; podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29A, 1000 Ljubljana
Vrsta vloge:	razvrstitev novega zdravila
Status vloge:	Seznanitev komisije z odgovorom predlagatelja na strokovno mnenje
Status zdravila:	originalno
Postopek vodi:	Maja Slapšak, Jure Mikolič

##### **2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU**

Delovna šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158964	Vydura 75 mg peroralni liofilizat 2x	rimegepant
158963	Vydura 75 mg peroralni liofilizat 8x	

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Vydura je indicirano za akutno zdravljenje migrene z avro ali brez nje pri odraslih in preventivno zdravljenje epizodične migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske napade na mesec.

Vloga je bila obravnavana na seji 4/2023

**SKLEP: Zdravilo Vydura se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo (P70\*) z naslednjo omejitvijo predpisovanja:**

1. Za profilakso migrene le pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec, v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil ali je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti.

2. Za akutno zdravljenje migrene le v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja protibolečinskih zdravil in triptanov.

3. Zdravilo indicira nevrolog ali algolog v protibolečinski ambulanti.

**Obrazložitev:** Rimegepant je četrti zaviralec CGRP na slovenskem trgu, a prvi v oralni obliki. Indiciran je za akutno zdravljenje migrene z avro ali brez nje pri odraslih in preventivno zdravljenje epizodične migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske napade na mesec. Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki v zakonu ni opredeljena kot prioriteta, povzroča pa veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot srednje velik.

Učinkovitost in varnost rimegepanta za akutno zdravljenje migrene z zmerno do hudo bolečino so preučevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih faze III. Rimegepant se je v primerjavi s placebom izkazal za učinkovitejšega v vseh izidih zdravljenja. Učinkovitost rimegepanta, kot profilaktičnega

zdravljenja migrene, so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, v katero so bili vključeni odrasli z vsaj enoletno anamnezo migrene z avro ali brez nje in 4 do 18 migrenskih napadov zmerne do hude intenzitete bolečine v 4-tedenskem obdobju pred presejalnim pregledom. Rimegepant je statistično signifikantno izboljšal ključne kriterije učinkovitosti v primerjavi s placebom. Učinkovitost je bila ohranjena do 1 leta v odprti podaljšani študiji. Pri teh bolnikih je bilo celotno srednje zmanjšanje števila mesečnih migrenskih dni od izhodišča, povprečno preko 16-mesečnega obdobja zdravljenja, 6,2 dneva. Varnostni profil rimegepanta je sprejemljiv. Zdravilo ni vključeno v smernice. Komisija v skladu z 2. alinejo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje rimegepant kot zdravilo z vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da ima rimegepant v posredni primerjavi s subkutanimi protitelesi proti CGRP nekoliko slabšo klinično učinkovitost. Je pa prva oralna alternativa subkutanim injekcijam, a brez dodatne klinične koristnosti. Za akutno zdravljenje migrene je na voljo le primerjava s placebom, ne pa s standardnim zdravljenjem, npr. z enim od triptanov, kar onemogoča objektivno oceno primerljive učinkovitosti.

Predlagatelj ni pripravil farmakoekonomske analize za obravnavani indikaciji, temveč le poenostavljeno analizo finančnega učinka. Analiza ne temelji na dogovorjenih cenah, ki so nižje od NDC. Rimegepant ima bistveno višjo ceno od subkutanih paralel, pakiranje za akutno zdravljenje pa ima večkratnik cene triptanov, preračunano na tableto. Realno rimegepant močno povečuje stroške zdravljenja.

Etični vidik se ne upošteva.

Referenčni viri večinoma ocenjujejo, da rimegepant v posredni primerjavi z drugimi zaviralci CGRP nima dodatne koristi pri preprečevanju migrenskih napadov oz. da je manj učinkovit. V skladu s tem so podane zahteve za bistveno izboljšanje farmakoekonomike.

Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

Odgovor predlagatelja: Predlagatelj je v dopisu z dne 20. 7. 2023 predlagal spremembo omejitve predpisovanja, hkrati pa je predlagal dogovorjeno ceno zdravila. Pogajanja o ceni zdravila so v teku.

**SKLEP: Zdravilo Vydura se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo (P70\*) z naslednjo omejitvijo predpisovanja:**

1. Za profilakso epizodične migrene le pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec, v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil, ali če je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti.
2. Za akutno zdravljenje migrene le v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja protibolečinskih zdravil in triptanov.

**Obrazložitev:** Glede na predlagano dogovorjeno ceno predlagatelja bo rimegepant v oralni obliki cenejši kot parenteralne paralele. Za parenteralne zaviralce CGRP je v omejitvah določeno, da jih indicira nevrolog ali algolog v protibolečinski ambulanti. Zato se je komisija odločila upoštevati predlog predlagatelja, da se omejitev izenači z registrirano indikacijo in da jo lahko uvede tudi osebni zdravnik ob izpolnjenih pogojih. Rimegepant lahko indicira oz. predpiše tudi osebni zdravnik bolnikom, ki izpolnjujejo pogoje iz omejitve.

## **8. Obravnava terapevtskih skupin zdravil**

### **Terapevtska skupina zdravil z adalimumabom**

**Pomen za javno zdravje in prioritete programov zdravstvenega varstva**

Adalimumab je zdravilo za zaviranje imunske odzivnosti in sodi med zaviralce tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ). Specifično se veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje. Je biološko zdravilo, rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah ovarija kitajskega hrčka. Na voljo je v obliki raztopine za injiciranje, napolnjene v injekcijski brizgi ali v injekcijskem peresniku, namenjen je samoaplikaciji. Vsaka brizga oz. peresnik vsebuje točno določen odmerek zdravila, bolnik si zdravilo, po poučitvi pravilnega postopka injiciranja, aplicira sam. Zdravilo je na slovenskem trgu prisotno od leta 2004, v letu 2018 pa je na trg prišlo prvo podobno biološko zdravilo z adalimumabom. Trenutno je na trgu prisotnih sedem zdravil z adalimumabom različnih proizvajalcev. Vsa so razvrščena na pozitivno listo P70\*, z omejitvijo predpisovanja.

V letu 2022 je vsaj en recept za zdravilo z adalimumabom prejelo 2.215 zavarovancev.

V preglednici 1 so prikazani izdatki za zdravila z adalimumabom v obdobju od septembra 2022 do avgusta 2023.

Preglednica 1: Izdatki za zdravila z adalimumabom od septembra 2022 do avgusta 2023

ATC	Splošno ime	Celotna vrednost receptov	Vrednost receptov OZZ
L04AB04	adalimumab	7.786.981,38	6.093.875,74
<b>Skupna vsota</b>		<b>7.786.981,38</b>	<b>6.093.875,74</b>

#### Terapevtski pomen

Adalimumab se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, aksialnega spondiloartritisa, psoriatičnega artritisa, psoriaze, psoriaze v plakih pri pediatričnih bolnikih, hidradenitis suppurativa, Crohnove bolezni, Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih, ulceroznega kolitisa, ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih, uveitisa in uveitisa pri pediatričnih bolnikih.

#### Relativna terapevtska vrednost

Na podlagi smernic EMA in uveljavljene klinične prakse v EU uvrščamo zdravila z učinkovino adalimumab v homogeno, terapevtsko skupino zdravil (v nadaljevanju: TSZ). Vsa zdravila, uvrščena v TSZ, imajo enak mehanizem delovanja, primerljiv pričakovan klinični učinek in varnostni profil. Zdravila z lastniškimi imeni, ki so vključena v TSZ z adalimumabom, bodo določena v času vsakokratne določitve NPV za TSZ. Zdravila na dan 26. 9. 2023 so prikazana v preglednici 3.

#### Razredi

Na podlagi četrtega odstavka 38. člena Pravilnika se lahko TSZ razdeli na razrede primerljivih odmerkov glede na jakost zdravil (v nadaljevanju: razredi). Zdravila z adalimumabom so razdeljena v 2 razreda. Razreda sta definirana kot polovični odmerek (v uporabi pri pediatričnih indikacijah) in običajni odmerek (v uporabi pri zdravljenju odraslih bolnikov).

Preglednica 2: Razdelitev zdravil z adalimumabom v razreda

<b>Razred 1:</b>		
- polovični odmerki		
<b>ATC</b>	<b>UČINKOVINA</b>	<b>JAKOST</b>
L04AB04	adalimumab	20 mg
<b>Razred 2:</b>		
- običajni odmerki		
<b>ATC</b>	<b>UČINKOVINA</b>	<b>JAKOST</b>
L04AB04	adalimumab	40 mg
L04AB04	adalimumab	80 mg

#### Primerljivi odmerki

Primerljivi odmerki so določeni kot ena napolnjena injekcijska brizga ali en peresnik za enako terapevtsko indikacijo zdravljenja Chronove bolezni.

Preglednica 3: Razreda zdravil z adalimumabom in primerljivi odmerki

Ime zdravila	Splošno ime	Razred	Primerljivi odmerek	Enota prim. odmerka
<b>Humira 20 mg razt.za inj. brizga 0,2 ml 2x</b>	<b>adalimumab</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>napolnjena injekcijska brizga</b>
AMGEVITA 20 mg razt.za inj. brizga 1x	adalimumab	1	1	napolnjena injekcijska brizga
HUMIRA 40 mg razt.za inj. brizga 0,4 ml 2x	adalimumab	2	1	napolnjena injekcijska brizga
Humira 40 mg razt.za inj. peresnik 0,4 ml 2x	adalimumab	2	1	peresnik
<b>AMGEVITA 40 mg razt.za inj. brizga 2x</b>	<b>adalimumab</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>napolnjena injekcijska brizga</b>
<b>AMGEVITA 40 mg razt.za inj. peresnik 2x</b>	<b>adalimumab</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>peresnik</b>
<b>Imraldi 40 mg razt.za inj. brizga 2x</b>	<b>adalimumab</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>napolnjena injekcijska brizga</b>
<b>Imraldi 40 mg razt.za inj. peresnik 2x</b>	<b>adalimumab</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>peresnik</b>
<b>Hyrimoz 40 mg razt.za inj. peresnik 40 mg/0,8 ml 2x</b>	<b>adalimumab</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>peresnik</b>
<b>Yuflyma 40 mg razt.za inj. peresnik 2x</b>	<b>adalimumab</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>peresnik</b>
<b>Hukyndra 40 mg razt.za inj. peresnik 2x</b>	<b>adalimumab</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>peresnik</b>

Idacio 40 mg razt.za inj. peresnik 2x	adalimumab	2	1	peresnik
Idacio 40 mg razt.za inj. brizga 2x	adalimumab	2	1	nap. inj. brizga
Humira 80 mg razt.za inj. peresnik 0,8 ml 1x	adalimumab	2	0,5	peresnik

#### Zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja

Med zdravili, v posameznem razredu, v TSZ z adalimumabom ni klinično pomembnih razlik v smislu kakovosti, biološke aktivnosti, varnosti, učinkovitosti in imunogenosti, kot tudi ne v farmacevtski obliki ali načinu uporabe. Kot zdravilo z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja v posameznem razredu se določi tisto zdravilo, ki bo imelo ob vsakokratni določitvi NPV za to terapevtsko skupino zdravil, oziroma določitvi NPV za razred, najnižjo ceno primerljivega odmerka.

V preglednici 3 so zdravila z najugodnejšim razmerjem med stroški in učinki zdravljenja, za posamezen razred, označena krepko.

#### Dodana vrednost

Dodana vrednost se ne določi, ker med zdravili v TSZ ni pomembnih razlik v učinkovitosti, varnosti ali načinu uporabe.

#### Farmakoekonomski vidik

Stroški za zdravila z adalimumabom so v preteklem letu (od septembra 2022 do avgusta 2023) znašali 7.786.981 evrov. Trenutno je na slovenskem trgu prisotnih sedem zdravil z adalimumabom, vsa zdravila so razvrščena na pozitivno listo P70\*, z omejitvijo predpisovanja. Zdravila z adalimumabom predstavljajo veliko finančno breme za sistem zdravstvenega varstva in upoštevajoč velike razlike med cenami sicer medsebojno nezamenljivih zdravil, je farmakoekonomski vidik zelo pomemben, uvedba terapevtske skupine zdravil smiselna in potrebna.

#### Prihranki

Uvedba TSZ z adalimumabom bo, na letni ravni, prinesla za 2.040.263 evrov celotnih prihrankov in 1.428.184 evrov prihrankov v okviru OZZ. V preglednici 5 so navedeni ocenjeni prihranki na letni ravni, upoštevajoč vse navedene parametre. Celotni prihranki predstavljajo 26,2 % celotne vrednosti receptov, oziroma 23,44 % v okviru OZZ.

*Preglednica 5: Ocenjeni prihranki na letni ravni ob uvedbi TSZ z adalimumabom*

ATC	Splošno ime	Celotna vrednost receptov	Vrednost receptov OZZ	Celotni prihranek z DDV	Prihranek OZZ z DDV	Celotni prihranek kot delež	Prihranek OZZ kot delež
L04AB04	adalimumab	7.786.981,38	6.093.875,74	2.040.263,00	1.428.184,00	26,2 %	23,44 %
<b>Vsota</b>		<b>7.786.981,38</b>	<b>6.093.875,74</b>	<b>2.040.263,00</b>	<b>1.428.184,00</b>	<b>26,2 %</b>	<b>23,44 %</b>

#### Etični vidik

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Zdravila z adalimumabom nimajo statusa sirote, zato se etični vidik se ne upošteva.

**SKLEP: TSZ z adalimumabom se sprejme.**

## 9. Obravnava vlog za razvrstitev novih zdravil

### 9.1. Imlifidaza (Idefirix) – prenos s seje 6/2023

#### 1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-141/2023-DI/1
Datum:	27. 06. 2023
Predlagatelj:	Medison Pharma d.o.o., Trg republike 3, 1000 Ljubljana
Vrsta vloge:	Razvrstitev novega zdravila
Status zdravila:	Originalno – status zdravila sirote
Postopek vodi:	Maja Slapšak

#### 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Del. šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158936	Idefirix, 11 mg, prašek za konc. za razt. za infundiranje, škatla z 1 vialo	imlifidaza

Datum registracije v EU: 25. 8. 2020

**Zadnja posodobitev EPAR:** 16. 1. 2023

**ATC:** L04AA41 Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za zaviranje imunske odzivnosti

**DDD:** 17,5 mg (P)

**Režim izdaje:** H

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Idefirix je indicirano za desenzibilizacijsko zdravljenje pri visoko senzibiliziranih odraslih bolnikih, ki so kandidati za presaditev ledvice, s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa proti razpoložljivemu umrlemu darovalcu. Uporabo zdravila Idefirix je treba omejiti na bolnike, za katere ni verjetno, da bi jim sicer izvedli presaditev skladno z razpoložljivim sistemom za dodelitev ledvic, vključno s programi prioritizacije za visoko senzibilizirane bolnike.

**Farmakološke lastnosti:** Imlifidaza je cisteinska proteaza, pridobljena iz encima bakterije *Streptococcus pyogenes*, ki razgrajuje imunoglobulin G (IgG). Imlifidaza cepi težke verige vseh podskupin človeških IgG, ne pa tudi drugih imunoglobulinov. Cepitev IgG povzroča izgubo efektorskih funkcij, odvisnih od Fc, vključno s CDC in celično posredovano citotoksičnostjo, odvisno od protiteles (ADCC - antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). S cepitvijo vseh IgG imlifidaza zmanjša ravni DSA in tako omogoči presaditev.

**Odmerjanje:** Odmerek temelji na telesni masi bolnika (kg). Priporočeni odmerek je 0,25 mg/kg v obliki enkratnega odmerka, po možnosti 24 ur pred presaditvijo. En odmerek zadostuje za konverzijo rezultata navzkrižnega preskusa pri večini bolnikov, vendar se lahko uporabi še en odmerek v 24 urah po prvem, če je treba. Po zdravljenju z imlifidazo je treba pred presaditvijo potrditi konverzijo rezultata navzkrižnega preskusa iz pozitivne v negativno.

Uporabiti je treba premedikacijo s kortikosteroidi in antihistaminiki, da se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infundiranjem, skladno z rutinskimi postopki v transplantacijski ustanovi. Ker so okužbe dihal najpogostejše okužbe pri bolnikih s hipogamaglobulinemijo, je treba standardni oskrbi 4 tedne dodajati profilaktične peroralne antibiotike. Bolniki, ki prejemajo imlifidazo, morajo poleg tega prejemati tudi standardne učinkovine za deplecijo limfocitov T, z učinkovinami za deplecijo limfocitov B ali brez njih, tj. imlifidaza ne odpravi potrebe po standardnem imunosupresivnem zdravljenju.

**Trajanje zdravljenja:** /

**Način uporabe:** Celoten popolnoma razredčen odmerek je treba infundirati v 15 minutah.

### **3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA**

V Sloveniji je bilo v letu 2021 4.687 bolnikov, ki so bili zdravljeni z vsaj eno dializo z letno rastjo 3,8 %. Na nacionalnem čakalnem seznamu je bilo 97 kandidatov za presaditev ledvice (stanje na dan 31. 12. 2021). V letu 2021 je bilo novih registracij na čakalni seznam 41, od tega 2 ponovni registraciji. Z uvrstitvijo na čakalni seznam je bila v državah članicah Eurotransplanta v letih 2014 do 2018 verjetnost, da bodo kandidati za presaditev ledvice po enem letu še vedno na čakalnem seznamu 64 %, po treh letih pa 35 %. V Sloveniji je bilo v letu 2021 opravljenih 51 presaditev ledvic umrlih darovalcev in 1 presaditev ledvice živega darovalca.

Po oceni strokovnjakov je trenutno v Sloveniji na čakalnem seznamu 82 bolnikov za presaditev ledvice. Visoko senzibiliziranih kandidatov s PRA  $\geq$  85 % je 23. Zelo visoko senzibiliziranih bolnikov s PRA  $\geq$  95 %, za katere je malo verjetno, da bodo prejeli ledvico umrlega darovalca, je 16, od katerih sta 2 vključena v program sprejemljivih neskladij (t.i. acceptable mismatch, AM). Ker nekateri kandidati iz različnih razlogov niso primerni za presaditev, je trenutno na aktivnem čakalnem seznamu 10 zelo visoko senzibiliziranih bolnikov.

**Ocena:** Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki v zakonu ni posebej opredeljena kot prioritarna, povzroča pa veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot srednje velik.

### **5. KLINIČNI VIDIK**

HLA neskladna presaditev zahteva predhodno desenzibilizacijo, da se doseže negativen rezultat navzkrižnega preskusa in močno imunosupresijo. Trenutni protokoli desenzibilizacije vključujejo izmenjavo plazme, plazmaferezo ali imunoadsorpcijo, terapije za deplecijo celic (antitimocitni globulin, rituksimab in alemtuzumab), intravenski imunoglobulin (IVIg) in zaviralec proteasomov bortezomib. Najpogosteje uporabljeni protokoli vključujejo IVIg, rituksimab in plazmaferezo. Ti protokoli niso odobreni ali standardizirani za desenzibilizacijo; tisti, ki se uporabljajo, so dolgotrajni in pogosto niso popolnoma učinkoviti, predstavljajo visoka tveganja in ogrožajo z zdravjem povezano kakovost življenja. Protokoli zlasti pri visoko senzibiliziranih bolnikih povzročijo nepopolno odstranitev protiteles. Potreba po ponavljajočem se odmerjanju več tednov ali mesecev pred presaditvijo pomeni, da so ti protokoli primerni le za presaditve ledvic živih darovalcev.

Intenzivnost nekaterih režimov tudi pomeni, da niso primerni za bolnike s pridruženimi boleznimi.

Bolniki, ki prejmejo imlifidazo, morajo poleg prejemati tudi standardne učinkovine za deplecijo limfocitov T, z učinkovinami za deplecijo limfocitov B ali brez njih. Standardno imunosupresivno zdravljenje vključuje

kortikosteroide, zaviralce kalcinevrina, mofetilmikofenolat, rituksimab, IVlg in alemtuzumab ali konjski antitimocitni globulin. Imlifidaza ne odpravi potrebe po standardnem imunosupresivnem zdravljenju.

Varnost imlifidaze je bila preverjena pri zdravih prostovoljcih v eni klinični študiji faze I. Klinična učinkovitost in varnost pri bolnikih na dializnem zdravljenju zaradi kronične ledvične bolezni, ki so bili kandidati za presaditev ledvice, je bila dokazana v štirih kliničnih študijah faze II. Študije 3. faze niso načrtovane. Ena prospektivna, 5-letna opazovalna študija spremljanja bolnikov, ki so jim presadili ledvico po aplikaciji imlifidaze, je v teku, objavljeni so vmesni rezultati po 3 letih.

**V odprti študiji faze II z eno roko<sup>1</sup>** so ocenjevali učinkovitost in varnost imlifidaze pri odstranjevanju za darovalca specifičnih protiteles proti HLA (DSA, donor-specific antibodies) in konverziji pozitivnega rezultata navzkrižnega preskusa v negativnega pri visoko senzibiliziranih bolnikih in s tem omogočiti presaditev. Pred vključitvijo v študijo so bili vsi vključeni bolniki na čakalnem seznamu za presaditev ledvice in so imeli pozitiven navzkrižni preskus z razpoložljivimi darovalci (vključno z 2 bolnikoma, ki sta imela pozitiven rezultat navzkrižnega preskusa od komplementa odvisne citotoksičnosti (CDC) limfocitov T).

18 bolnikov je prejelo polni odmerek 0,25 mg/kg imlifidaze, od tega so 3 prejeli 2 odmerka v razmaku 12–13 ur, kar je povzročilo cepitev IgG in konverzijo pozitivnega rezultata navzkrižnega preskusa v negativnega pri vseh bolnikih. Pri 57 % bolnikov je prišlo do konverzije rezultata navzkrižnega preskusa v 2 urah, pri 82 % pa v 6 urah. Presaditev je bila uspešna pri vseh bolnikih. 16 bolnikov (89 %) je po 6 mesecih imelo delujočo ledvico (vključno z 2 bolnikoma s potrjenim pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa od komplementa odvisne citotoksičnosti (CDC) limfocitov T). Pri 15 bolnikih je bila vrednost eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bolniki so prejeli imunosupresivno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, zaviralcem kalcinevrina, mofetilmikofenolatom, rituksimabom, IVlg in alemtuzumabom ali konjskim antitimocitnim globulinom. Pri sedmih bolnikih se je pojavila aktivna zavrnitev, ki jo posredujejo protitelesa (AMR, antibody-mediated rejection), en bolnik je imel subklinično AMR, nobena pa ni povzročila izgube presadka.

**Prospektivna, opazovalna, dolgoročna (5-letna) študija<sup>2</sup>** vključuje bolnike, zdravljene z imlifidazo pred presaditvijo ledvice v štirih odprtih, enoskupinskih študijah druge faze. Za oceno dolgoročnega preživetja presadka po zdravljenju z imlifidazo je bila izvedena združena analiza, ki vključuje razpoložljive 3-letne vmesne podatke. Ta analiza vključuje le podatke iz populacije bolnikov s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa pred zdravljenjem z imlifidazo (N=39). Po 3 letih je bilo preživetje bolnikov 90-odstotno. Med 6. in 12. mesecem so bile tri smrti; 1 smrt je bila pripisana gripi, 1 zaradi srčnega zastoja, vzrok tretje smrti ni bil znan. Med 1. in 3. letom ni bilo smrti. Preživetje presadka je bilo po 3 letih 84 %. V začetnih študijah 2. faze je prišlo do treh izgub presadka; enega zaradi hiperakutne zavrnitve, ki ni bila posredovana s protitelesi IgG in 2 zaradi primarno nedelovanja presadka. Dve izgubi alogenskega presadka sta se zgodili med 2. in 3. letom, zaradi zmanjšanja imunosupresije zaradi okužbe pri enem bolniku in slabe adherence imunosupresijskega zdravljenja pri drugem. Stopnja preživetja bolnika in presadka pri bolnikih s presajenim organom po zdravljenju z imlifidazo je bila podobna izidom pri drugih visoko senzibiliziranih bolnikih, ki so prestali presaditev. Povprečni eGFR je bil 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri 21 bolnikih z delujočim presadkom in razpoložljivimi ocenami eGFR po 3 letih. 6 mesecev po presaditvi je bila incidenca zavrnitev, ki jo posredujejo protitelesa, 38 %, pri čemer se je večina epizod pojavila v prvem mesecu po presaditvi. Po začetnih 6 mesecih so poročali o redkih primerih zavrnitve, morda zaradi pomanjkanja protokolarne biopsije pri dolgoročnem spremljanju. Podanaliza bolnikov, za katere velja, da so visoko senzibilizirani s cPRA ≥ 99,9 % je pokazala podobne stopnje preživetja bolnikov, preživetja presadka in eGFR, ob nekoliko višji stopnji zavrnitev, ki jo posredujejo protitelesa. Incidenca in vzorec resnih ali hudih okužb se nista razlikovala od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih s presajeno ledvico na splošno, in vključujejo predvsem okužbe zgornjih dihal in sečil.

**Varnost:** Najpogostejša resna neželena učinka imlifidaze v kliničnih študijah sta bila pljučnica (5,6 %) in sepsa (3,7 %). Najpogostejši NU so bili okužbe (16,7 %) (vključno s pljučnico (5,6 %), okužbami sečil (5,6 %) in sepsa (3,7%)), bolečina na mestu infundiranja (3,7 %), reakcije, povezane z infundiranjem (3,7 %), zvišana raven alanin-aminotransferaze (3,7 %), zvišana raven aspartat-aminotransferaze (3,7 %), mialgija (3,7 %), glavobol (3,7 %) in rdečica (3,7 %).

<sup>1</sup> Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE, Vo AA, Runström A, Laxmyr L, Sjöholm K, Schiött Å, Sonesson E, Wood K, Winstedt L, Kjellman C, Montgomery RA. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation*. 2021 Aug 1;105(8):1808-1817. doi: 10.1097/TP.0000000000003496. PMID: 33093408; PMCID: PMC8294837.

<sup>2</sup> Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2021 Dec;21(12):3907-3918. doi: 10.1111/ajt.16754. Epub 2021 Jul 19.

V kliničnih študijah so se okužbe pojavile pri 16,7 % bolnikov. Devet okužb je bilo resnih in je bilo ocenjeno, da so povezane z uporabo imlifidaze v kliničnih študijah, medtem ko se jih je 5 začelo 30 dni po zdravljenju z imlifidazo. Osem od 9 resnih okužb, povezanih z imlifidazo, je trajalo manj kot 30 dni. Incidenca in vzorec (vključno s povzročiteljem) resnih ali hudih okužb se nista razlikovala od tistih, ki jih na splošno opažajo pri bolnikih s presajeno ledvico.

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** Imlifidaza je vključena v smernice, ki jih je pripravila delovna skupina Evropskega združenja za presaditev organov (ESOT – European Society of Organ Transplantation). Smernice se nanašajo na obravnavo bolnikov, ki so kandidati za presaditev ledvice in imajo prisotna HLA protitelesa. Protokoli, ki jih je treba še opredeliti, vključno z zaviralci proteasoma in drugimi antiplazmocitnimi protitelesi z blokado kostimulacije, imunomodulacijo celic B, usmerjeno na IL-6, ter cepitvijo specifičnih protiteles IgG za darovalca z imlifidazo, so zelo obetavne nove strategije, ki si zaslužijo nadaljnje raziskave. Smernice omenjajo tudi tocilizumab kot eno od obetavnih zdravil.<sup>3,4</sup>

**Ocena:** V odprti študiji faze II z eno roko so preučevali varnost in učinkovitost imlifidaze pri odstranjevanju za darovalca specifičnih protiteles proti HLA (DSA) in konverziji pozitivnega rezultata navzkrižnega preskusa pri visoko senzibiliziranih bolnikih na čakalnem seznamu za presaditev ledvice, ki so imeli pozitiven navzkrižni preskus z razpoložljivimi darovalci. 18 bolnikov je prejelo polni odmerek imlifidaze, od tega so 3 prejeli 2 odmerka v razmaku 12–13 ur, kar je povzročilo cepitev IgG in konverzijo pozitivnega rezultata navzkrižnega preskusa v negativnega pri vseh bolnikih. Pri 57 % bolnikov je prišlo do konverzije rezultata navzkrižnega preskusa v 2 urah, pri 82 % pa v 6 urah. Presaditev je bila uspešna pri vseh bolnikih. 16 bolnikov (89 %) je po 6 mesecih imelo delujočo ledvico (vključno z 2 bolnikoma s potrjenim pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa od komplementa odvisne citotoksičnosti (CDC) limfocitov T). Pri sedmih bolnikih se je pojavila aktivna zavrnitev, ki jo posredujejo protitelesa (AMR), en bolnik je imel subklinično AMR, nobena pa ni povzročila izgube presadka. V dolgoročni opazovalni raziskavi so po 3 letih ugotovili 90 % stopnjo preživetja bolnikov in 84 % stopnjo preživetja presadka, krnjeno za smrt bolnikov z delujočim presadkom. V varnostnem profilu izstopajo pogoste okužbe. Zdravilo je vključeno v evropske smernice. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje imlifidazo kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Ima srednje velik terapevtski pomen.

Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o primerjalni učinkovitosti imlifidaze, da pa ima glede na dosedanje možnosti zdravljenja dodano terapevtsko vrednost.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

Za analizo stroškov in učinkov imlifidaze, indicirane za desenzibilizacijsko zdravljenje pri visoko senzibiliziranih odraslih bolnikih, ki so kandidati za presaditev ledvice, s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa proti razpoložljivemu umrlemu darovalcu, je uporabljena analiza stroškovne učinkovitosti, ki jo primerja s standardnim zdravljenjem (hemodializa/hemofiltracija ali peritonealna dializa). Analiza je bila izvedena z vidika plačnika zdravstvenih storitev, za slovenski prostor. Časovni okvir analize je doživljenjski zaradi kronične narave bolezni. Diskontirana vrednost ICER za osnovni scenarij ob upoštevanju diskontni stopnji znaša 22.536 EUR/QALY. Vrednost je nekoliko višja glede na pridobljena leta življenja in znaša 40.371 EUR/LYG.

### **Analiza finančnih učinkov**

Predlagatelj je pripravil analizo finančnih učinkov na podlagi predvidenega števila bolnikov. Ena viala zadostuje za bolnike s težo ≤44 kg, 2 viali za tiste, ki tehtajo med 44–88 kg, in 3 viale za bolnike, ki tehtajo ≥88 kg. Ocenjeni stroški so izračunani po NDC ceni in upoštevanju razporeditvi odmerkov, kjer 90 % bolnikov prejme 2 viali, 10 % bolnikov prejme 3 viale, 6,5 % bolnikov pa potrebuje drugi odmerek. Predviden skupni strošek v prvih treh letih po prihodu na trg znaša 1.911.714 EUR oziroma 318.619 EUR povprečno na bolnika.

Predlagatelj v novem scenariju, ki predvideva prihod imlifidaze na trg, v okviru sprememb zaradi uvedbe zdravila in ostalih neposrednih stroškov upošteva strošek transplantacije ledvice in strošek zdravljenja po preteku enoletnega pooperativnega obdobja po transplantaciji. Finančni učinek se z leti znižuje, ker stroški v okviru prvega (referenčnega) scenarija konstantno naraščajo, medtem ko so stroški povezani z vstopom imlifidaze na

<sup>3</sup> Mamode N, Bestard O, Claas F, et al. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. *Transpl Int.* 2022 Aug 10;35:10511. doi: 10.3389/ti.2022.10511. PMID: 36033645; PMCID: PMC9399356.

<sup>4</sup> Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant.* 2017 Sep;17(9):2381-2389. doi: 10.1111/ajt.14228. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28199785.



trg v veliki večini omejeni na stroške odmerjanja zdravila in stroške transplantacije, ki se pri novo uvedenih bolnikih pojavijo le v prvem letu projekcije.

**Ocena:** Analiza stroškovne koristnosti kaže, da je zdravljenje z imlifidazo v primerjavi s hemodializo stroškovno učinkovito. Zdravilo povečuje strošek zdravljenja, finančni učinek je zelo pomemben.

## **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Imlifidaza ima status zdravila sirote.

**Ocena:** Etični vidik se upošteva.

## **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Imlifidaza je financirana iz javnih sredstev v več državah EU.

### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**HAS (Francija):** Ocena ASMR III (zmerno). Imlifidaza zagotavlja zmerno izboljšanje možnosti zdravljenja (ASMR III) pri desenzibilizaciji hiperimunih odraslih bolnikov, ki čakajo na presaditev ledvice in so pozitivni na antigene razpoložljivega presadka umrlega darovalca ter imajo nizko verjetnost, da bodo presajeni v okviru trenutnega sistema razdeljevanja (in dodeljevanja) presadkov, tudi v okviru prednostnih nalog in/ali programov, namenjenih hiperimunim bolnikom.

Komisija za ekonomsko in javnozdravstveno vrednotenje ugotavlja, da imlifidaza ni stroškovno učinkovita zaradi negotovosti, povezanih z oceno rezultatov in metodoloških zadržkov.<sup>5</sup>

**IQWiG (Nemčija):** Zaradi statusa zdravila sirote je narejena le ocena ciljne populacije bolnikov, primernih za zdravljenje z imlifidazo in stroškov.<sup>6</sup>

**GBA (Nemčija):** Ugotavljajo dodatno koristnost, vendar podatki ne omogočajo njene natančnejše opredelitve (kvantifikacije).<sup>7</sup>

**NICE (VB):** NICE priporoča financiranje imlifidaze, vendar le za enkratno aplikacijo.<sup>8</sup>

**SMC (Škotska):** Odobreno financiranje imlifidaze v okviru NHS Scotland; samo v okviru sheme za dostop bolnikov (PAS), ki zagotavlja rezultate stroškovne učinkovitosti, na katerih je temeljila odločitev, ali v okviru enakovredne ali nižje cene PAS/cenika.

**TLV (Švedska):** Ocenjujejo, da je ocena preživetja v skupini bolnikov z imlifidazo negotova. Trajanje preživetja po presaditvi oziroma dializi je zelo pomembno za izid zdravstvene ekonomske ocene. Zato so pripravili dva scenarija farmakoekonomske analize; po enem je imlifidaza v primerjavi z dializo stroškovno učinkovita, v drugem pa dominantna.<sup>9</sup>

NCPE (Irska): /

ZIN (Nizozemska): /

CADTH (Kanada): /

***Povzetek ocen neodvisnih revij: /***

## **8. SKLEP**

**Zdravilo Idefirix se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na seznam B\* z naslednjo omejitvijo predpisovanja:**

1. Za desenzibilizacijsko zdravljenje pri visoko senzibiliziranih odraslih bolnikih, ki so kandidati za presaditev ledvice, s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa proti razpoložljivemu umrlemu darovalcu. Uporabo zdravila Idefirix je treba omejiti na bolnike, za katere ni verjetno, da bi jim sicer izvedli presaditev skladno z razpoložljivim sistemom za dodelitev ledvic, vključno s programi prioritizacije za visoko senzibilizirane bolnike.
2. Zdravilo se financira KO za Nefrologijo UKC Ljubljana.

<sup>5</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3332338/fr/idefix-implifidase](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3332338/fr/idefix-implifidase)

<sup>6</sup> [https://www.iqwig.de/download/g21-09\\_implifidase\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-09_implifidase_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf)

<sup>7</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5002/2021-09-02\\_AM-RL-XII\\_Implifidase\\_D-647.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5002/2021-09-02_AM-RL-XII_Implifidase_D-647.pdf)

<sup>8</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA809/chapter/1-Recommendations>

<sup>9</sup> <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv/2021-02-08-halsoekonomisk-bedomning-av-idefix-for-att-bryta-ner-donatorspecifika-antikroppar-hos-patienter-som-ska-genomga-njurtransplantation.html?query=idefix>

## Obrazložitev

Imlifidaza je indicirana za desenzibilizacijsko zdravljenje pri visoko senzibiliziranih odraslih bolnikih, ki so kandidati za presaditev ledvice, s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa proti razpoložljivemu umrlemu darovalcu. Uporabo zdravila Idefirix je treba omejiti na bolnike, za katere ni verjetno, da bi jim sicer izvedli presaditev skladno z razpoložljivim sistemom za dodelitev ledvic, vključno s programi prioritizacije za visoko senzibilizirane bolnike. Imlifidaza je cisteinska proteaza, pridobljena iz encima bakterije *Streptococcus pyogenes*, ki razgrajuje IgG. Cepi težke verige vseh podskupin humanih IgG, ne pa tudi drugih imunoglobulinov. En odmerek zadostuje za konverzijo rezultata navzkrižnega preskusa pri večini bolnikov, vendar se lahko uporabi še en odmerek v 24 urah po prvem, če je treba.

Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki v zakonu ni posebej opredeljena kot prioriteta, povzroča pa veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot srednje velik. V odprti študiji faze II z eno roko so preučevali varnost in učinkovitost imlifidaze pri odstranjevanju za darovalca specifičnih protiteles proti HLA (DSA) in konverziji pozitivnega rezultata navzkrižnega preskusa pri visoko senzibiliziranih bolnikih na čakalnem seznamu za presaditev ledvice, ki so imeli pozitiven navzkrižni preskus z razpoložljivimi darovalci. 18 bolnikov je prejelo polni odmerek imlifidaze, od tega so 3 prejeli 2 odmerka v razmaku 12–13 ur, kar je povzročilo cepitev IgG in konverzijo pozitivnega rezultata navzkrižnega preskusa v negativnega pri vseh bolnikih. Pri 57 % bolnikov je prišlo do konverzije rezultata navzkrižnega preskusa v 2 urah, pri 82 % pa v 6 urah. Presaditev je bila uspešna pri vseh bolnikih. 16 bolnikov (89 %) je po 6 mesecih imelo delujočo ledvico (vključno z 2 bolnikoma s potrjenim pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa od komplementa odvisne citotoksičnosti (CDC) limfocitov T). Pri sedmih bolnikih se je pojavila aktivna zavrnitev, ki jo posredujejo protitelesa (AMR), en bolnik je imel subklinično AMR, nobena pa ni povzročila izgube presadka. V dolgoročni opazovalni raziskavi so po 3 letih ugotovili 90 % stopnjo preživetja bolnikov in 84 % stopnjo preživetja presadka, krnjeno za smrt bolnikov z delujočim presadkom. V varnostnem profilu izstopajo pogoste okužbe. Zdravilo je vključeno v evropske smernice. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje imlifidazo kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Ima srednje velik terapevtski pomen.

Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o primerjalni učinkovitosti imlifidaze, da pa ima glede na dosedanje možnosti zdravljenja dodano terapevtsko vrednost.

Analiza stroškovne koristnosti kaže, da je zdravljenje z imlifidazo v primerjavi s hemodializo stroškovno učinkovito. Zdravilo povečuje strošek zdravljenja, finančni učinek je zelo pomemben.

Etični vidik se upošteva.

Referenčni viri ocenjujejo, da ima imlifidaza v obravnavani indikaciji zmerno dodatno koristnost, nejasnost glede dolgoročnega preživetja bolnikov pa zelo otežuje oceno klinične in stroškovne učinkovitosti.

Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

## 9.2. **budezonid (Kinpeygo) – prenos s seje 6/2023**

### 1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-173/2023-DI/1
Datum:	1. 8.2023
Predlagatelj:	STADA; Družba za prodajo zdravil d.o.o., Dunajska cesta 156, 1000 Ljubljana
Vrsta vloge:	Razvrstitev novega zdravila
Status zdravila:	Originalno – <b>status zdravila sirote</b>
Postopek vodi:	Nataša Jakša

### 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Del. šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158888	Kinpeygo 4 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem 120x	<i>budezonid</i>

Datum registracije v EU: 15. 7. 2022

Zadnja posodobitev EPAR: 21. 8. 2023

Režim izdaje: Rp

ATC: A07EA06 Antidiaroiiki, protivnetna/protiinfekcijska zdravila z delovanjem v črevesju, kortikosteroidi z lokalnim delovanjem

DDD (WHO): Za to obliko in indikacijo še ni določen

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Kinpeygo je indicirano za zdravljenje primarne imunoglobulin A (IgA) nefropatije (IgAN) pri odraslih, pri katerih obstaja tveganje za hitro napredovanje bolezni z razmerjem med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR - urine protein-to-creatinine ratio)  $\geq 1,5$  g/gram.

**Farmakološke lastnosti:** Predvideno delovanje budezonida je zaviranje celic B v sluznici, ki se nahajajo v Peyerjevih ploščah v ileumu, ter zaviranje njihove proliferacije in diferenciacije v plazmatke, ki proizvajajo protitelesa IgA1 s pomanjkanjem galaktoze (Gd-IgA1 - galactose-deficient IgA1) v sluznici. Zato se pričakuje, da bosta pojav protiteles Gd-IgA1 in nastanek imunskih kompleksov v sistemskega obtoku zavrta, kar bo preprečilo nadaljnje učinke odlaganja imunskih kompleksov, ki vsebujejo Gd-IgA1, v glomerulnih mezangijskih celicah, kar se kaže kot glomerulonefritis in izguba ledvične funkcije.

**Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 16 mg enkrat na dan zjutraj, vsaj eno uro pred obrokom, devet mesecev. Pred prenehanjem zdravljenja je treba odmerek zmanjšati na 8 mg enkrat na dan v obdobju dveh tednov zdravljenja; odmerek se lahko po presoji izbranega zdravnika zmanjša na 4 mg enkrat na dan za dodatna dva tedna. O ponovnem zdravljenju se lahko razmisli po presoji izbranega zdravnika. Varnost in učinkovitost zdravljenja z nadaljnimi cikli zdravila Kinpeygo nista bili dokazani.

**Način uporabe:** Trde kapsule s prirejenim sproščanjem je treba pogoltniti cele z vodo zjutraj, vsaj eno uro pred obrokom. Kapsul se ne sme odpirati, zdrobiti ali žvečiti, saj lahko to vpliva na profil sproščanja zdravila.

### **3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA**

Ocenjujejo, da je letna incidenca IgA nefropatije približno 25 bolnikov na milijon prebivalcev. Glede na podatke KO za nefrologijo UKC Ljubljana smo v Sloveniji v zadnjih petih letih imeli, po tem ko so izločili vse sekundarne oblike IgA nefropatij, da bi opredelili zgolj primarno obliko, 13 bolnikov na milijon prebivalcev.

Za zdravljenje IgA nefropatije ni registriranih zdravil.

**Ocena:** Obravnavana indikacija ni posebej opredeljena v zakonu, povzroča pa pomembno družbeno breme. Komisija ocenjuje njegov javnozdravstveni pomen kot srednje velik.

### **4. KLINIČNI VIDIK**

#### **Terapevtski pomen in relativna terapevtska vrednost**

Zlati standard pri postavitvi diagnoze IgA nefropatije je ledvična biopsija. Zdravljenje je odvisno od prezentacije bolezni ob postavitvi diagnoze. Glavna dejavnika pri odločanju o zdravljenju sta stopnja proteinurije in stopnja ledvične okvare. Pri vseh bolnikih s proteinurijo nad 0,5 g na dan, povišanim krvnim tlakom ali okvarjenim ledvičnim delovanjem je temelj zdravljenja neimunološka terapija: uvedba zaviralca angiotenzinske konvertaze (angl. angiotensin converting enzyme, ACE) ali zaviralca receptorjev angiotenzina II (angl. angiotensin receptor blocker, ARB). Če je kljub šestmesečni terapiji z zaviralcem ACE ali ARB ob urejenem krvnem tlaku proteinurija nad 1 g na dan ali pride do poslabšanja ledvičnega delovanja, se priporoča zdravljenje z glukokortikoidi. Smernice KDIGO (angl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes) priporočajo tudi uvedbo ribjega olja. Pri hitro napredujočem glomerulonefritisu z ekstrakapilarno proliferacijo z nastajanjem polmesecev v več kot 50 % glomerulov priporočajo imunosupresivno zdravljenje z glukokortikoidi in ciklofosfamidom ali azatioprinom.

**Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana raziskava faze 2b (NEFIGAN)**<sup>10</sup> je obsegala 6-mesečno pripravljajalno fazo, 9-mesečno zdravljenje in 3-mesečno spremljanje na 62 nefroloških klinikah v desetih evropskih državah. Vključili so bolnike, stare najmanj 18 let, z biopsijsko potrjeno primarno nefropatijo IgA in vztrajno proteinurijo kljub optimalni blokadi sistema renin-angiotenzin (RAS). Bolnike so z računalniškim algoritmom v razmerju 1:1:1 naključno razporedili na 16 mg/dan TRF budezonida (targeted-release formulation of budesonide: TRF-budesonide), 8 mg/dan TRF-budezonida ali placebo, stratificirano glede na izhodiščno razmerje urinskih beljakovin in kreatinina (UPCR). Bolniki so v fazi zdravljenja enkrat na dan 1 uro pred zajtrkom sami jemali zamaskirane kapsule. Vsi bolniki so med raziskavo nadaljevali optimalno zdravljenje z blokado RAS. Primarni izid je bila povprečna sprememba UPCR glede na izhodiščno vrednost po 9 mesečnem zdravljenju, ki je bila ocenjena v celotnem naboru za analizo, opredeljenem kot vsi randomizirani bolniki, ki so vzeli vsaj en odmerek preskušane zdravila in imeli vsaj eno meritev učinkovitosti po odmerku. Varnost je bila ocenjena pri vseh bolnikih, ki so prejeli intervencijo. Med 11. decembrom 2012 in 25. junijem 2015 je bilo zdravljenih 150 randomiziranih bolnikov, 149 bolnikov pa je bilo primernih za celoten niz analize. Na splošno je bil TRF-budezonid (16 mg/dan plus 8 mg/dan) po 9 mesecih povezan s 24,4 odstotnim zmanjšanjem povprečnega UPCR glede na izhodišče (sprememba UPCR v primerjavi s placebom 0,74; 95 % IZ 0,59-0,94; p=0,0066). Po 9 mesecih

<sup>10</sup> Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, Floege J, Hetzel G, Jardine AG, Locatelli F, Maes BD, Mercier A, Ortiz F, Praga M, Sørensen SS, Tesar V, Del Vecchio L; NEFIGAN Trial Investigators. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2117-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30550-0. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28363480.

se je povprečni UPCR zmanjšal za 27,3 % pri 48 bolnikih, ki so prejeli 16 mg/dan (0,71; 0,53-0,94; p=0,0092), in za 21,5 % pri 51 bolnikih, ki so prejeli 8 mg/dan (0,76; 0,58-1,01; p=0,0290); pri 50 bolnikih, ki so prejeli placebo, se je povprečni UPCR povečal za 2,7 %. Učinek se je ohranil ves čas spremljanja. Pojavnost neželenih dogodkov je bila v vseh skupinah podobna (43 [88 %] od 49 v skupini, ki je prejela zdravilo TRF-budezonid 16 mg/dan, 48 [94 %] od 51 v skupini, ki je prejela zdravilo TRF-budezonid 8 mg/dan, in 42 [84 %] od 50 kontrolnih bolnikov). Dva od 13 resnih neželenih učinkov sta bila verjetno povezana s TRF-budezonidom: globoka venska tromboza (16 mg/dan) in nepojasnjeno poslabšanje ledvične funkcije v času spremljanja (zmanjšanje odmerka s 16 mg/dan na 8 mg/dan).

V abstraktu so povzeti rezultati **raziskave faze 3 NeflgArd**<sup>11</sup>, ki je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana mednarodna klinična študija, v kateri je sodelovalo 360 bolnikov. Bolniki so morali biti ob vključitvi stari 18 let ali več z biopsijsko potrjeno primarno IgAN, s proteinurijo >1 g/24 h in eGFR 35-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kljub optimizirani blokadi RAS. Bolniki so randomizirani v razmerju 1:1 na budezonid 16 mg/dan ali placebo. Primarni izid, ki temelji na prvih 199 bolnikih, je odstotek zmanjšanja razmerja urinskih beljakovin in kreatinina (UPCR) po 9 mesecih zdravljenja. Sekundarni cilji vključujejo razliko v delovanju ledvic med osebami, ki so prejemale zdravilo, in tistimi, ki so prejemale placebo, izmerjeno z eGFR, ter razmerje med albuminom in kreatininom v urinu (UACR) po 9 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

**Rezultati:** Med septembrom 2018 in oktobrom 2020 je bilo pregledanih 657 oseb. Od tega je bilo 306 bolnikov randomiziranih, 199 z 9-mesečnim spremljanjem pa je bilo vključenih v analize učinkovitosti dela A študije. Po 9 mesecih se je srednja vrednost UPCR v skupini z budezonidom v primerjavi s skupino s placebom zmanjšala za 27 % (p=0,0005). Po 9 mesecih je ta skupina imela statistično pomembno 7-odstotno (3,87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) korist zdravljenja glede eGFR (p=0,0029). V obeh skupinah je bila podobna pojavnost neželenih dogodkov.

**Varnost:** V klinični študiji faze 3 z budezonidom so kot o neželenem učinku zdravila najpogosteje poročali o aknah, pri približno 10 % bolnikov, ter o hipertenziji, perifernem edemu, obraznem edemu in dispepsiji, pri približno 5 % bolnikov; ti neželeni učinki so bili v glavnem blagi ali zmerni in reverzibilni, kar je odražalo majhno sistemsko izpostavljenost budezonidu po peroralnem dajanju.

Posebna opozorila so na hiperkorticismem in supresijo adrenalne osi, okvaro jeter, simptome zaradi ukinitve kortikosteroidov pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi, okužbe.

Budezonid se presnavlja s CYP3A4 in vstopa v interakcije. Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** V smernicah KDIGO iz leta 2021 je budezonid s prirejenim sproščanjem omenjen kot novo zdravilo za zdravljenje bolnikov z IgAN, a še ni vključen vanje s priporočilom.<sup>12</sup>

**Ocena:** Učinkovitost in varnost lokalno, v črevesni sluznici delujočega budezonida s prirejenim sproščanjem so ocenili v klinični študiji faze IIb s 150 bolniki z biopsijsko potrjeno primarno nefropatijo IgA in vztrajno proteinurijo kljub optimalni blokadi RAS, ki so jih v enakih deležih naključno razporedili na 16 mg/dan budezonida, 8 mg/dan budezonida ali placebo, stratificirano glede na izhodiščno razmerje urinskih beljakovin in kreatinina (UPCR). Po 9 mesecih se je povprečni UPCR zmanjšal za 27,3 % pri 48 bolnikih, ki so prejeli 16 mg/dan (0,71; 0,53-0,94; p=0,0092), in za 21,5 % pri 51 bolnikih, ki so prejeli 8 mg/dan (0,76; 0,58-1,01; p=0,0290); pri 50 bolnikih, ki so prejeli placebo, se je povprečni UPCR povečal za 2,7 %. Učinek se je ohranil v času 3-mesečnega spremljanja. V še neobjavljeni študiji faze III budezonida v primerjavi s placebom s 306 bolniki z biopsijsko potrjeno primarno IgAN, s proteinurijo >1 g/24 h in eGFR 35-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kljub optimizirani blokadi RAS, se je vrednost UPCR v skupini z budezonidom v primerjavi s skupino s placebom zmanjšala za 27 % (p=0,0005). Po 9 mesecih je ta skupina imela 7-odstotno (3,87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) korist zdravljenja glede eGFR (p=0,0029). Kljub lokalnemu delovanju budezonida se pojavljajo sistemski neželeni učinki, verjetno pa v manjši meri kot pri sistemskih glukokortikoidih. Zdravilo še ni vključeno v smernice. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje budezonid kot zdravilo z vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o primerjalni učinkovitosti; v posredni primerjavi s sistemskimi glukokortikoidi pa ima verjetno manj neželenih učinkov.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

Predlagatelj je pripravil analizo stroškovne uporabnosti. Namen analize je bil ugotoviti stroškovno koristnost budezonida za zdravljenje IgAN pri odraslih, pri katerih obstaja tveganje za hitro napredovanje bolezni, z UPCR > 1,5 g/gram, v primerjavi s standardno podporno oskrbo, ki se trenutno uporablja za zdravljenje takšnih bolnikov

<sup>11</sup> Barratt J, Stone A, Kristensen J. Nefecan for the treatment of IgA nephropathy in patients at risk of progressing to end-stage renal disease: the NeflgArd phase 3 trial results. POS-830. *Kidney International Reports*. 2021;6:S361. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.868>

<sup>12</sup> [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00553-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00553-6/fulltext)

v Sloveniji. Analiza je izvedena z vidika plačnika zdravljenja. Rezultati analize so pokazali, da zdravljenje z budezonidom bolnikom prinese 0,089 dodatnega leta življenja in 0,308 dodatnega kakovostnega leta življenja. Stroški zdravljenja se ob tem povešajo za 23.154 EUR. ICUR budezonida v kombinaciji s standardno podporno oskrbo v primerjavi s samo standardno podporno oskrbo znaša 75.246 EUR.

#### **Analiza finančnih učinkov**

Predlagatelj je izračune za budezonid naredil ob predpostavki, da bo zdravljenje posameznega bolnika trajalo 9 mesecev in da bo prejemal priporočeni odmerek zdravila 16 mg/dan, kar pomeni za celotno zdravljenje 9 škatel zdravila. Zdravilo ima odobreno IVDC. Predvidena skupna prodaja v prvih treh letih prihoda na trg znaša 1.466.655 EUR.

**Ocena:** Predlagateljeva ocena števila bolnikov je prenizka, saj je novo diagnosticiranih bolnikov s primarno nefropatijo IgA okrog 25 letno. Ekonomska analiza kaže, da je budezonid v primerjavi s standardnim zdravljenjem učinkovitejši in dražji, vrednost ICUR je nesprejemljivo visoka. Zdravilo povečuje strošek zdravljenja in ima pomemben vpliv na proračun plačnika.

Budezonid je že razvrščen na listo P70 v več oblikah in jakostih za različne indikacije. Cena dnevnega odmerka budezonida, trde kapsule s prirejenim sproščanjem za zdravljenje primarne IgA nefropatije pa znaša 217 EUR.

#### **6. ETIČNI VIDIK**

Komisija je v postopku razvrščanja zdravila obravnavala tudi etični vidik. Ta se na podlagi 14. člena Pravilnika kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje hudih ali redkih bolezni. Zdravilo ima status sirote.

**Ocena:** Etični vidik se upošteva.

#### **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Zdravilo je krito iz javnih sredstev le v Nemčiji.

##### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

HAS (Francija): /  
IQWiG (Nemčija): /  
GBA (Nemčija): /  
NCPE (Irska): /  
ZIN (Nizozemska): /  
NICE (VB): /  
SMC (Škotska): /  
CADTH (Kanada): /  
TLV (Švedska): /

##### ***Povzetek ocen neodvisnih revij: /***

#### **8. SKLEP**

**Zdravilo Kinpeygo se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo (P100\*) z naslednjo omejitvijo predpisovanja:**

1. Za zdravljenje primarne imunoglobulin A (IgA) nefropatije pri odraslih, pri katerih obstaja tveganje za hitro napredovanje bolezni z razmerjem med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR)  $\geq 1,5$  g/gram.
2. Zdravilo indicira specialist nefrolog.

##### **Obrazložitev**

Budezonid s kontroliranim sproščanjem je indiciran za zdravljenje primarne imunoglobulin A (IgA) nefropatije (IgAN) pri odraslih, pri katerih obstaja tveganje za hitro napredovanje bolezni z razmerjem med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR - urine protein-to-creatinine ratio)  $\geq 1,5$  g/gram. Budezonid zavira delovanje celic B v sluznici, ki se nahajajo v Peyerjevih ploščah v ileumu, ter zavira proliferacijo in diferenciacijo v plazmatke, ki proizvajajo protitelesa IgA1 s pomanjkanjem galaktoze (Gd-IgA1 - galactose-deficient IgA1) v sluznici.

Obravnavana indikacija ni posebej opredeljena v zakonu, povzročča pa pomembno družbeno breme. Komisija ocenjuje njegov javnozdravstveni pomen kot srednje velik.

Učinkovitost in varnost lokalno, v črevesni sluznici delujočega budezonida s prirejenim sproščanjem so ocenili v klinični študiji faze IIb s 150 bolniki z biopsijsko potrjeno primarno nefropatijo IgA in vztrajno proteinurijo kljub optimalni blokadi RAS, ki so jih v enakih deležih naključno razporedili na 16 mg/dan budezonida, 8 mg/dan budezonida ali placebo, stratificirano glede na izhodiščno razmerje urinskih beljakovin in kreatinina (UPCR). Po 9 mesecih se je povprečni UPCR zmanjšal za 27,3 % pri 48 bolnikih, ki so prejeli 16 mg/dan (0,71; 0,53-0,94; p=0,0092), in za 21,5 % pri 51 bolnikih, ki so prejeli 8 mg/dan (0,76; 0,58-1,01; p=0,0290); pri 50 bolnikih, ki so prejeli placebo, se je povprečni UPCR povečal za 2,7 %. Učinek se je ohranil v času 3-mesečnega

spremljanja. V še neobjavljeni študiji faze III budezonida v primerjavi s placebom s 306 bolniki z biopsijsko potrjeno primarno IgAN, s proteinurijo >1 g/24 h in eGFR 35-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kljub optimizirani blokadi RAS, se je vrednost UPCr v skupini z budezonidom v primerjavi s skupino s placebom zmanjšala za 27 % (p=0,0005). Po 9 mesecih je ta skupina imela 7-odstotno (3,87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) korist zdravljenja glede eGFR (p=0,0029). Kljub lokalnemu delovanju budezonida se pojavljajo sistemski neželeni učinki, verjetno pa v manjši meri kot pri sistemskih glukokortikoidih. Zdravilo še ni vključeno v smernice. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje budezonid kot zdravilo z vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o primerjalni učinkovitosti; v posredni primerjavi s sistemskimi glukokortikoidi pa ima verjetno manj neželenih učinkov.

Predlagateljeva ocena števila bolnikov je prenizka, saj je novo diagnosticiranih bolnikov s primarno nefropatijo IgA okrog 25 letno. Ekonomska analiza kaže, da je budezonid v primerjavi s standardnim zdravljenjem učinkovitejši in dražji, vrednost ICUR je nesprejemljivo visoka. Zdravilo povečuje strošek zdravljenja in ima pomemben vpliv na proračun plačnika.

Budezonid je že razvrščen na listo P70 v več oblikah in jakostih za različne indikacije. Cena dnevnega odmerka budezonida, trde kapsule s prirejenim sproščanjem za zdravljenje primarne IgA nefropatije pa znaša 217 EUR. Etični vidik se upošteva.

Referenčni viri budezonida še niso ocenili.

Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

### 9.3. **maraliksibat (Livmarli)**

#### 1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-180/2023-DI/1
Datum:	02. 08. 2023
Predlagatelj:	ExCEED Orphan distribution d.o.o., Savska cesta 32, 10 000 Zagreb, Hrvaška
Vrsta vloge:	Razvrstitev novega zdravila
Status vloge:	Prva obravnava
Status zdravila:	Originalno – <b>status zdravila sirote</b>
Postopek vodi:	Maja Slapšak

#### 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Delovna šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158882	Livmarli 9,5 mg/ml peroralna raztopina 30 ml, 1x	<i>maraliksibat</i>

**Datum registracije zdravila v EU:** 9. 12. 2022 - **dovoljenje za promet pod posebnimi okoliščinami (exceptional circumstances)**

**Zadnja posodobitev EPAR:** 5. 7. 2023

**ATC:** A05AX04 Zdravila za bolezni žolča in jeter, druga zdravila za bolezni žolča

**DDD:** /

**Režim izdaje:** Rp/Spec

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Livmarli je indicirano za zdravljenje holestatskega pruritusa pri bolnikih z Alagillovim sindromom (ALGS), starih 2 meseca in več.

**Farmakološke lastnosti:** Maraliksibat je reverzibilen, močan, selektiven zaviralec prenašalca žolčnih kislin v ileumu (ileal bile acid transporter: IBAT), ki se minimalno absorbira. Maraliksibat deluje lokalno v distalnem ileumu, kjer zmanjša ponovni privzem žolčnih kislin in poveča izločanje žolčnih kislin skozi kolon, s čimer zmanjša koncentracijo žolčnih kislin v serumu.

**Odmerjanje:** Priporočeni ciljni odmerek je 380 g/kg enkrat na dan. Začetni odmerek je 190 g/kg enkrat na dan, po enem tednu pa ga je treba povečati na 380 g/kg enkrat na dan. Odmerek se lahko znova poveča glede na bolnikovo prenašanje. Največji priporočeni dnevni odmerek za bolnike s telesno maso več kot 70 kg je 3 ml (28,5 mg).

**Način uporabe:** Zdravilo daje skrbnik ali bolnik peroralno po brizgi za peroralno dajanje zjutraj pred obrokom (do 30 minut) ali skupaj z njim.

#### 3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

Alagillov sindrom (ALGS) je redka genetska bolezen, ki prizadene predvsem jetra in srce. Težave, povezane s to motnjo, se običajno pokažejo v zgodnjem otroštvu. Motnja se deduje avtosomno dominantno, ocenjena

razširjenost pa je 1 na 30.000 do 1 na 40.000 živorojenih otrok. Ime je dobil po francoskem pediatru Danielu Alagillu, ki je bolezen prvič opisal leta 1969.

Junija letos je bil razvrščen odeviksibat, prvi zaviralec IBAT na našem trgu, ki ga prejema 1 otrok s progresivno družinsko intrahepatično holestazo (PFIC). Izdatki za ursodeoksiholno kislino, ki se lahko uporablja tudi za zdravljenje ALGS, so v letu 2022 znašali 593.120 evrov.

Na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana vodijo 6 bolnikov z Alagillovim sindromom; 2 sta s transplantacijo jeter, trenutno zdravijo enega bolnika z maraliksibatom, ki ga financira ZZS preko izjemnega povračila. Na KOGE UKC Ljubljana vodijo enega odraslega bolnika, ki ima obvladan pruritus solestiraminom.

**Ocena:** Ker gre za zdravilo za zdravljenje hude, redke bolezni, ki ni posebej opredeljena v zakonu, pomeni pa veliko breme za bolnike in družine, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot srednje velik.

#### **4. KLINIČNI VIDIK**

##### **Terapevtski pomen in relativna terapevtska vrednost**

ALGS lahko privede do kopičenja žolčnih kislin v jetrih s hudim pruritusom in do holestaze. Spekter bolezni sega od blage do hude oblike bolezni srca in/ali jeter. Smrtnost sega do 10 %, okrog 50–75 % bolnikov potrebuje presaditev jeter v odrasli dobi. Pri teh bolnikih je pruritus pomembna indikacija za presaditev. Bolniki se zdravijo simptomatsko z mono ali kombinirano terapijo z ursodeoksiholno kislino,olestiraminom, rifampicinom, antihistaminiki in sedativi. V praksi je ursodeoksiholna kislina zdravilo prve izbire za holestazo ne glede na etiologijo. Huda holestaza, ki jo spremlja izrazito srbenje, kot je Alagillov sindrom in PFIC, praviloma zahteva dodatekolestiramina.

**ICONIC je bila s placebom nadzorovana, dvojno slepa, randomizirana študija faze 2b<sup>13</sup>** z odprtim podaljšanjem pri otrocih (starih od 1 do 18 let) s sindromom Alagille. Udeleženci so imeli več kot trikrat višjo raven žolčnih kislin v serumu (sBA) in težko obvladljiv pruritus. Po 18 tednih zdravljenja z maraliksibatom 380 µg/kg enkrat na dan so bili udeleženci naključno razporejeni (1 : 1), da nadaljujejo z maraliksibatom ali 4 tedne prejemajo placebo. Nato so vsi udeleženci do 48. tedna prejemali odprto zdravilo maraliksibat. Med dolgoročnim podaljšanjem (poročali so o 204 tednih) so odmerke povečali na 380 µg/kg dvakrat na dan. Primarni izid je bila povprečna sprememba sBA med randomiziranim obdobjem odtegnitve zdravila pri udeležencih z vsaj 50-odstotnim zmanjšanjem sBA do 18. tedna. Holestastični pruritus je bil ocenjen z uporabo lestvic 0-4, ki so jih ocenili opazovalec, bolnik in zdravnik. Varnostna populacija je bila opredeljena kot vsi udeleženci, ki so prejeli vsaj en odmerek maraliksibata.

*Ugotovitve:* Med 28. oktobrom 2014 in 14. avgustom 2015 je bilo vključenih 31 udeležencev (povprečna starost 5,4 leta [SD 4-25]), pri 28 pa je bila opravljena analiza v 48. tednu. Od 29 udeležencev, ki so vstopili v randomizirano obdobje odtegnitve zdravila, je bilo deset (34 %) žensk in 19 (66 %) moških. Ob vstopu v študijo je 28 (90 %) od 31 udeležencev prejelo ursodeoksiholno kislino, rifampicin ali oboje. Pri udeležencih, ki so prešli na placebo, sta se v randomiziranem obdobju odtegnitve pomembno povečala sBA (94 µmol/l, 95 % CI 23 do 164) in pruritus (1,7 točk, 95 % CI 1,2 do 2,2), medtem ko so udeleženci, ki so nadaljevali z maraliksibatom, ohranili učinek zdravljenja. Študija je dosegla primarni izid (najmanjša kvadratna povprečna razlika -117 µmol/L, 95 % CI -232 do -2). Od izhodiščne vrednosti do 48. tedna sta se izboljšala sBA (-96 µmol/L, -162 do -31) in pruritus (-1,6 točk, -2,1 do -1,1). Pri udeležencih, ki so nadaljevali do 204. tedna (n=15), so se vsa izboljšanja ohranila. Maraliksibat 380 µg/kg enkrat na dan je izboljšal pruritus ali holestazo ali oboje pri več kot 80 % udeležencev. V 48. tednu je imelo 26 od 31 udeležencev zmanjšan srbež in 24 od 29 udeležencev ≥ 20 % zmanjšanje ravni žolčnih kislin v serumu v primerjavi z izhodiščem.

Maraliksibat je bil na splošno varen in so ga bolniki dobro prenašali. Najpogostejši neželeni učinki so bili povezani s prebavili. Večina neželenih učinkov je bila samoomejujočih in blage do zmerne resnosti.

**Analiza združenih podatkov<sup>14</sup>** iz dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj maraliksibata pri 57 otrocih z ALGS in holestatskim srbenjem kaže klinično in statistično pomembna izboljšanja pruritusa, ki so bila opažena v 48. tednu, kar je predstavljalo 60 tednov terapije pri tistih, ki so v fazi študije prejemali aktivno zdravilo v primerjavi s placebom. Študijo je zaključilo 26 udeležencev. Mediana časa spremljanja v obeh študijah je bila 3,9 leta.

<sup>13</sup> Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34755627.

<sup>14</sup> Shneider BL, Spino CA, Kamath BM, et al; for ChiLDReN and UK IMAGO/IMAGINE Investigators. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatology*. 2022 Aug;6(8):1922-1933. doi: 10.1002/hep4.1992. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35672955; PMCID: PMC9315125.

Pri 73 % bolnikov je bil opažen eno-točkovni upad v oceni ItchRO in pri 68 % zmanjšanje kožnih sprememb; oboje velja za klinično pomembno. Poleg tega je bilo opaženo klinično pomembno izboljšanje na lestvicah kakovosti življenja (za 10 točk ali več) pri približno polovici udeležencev študije. Izboljšanje ocen pruritusa pri otrocih z ALGS, ki so prejeli maraliksibat, je bilo trajno in se je ohranilo do konca zdravljenja. Ob koncu zdravljenja je pri eni tretjini otrok z močnim srbenjem (kar kažejo ocene CSS 3 ali 4) prišlo do umiritve pruritusa. Smrtnih primerov ni bilo; pri dveh udeležencih so presadili jetra. Študijsko zdravilo je bilo zaradi neželenih učinkov prekinjeno pri 9 bolnikih, pri 6 zaradi povečanega ALT ali bilirubina.

**Varnost:** Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri bolnikih z ALGS, starejših od 12 mesecev (n = 86), ki so se zdravili z maraliksibatom v kliničnih preskušanjih v obdobju več kot 5 let, je bila driska (36,0 %), sledila pa ji je bolečina v trebuhu (29,1 %). Pri bolnikih, mlajših od 12 mesecev (n = 8), sta bila podobno kot pri starejših otrocih z ALGS najpogostejša neželena učinka prav tako driska in bolečina v trebuhu. V programu pri ALGS noben neželeni učinek driske ali bolečine v trebuhu ni bil resen.

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** Maraliksibat ni vključen v smernice.

**Ocena:** Maraliksibat je za odeviksibatom drugi zaviralec prenašalca žolčnih kislin v ileumu na slovenskem trgu. Učinkovitost in varnost maraliksibata so preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi faze II pri 31 bolnikih z Alagillovim sindromom. Večina bolnikov je ob vstopu v študijo prejela ursodeoksikholno kislino, rifampicin ali oboje. Imeli so več kot trikrat višjo raven žolčnih kislin v serumu (sBA) in težko obvladljiv pruritus. Po 18 tednih zdravljenja z maraliksibatom 380 µg/kg enkrat na dan so bili udeleženci naključno razporejeni (1 : 1), da nadaljujejo z maraliksibatom ali 4 tedne prejema placebo. Nato so vsi udeleženci do 48. tedna prejeli odprto zdravilo maraliksibat. Od izhodiščne vrednosti do 48. tedna sta se zmanjšala raven sečne kisline (-96 µmol/L, -162 do -31) in srbež (-1,6 točk, -2,1 do -1,1). Maraliksibat je v 48. tednu izboljšal pruritus, holestazo ali oboje pri več kot 80 % bolnikov. Med odprtim dolgoročno podaljšanjem študije do 204. tedna so odmerke maraliksibata povečali na 380 µg/kg dvakrat na dan; pri 15 bolnikih, ki so študijo dokončali, so se vsa izboljšanja ohranila. Smrtnih primerov ni bilo; pri dveh udeležencih so v času spremljanja presadili jetra. Maraliksibat je bil zaradi neželenih učinkov ukinjen pri 9 bolnikih, pri 6 zaradi povečanih jetrnih testov. Zdravilo ni vključeno v smernice. Komisija v skladu z 2. alinejo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje maraliksibat kot zdravilo z vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da ima maraliksibat v primerjavi s placebom ugodne učinke na zmanjšanje koncentracije žolčnih kislin in pruritusa in izboljša kakovost življenja, medtem ko vpliv na druge, dolgoročno pomembne klinične izide, kot je npr. potreba po transplantaciji, ostaja nejasen. Trenutno ni dokazov, da zdravljenje z maraliksibatom zmanjša ali zakasni presaditev jeter.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

Predlagatelj je pripravil farmakoekonomsko analizo stroškovne učinkovitosti maraliksibata, danega z najboljšo podporno terapijo – BSC, in podaja ocene razmerja stroškovne učinkovitosti tega zdravila na pacientov in glede na obstoječi BSC, ki vključuje uporabo ursodeoksikholne kisline, rifampicina in holestiramina. Vsi stroški so strukturirani s kliničnimi strokovnjaki in oblikovani po vseh veljavnih cenikih zdravil in zdravstvenih storitev v Sloveniji. Analiza je bila izvedena z vidika plačnika zdravstvenega zavarovanja ZZZS, stroški in koristi za zdravje so bili izračunani po stopnji 5 % letno, model pa je paciente spremljal v skupnem trajanju ~95 let (praktično vse življenje). Če bi maraliksibat uvedli za bolnike z ALGS v Sloveniji, bi ocenjen inkrementalni strošek predlagane terapije po BSC znašal 3.822.079 € na povprečnega pacienta. Pridobljene zdravstvene koristi v letih kakovostnega življenja so bile ocenjene na 2,9 QALY (~35 mesecev) na pacienta. Vrednost ICER je bila ocenjena na 1.319.046 €/QALY v primerjavi z BSC.

### **Analiza finančnih učinkov**

Odmerek maraliksibata je močno odvisen od telesne teže pacienta (npr. odmerek in s tem cena zdravila se razlikujeta do 15x glede na težo pacienta). Cena letnega zdravljenja bolnika je med 88.000 € in okrog 1.000.000 €. Predlagatelj ocenjuje, da bodo stroški za zdravilo v prvih treh letih po prihodu na trg znašali skupno 2.368.208 €.

**Ocena:** Predlagatelj je pripravil farmakoekonomsko analizo, ki kaže, da uvedba maraliksibata ni stroškovno učinkovita; vrednost ICER je ekstremno visoka. Cena zdravila je nerazumno visoka, analiza finančnega učinka kaže, da je za plačnika zelo pomemben.

## **6. ETIČNI VIDIK**



Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Maraliksibat ima status zdravila sirote.

**Ocena:** Etični vidik se upošteva.

## **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Po podatkih predlagatelja je maraliksibat financiran iz javnih sredstev le v Nemčiji, v drugih državah pa le na osnovi izjemne odobritve za posamezne bolnike.

### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**IQWiG (Nemčija):** Odeviksibat ima status zdravila sirote, zato so ocenili le okvirno število bolnikov in izdatke.<sup>15</sup>

**GBA (Nemčija):** Ocena koristnosti maraliksibata, ki pa je ni mogoče kvantitativno ovrednotiti.<sup>16</sup>

**HAS (Francija):** Ocena ASMR IV (manjše izboljšanje možnosti zdravljenja). Ob upoštevanju:

- dokaza učinkovitosti maraliksibata v primerjavi s placebom v smislu kratkoročnega zmanjšanja serumskih ravni žolčnih kislin med 18. in 22. tednom (primarni biološki izid), ki vključuje le podskupino 15/31 pediatričnih bolnikov (od 12 mesecev do 18 let), ki so se na maraliksibat odzvali v 18. tednu, s statistično pomembno razliko med skupinama z maraliksibatom in placebom -117,3 (52,9)  $\mu\text{mol/l}$  ; 95 % CI [-232,38; -2,18]; p=0,0464,
- učinkovitosti na intenzivnost pruritusa, klinično pomembnega izida, ocenjenega z raziskovalnimi sekundarnimi izidi,

- učinkovitosti pri zmanjšanju ravni žolčnih kislin v serumu pri bolnikih, starih manj kot 12 mesecev, ocenjene v neprimerjalni študiji,

- učinkovitosti pri preživetju brez dogodka (presaditev jeter, žolčni obvod, jetrna dekompenzacija, smrt), ki temelji na posredni primerjavi z zgodovinsko kohorto z metodološkimi omejitvami,

- sprejemljivega varnostnega profila, ki ga zaznamujejo gastrointestinalne motnje in povišani jetrni testi, pri čemer so slednji povezani s patofiziologijo bolezni,

- zdravstvene potrebe,

in kljub:

- temu, da je več kot 80 % bolnikov, vključenih v študijo ICONIC, jemalo sočasno zdravljenje pruritusa, in sicer v obeh skupinah in ves čas študije,

- odsotnosti podatkov pri odrasli populaciji (starejši od 18 let),

- pomanjkanju zanesljivih podatkov o kakovosti življenja pri bolezni, ki povzroča znatno poslabšanje kakovosti življenja bolnikov in njihovih družin zaradi pruritusa, značilnega za ta sindrom,

Komisija meni, da maraliksibat zagotavlja manjše izboljšanje možnosti zdravljenja (ASMR IV) holestatičnega pruritusa pri bolnikih z Alagillovim sindromom od starosti 2 mesecev.<sup>17</sup>

NICE (VB): /

SMC (Škotska): /

NCPE (Irska): /

TLV (Švedska): /

AIHTA (Avstrija): /

ZIN (Nizozemska): /

CADTH (Kanada): /

***Povzetek ocen neodvisnih revij: /***

## **8. SKLEP**

**Zdravilo Livmarli se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo (P100\*) z naslednjo omejitvijo predpisovanja:** Za zdravljenje holestatskega pruritusa pri bolnikih z Alagillovim sindromom (ALGS), starih 2 meseca in več. Le ob individualni odobritvi financiranja zdravljenja in preverjanju učinkovitosti.

### **Obrazložitev**

Maraliksibat je indiciran za zdravljenje holestatskega pruritusa pri bolnikih z Alagillovim sindromom (ALGS), starih 2 meseca in več. Je v obliki peroralne raztopine. Maraliksibat je za odeviksibatom drugi zaviralec prenašalca žolčnih kislin v ileumu na slovenskem trgu.

Ker gre za zdravilo za zdravljenje hude, redke bolezni, ki ni posebej opredeljeno v zakonu, pomeni pa veliko breme za bolnike in družine, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot srednje velik.

<sup>15</sup> [https://www.iqwig.de/download/g23-02\\_maralixibat\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g23-02_maralixibat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf)

<sup>16</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6344/2023\\_01\\_13\\_Modul1\\_Maralixibat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6344/2023_01_13_Modul1_Maralixibat.pdf)

<sup>17</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3421134/fr/livmarli-maralixibat-syndrome-d-alagille-sag](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3421134/fr/livmarli-maralixibat-syndrome-d-alagille-sag)

Učinkovitost in varnost maraliksibata so preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi faze II pri 31 bolnikih z Alagillovim sindromom. Večina bolnikov je ob vstopu v študijo prejela ursodeoksikholno kislino, rifampicin ali oboje. Imeli so več kot trikrat višjo raven žolčnih kislin v serumu (sBA) in težko obvladljiv pruritus. Po 18 tednih zdravljenja z maraliksibatom 380 µg/kg enkrat na dan so bili udeleženci naključno razporejeni (1 : 1), da nadaljujejo z maraliksibatom ali 4 tedne prejema placebo. Nato so vsi udeleženci do 48. tedna prejeli odprto zdravilo maraliksibat. Od izhodiščne vrednosti do 48. tedna sta se zmanjšala raven sečne kisline (-96 µmol/L, -162 do -31) in srbež (-1,6 točk, -2,1 do -1,1). Maraliksibat je v 48. tednu izboljšal pruritus, holestazo ali oboje pri več kot 80 % bolnikov. Med odprtim dolgoročnim podaljšanjem študije do 204. tedna so odmerke maraliksibata povečali na 380 µg/kg dvakrat na dan; pri 15 bolnikih, ki so študijo dokončali, so se vsa izboljšanja ohranila. Smrtnih primerov ni bilo; pri dveh udeležencih so v času spremljanja presadili jetra. Maraliksibat je bil zaradi neželenih učinkov ukinjen pri 9 bolnikih, pri 6 zaradi povečanih jetrnih testov. Zdravilo ni vključeno v smernice. Komisija v skladu z 2. alinejo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje maraliksibat kot zdravilo z vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da ima maraliksibat v primerjavi s placebom ugodne učinke na zmanjšanje koncentracije žolčnih kislin in pruritusa in izboljša kakovost življenja, medtem ko vpliv na druge, dolgoročno pomembne klinične izide, kot je npr. potreba po transplantaciji, ostaja nejasen. Trenutno ni dokazov, da zdravljenje z maraliksibatom zmanjša ali zakasni presaditev jeter. Predlagatelj je pripravil farmakoekonomsko analizo, ki kaže, da uvedba maraliksibata ni stroškovno učinkovita; vrednost ICER je izjemno visoka. Cena zdravila je izjemno visoka, analiza finančnega učinka kaže, da je za plačnika zelo pomemben.

Etični vidik se upošteva.

Zdravilo so ocenili le redki referenčni viri, ki ugotavljajo, da ima maraliksibat malo dodatno koristnost.

Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

## 9.4. **voklosporin (Lupkynis)**

### 1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-168/2023-DI/1
Datum:	26. 04. 2023
Predlagatelj:	Swixx Biopharma d.o.o. Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana – Črnuče
Vrsta vloge:	Razvrstitev novega zdravila
Status zdravila:	Originalno
Postopek vodi:	Jure Mikolič

### 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Del. Šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158903	Lupkynis 7,9 mg mehke kaps., škatla s 180 kaps. V pretisnih omotih	voklosporin

**Datum registracije v EU:** 15. 9. 2022

**Zadnja posodobitev EPAR:** 7. 2. 2023

**ATC:** L04AD03 Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci kalcinevrina

**DDD:** /

**Režim izdaje:** Rp/Spec

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Lupkynis je indicirano v kombinaciji z mofetilmikofenolatom za zdravljenje odraslih bolnikov z lupusnim nefritisom (LN) razreda aktivnosti III, IV ali V (vključno z mešanim razredom III/V in IV/V).

**Farmakološke lastnosti:** Voklosporin je imunosupresiv, zaviralec kalcinevrina, ki zavira kalcinevrin v odvisnosti od odmerka, in sicer do največjega odmerka 1,0 mg/kg. Aktivacija limfocitov vključuje povišanje znotrajcelične koncentracije kalcija. Kalcinevrin je od kalcija/kalmodulina odvisna fosfataza, delovanje katere je potrebno za spodbujanje tvorbe in proliferacije limfokina T-celic. Imunosupresivno delovanje povzroči zaviranje proliferacije limfocitov, tvorbe citokinov T-celic in ekspresije površinskih antigenov aktivacije T-celic.

**Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 23,7 mg (tri mehke kapsule po 7,9 mg), dvakrat na dan. Voklosporin je treba uporabljati v kombinaciji z mofetilmikofenolatom. Učinkovitost zdravljenja je treba oceniti v časovni točki najmanj 24 tednov in izvesti ustrezno analizo tveganja in koristi za nadaljevanje zdravljenja. Prilaganje

odmerka je potrebno pri tistih posameznikih, pri katerih je potrjena znižana eGFR (tj. z dvema zaporednima ocenama v 48 urah) in je njena vrednost nižja od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Trajanje zdravljenja:** /

**Način uporabe:** Mehke kapsule je treba pogoltniti cele in jih je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Priporočljivo je, da bolnik zdravila ne jemlje z grenivko ali grenivkinim sokom.

### **3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA**

Splošna incidenca SLE v Evropi se giblje od 1,5 do 7,4 na 100.000 oseb letno, ocenjena razširjenost SLE pa se giblje od 17,5 do 110 na 100.000 posameznikov na leto. Delež bolnikov z diagnozo SLE, ki se jim bo bolezen na koncu razvila v LN, znaša med 40 % do 60 %. Čeprav se ob diagnozi ugotovi, da ima 7–31 % bolnikov s SLE LN, se pri mnogih LN razvije kasneje med potekom bolezni (okoli 30 % v 1 letu, okoli 40 % v 5 letih in 40–48 % v 15 letih).

Incidenca LN v Evropi se giblje od približno 0,4 do 0,6 na 100.000 na podlagi študij bolnikov z LN v Združenem kraljestvu, na Norveškem in Danskem, ocene prevalence v teh državah pa se gibljejo od 4,4 do 14 na 100.000. Izdatki za mikofenolno kislino so v letu 2022 znašali 1.347.921 evrov, za belimumab pa 42.793 evrov.

**Ocena:** Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki v zakonu ni posebej opredeljena kot prioritarna, povzroča pa veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot srednje velik.

### **5. KLINIČNI VIDIK**

Osnovno zdravljenje LN so glukokortikoidi, ki se jim dodajajo imunosupresivi v naslednjih kombinacijah:

- mofetilmikofenolat (MMF)
- ciklofosamid v nizkih odmerkih (L-CYC)
- belimumab + ciklofosamid / mofetilmikofenolat (belimumab+CYC/MMF)
- ciklofosamid v visokih odmerkih (H-CYC)
- azatioprin (AZA)
- ciklosporin A (CyA)
- rituksimab + mofetilmikofenolat (rituksimab + MMF)
- takrolimus + mofetilmikofenolat (takrolimus + MMF)
- takrolimus
- ciklofosamid + mofetilmikofenolat (CYC+MMF).

**Multicentrična, dvojno slepa, randomizirana raziskava faze III AURORA 1<sup>18</sup>** je bila opravljena v 142 bolnišnicah in klinikah v 27 državah. Vključeni so bili bolniki z diagnozo sistemskega eritematoznega lupusa z lupusnim nefritisom po merilih Ameriškega kolegija za revmatologijo in z biopsijo ledvice v dveh letih pred vključitvijo, ki je pokazala razred aktivnosti III, IV ali V (vključno z mešanim razredom III/V in IV/V). Bolniki so bili z uporabo interaktivnega spletnega odzivnega sistema naključno dodeljeni (1 : 1) v skupino, ki je prejela voklosporin (23,7 mg dvakrat na dan) ali v skupino, ki je prejela placebo, oboje v kombinaciji z mofetilmikofenolat (1 g dvakrat na dan) in hitro zmanjšanim nizkem odmerku peroralnih kortikosteroidov. Primarni opazovani dogodek je bil popoln ledvični odziv (CRR) v 52 tednih, opredeljen kot kombinacija razmerja beljakovin v urinu in kreatinina 0,5 mg/mg ali manj, stabilne ledvične funkcije (opredeljene kot ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali brez potrjenega zmanjšanja eGFR za > 20 % od izhodiščne vrednosti), brez uporabe drugih zdravil in brez več kot 10 mg prednizona na dan 3 ali več zaporednih dni ali 7 ali več dni v 44. do 52. tednu tik pred oceno primarnega opazovanega dogodka. Ocenjena je bila tudi varnost zdravila.

Med 13. aprilom 2017 in 10. oktobrom 2019 je bilo 179 bolnikov razporejenih v skupino z voklosporinom, 178 pa v skupino s placebom. Primarno končno točko CRR v 52. tednu je doseglo bistveno več bolnikov v skupini z voklosporinom kot v skupini s placebom (73 [41 %] od 179 bolnikov proti 40 [23 %] od 178 bolnikov; razmerje obetov 2,65; 95 % IZ 1,64-4,27; p<0-0001). Profil neželenih učinkov je bil v obeh skupinah uravnotežen; resni NU so se pojavili pri 37 (21 %) od 178 bolnikov v skupini z voklosporinom in 38 (21 %) od 178 bolnikov v skupini s placebom. Najpogostejši resni NU, ki je vključeval okužbo, je bila pljučnica, ki se je pojavila pri 7 (4 %) bolnikih v skupini z voklosporinom in pri 8 (4 %) bolnikih v skupini s placebom. V času raziskave ali obdobja spremljanja v raziskavi je umrlo šest bolnikov (1 [<1 %] bolnik v skupini z voklosporinom in pet [3 %] bolnikov v skupini s placebom). Po mnenju preiskovalcev noben od dogodkov, ki so privedli do smrti, ni bil povezan s zdravljenjem.

---

<sup>18</sup> Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2070-2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X. Epub 2021 May 7. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2048. PMID: 33971155.

V študiji **faze II AURA-LV**<sup>19</sup> je bila preizkušena učinkovitost in varnost voklosporina pri aktivnem LN. To je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana raziskava dveh odmerkov voklosporina (23,7 mg ali 39,5 mg, vsak dvakrat na dan) v primerjavi s placebom v kombinaciji z mofetilmikofenolatom (2 g/d) in hitro zmanjšanimi nizkimi odmerki peroralnih kortikosteroidov za indukcijo remisije pri LN. Primarna končna točka je bila CRR v 24 tednih, sekundarna končna točka pa CRR v 48 tednih. V raziskavo je bilo vključenih 65 bolnikov iz 79 centrov v 20 državah, ki so bili randomizirani na 48-tedensko zdravljenje. CRR v 24. tednu je doseglo 29 (32,6 %) udeležencev raziskave v skupini z nizkim odmerkom voklosporina, 24 (27,3 %) udeležencev v skupini z visokim odmerkom voklosporina in 17 (19,3 %) udeležencev v skupini s placebom. Značilno višja stopnja CRR v skupini z nizkimi odmerki voklosporina se je ohranila tudi po 48 tednih, CRR pa so bili tudi po 48 tednih bistveno pogostejši v skupini z visokimi odmerki voklosporina v primerjavi s placebom. V obeh skupinah z voklosporinom je bilo več resnih neželenih učinkov, v skupini z nizkim odmerkom voklosporina pa več smrti v primerjavi s skupinama s placebom in visokim odmerkom voklosporina (11,2 %, 1,1 % oziroma 2,3 %). Ti rezultati kažejo, da dodajanje nizkih odmerkov voklosporina mofetilmikofenolatu in kortikosteroidom za indukcijsko zdravljenje aktivne LN povzroči boljši ledvični odziv v primerjavi s samim mofetilmikofenolatom in kortikosteroidi, vendar je bila opažena višja stopnja neželenih učinkov, vključno s smrtjo bolnikov.

**Varnost:** Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali pri uporabi voklosporina, sta znižana eGFR (26,2 %) in hipertenzija (19,1 %). Najpogostejši resni NU, o katerih so poročali pri uporabi voklosporina, so bili okužbe (10,1 %), akutna poškodba ledvic (3 %) in hipertenzija (1,9 %). V prvih 4 tednih zdravljenja z voklosporinom se pogosto pojavijo hemodinamska znižanja eGFR, ki se nato stabilizirajo kljub nadaljevanju zdravljenja. V SmPC so opozorila tudi na povečano tveganje za razvoj limfomov in drugih malignih bolezni, zlasti na koži, resne okužbe, aplazijo rdečih krvnih celic, hiperkaliemijo, podaljšanje intervala QT, nevrotoksičnost in okvaro jeter.

Voklosporin se presnavlja s CYP3A4 in je zaviralec P-gp. Je zaviralec OATP 1B1 in OATP1B3 in vitro. Vstopa v številne interakcije. Zanj se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** V aktualnih smernicah KDIGO se voklosporin priporoča v točki 10.2.3.1.1.4: Začetno zdravljenje z imunosupresivnim režimom, ki vključuje CNI (voklosporin, takrolimus ali ciklosporin), je lahko primernejše pri bolnikih z relativno ohranjeno funkcijo ledvic in nefrotično proteinurijo, ki je verjetno posledica obsežne poškodbe podocitov, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo standardnih odmerkov MPAA ali niso primerni ali ne želijo ne bodo mogli uporabljati režimov, ki temeljijo na ciklofosfamid. <sup>20</sup>

**Ocena:** Voklosporin je, podobno kot ciklosporin in takrolimus, zaviralec kalcinevrina. V dvojno slepi, randomizirani raziskavi faze III so preučevali varnost in učinkovitost voklosporina v primerjavi s placebom, oboje v kombinaciji z mofetilmikofenolatom in hitro zmanjšanim nizkim odmerku peroralnih kortikosteroidov. Raziskava je vključila 357 bolnikov s SLE z lupusnim nefritisom po merilih ACR razreda aktivnosti III – V, med njimi je bila tretjina bolnikov belcev. Primarni opazovani dogodek je bil popoln ledvični odziv (CRR) v 52 tednih, ki ga je doseglo več bolnikov v skupini z voklosporinom kot v skupini s placebom (41 % vs. 23 %; razmerje obojev 2,65; 95 % IZ 1,64-4,27; p<0-0001); pri beli populaciji izidi niso bili statistično značilno izboljšani. Zaradi varnostnega profila je potrebno natančno spremljanje bolnikov. Komisija v skladu s 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje voklosporin kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu s 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o primerjalni učinkovitosti voklosporina, da pa predstavlja dodatno možnost zdravljenja LN, vendar obstajajo zaradi rezultatov študije pomembni zadržki. Še najprimernejše primerjalno zdravilo je belimumab.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

Za namen farmakoekonomske analize voklosporina, ki je v kombinaciji z mofetilmikofenolatom indiciran za zdravljenje bolnikov z LN, so uporabili globalni model, prilagojen na posebnosti pri zdravljenju te bolezni v Sloveniji. Za oceno prehodov med zdravstvenimi stanji v skupinah, zdravljenih z voklosporinom v kombinaciji z mofetilmikofenolatom (voklosporin+MMF) ali samo z mofetilmikofenolatom (MMF), so bili uporabljeni podatki na ravni posameznega bolnika iz študij AURORA 1 in 2. Za potrebe izdelave farmakoekonomskega modela je bil pripravljen sistematičen pregled literature za opredelitev randomiziranih nadzorovanih študij za zdravljenje LN,

<sup>19</sup> Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30420324.

<sup>20</sup> [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2023/03/KDIGO-2023-Lupus-Nephritis-Guideline-Update\\_Public-Review\\_Mar\\_2023.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2023/03/KDIGO-2023-Lupus-Nephritis-Guideline-Update_Public-Review_Mar_2023.pdf)

na podlagi katerega je bila izvedena mrežna metaanaliza (NMA), ki je bila v pomoč pri parametrizaciji primerjalnih zdravljenj v modelu. Glede na pomanjkanje dokazov v zvezi z dolgoročnimi podatki o napredovanju LN je bil poleg kliničnega in ekonomskega sistematičnega pregleda literature opravljen ciljno usmerjen pregled, da bi raziskali in razumeli pojav končne ledvične odpovedi (end stage renal disease, ESRD) pri bolnikih z LN, ki so se zdravili v zadnjih 20 letih.

Voklosporin v kombinaciji z mofetilmikofenolatom je učinkovitejši od zdravljenja z vsemi primerjalnimi terapijami pri povečanju pridobljenih let kakovostnega življenja (QALYg). Na drugi strani pa so stroški povezani z zdravljenjem v primerjavi s terapijo z belimumab+CYC/MMF nižji, v primerjavi z drugimi terapijami zajetimi v analizo pa nekoliko višji. Zdravljenje z voklosporinom+MMF ima tako v primerjavi z zdravljenjem z belimumabom+ CYC/MMF višje vrednosti koristnosti, je učinkovitejše in cenejše. Zdravljenje z voklosporinom+MMF je stroškovno učinkovito glede na mejno vrednost stroškovne učinkovitosti, ki znaša 25.000 EUR na pridobljeno leto kakovostnega življenja v primerjavi s terapijami s ciklofosfamidom, v primerjavi z zdravljenjem z azatioprinom pa je rezultat zelo blizu mejne vrednosti. Primerjava z ostalimi terapijami kaže nekoliko višje stroške od 25.000 EUR.

V enosmerni občutljivostni analizi ima na rezultate največji vpliv vrednosti koristnosti za stanja CKD 1-3a in začetna starost bolnikov. Ostale spremenljivke na rezultate analize vplivajo manj.

#### **Analiza finančnih učinkov**

Predlagatelj je pripravil analizo finančnih učinkov. Izračuni so narejeni ob predpostavki, da bo zdravljenje posameznega bolnika celoletno, da bo prejemal priporočeni odmerek zdravila dvakrat na dan in bo zdravljenje trajalo 36 mesecev. Cena letnega zdravljenja za enega bolnika znaša 14.903 evrov.

Uvedba voklosporina bo zdravstveni blagajni v prvih treh letih po uvedbi, prinesla dodatne stroške v višini 615.380 EUR.

**Ocena:** Predlagateljeva analiza stroškovne koristnosti ne upošteva dogovorjene cene belimumaba. Zdravilo povečuje strošek zdravljenja, finančni učinek je zelo pomemben.

#### **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni, kar lupusni nefritis izpolnjuje. Voklosporin nima statusa zdravila sirote.

**Ocena:** Etični vidik se upošteva.

#### **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Voklosporin je financiran iz javnih sredstev v le nekaj državah EU.

##### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**HAS (Francija):** Dokazi za učinkovitost voklosporina pri indikaciji LN glede na razpoložljive alternative ne zadostujejo za financiranje iz javnih sredstev.<sup>21</sup>

**IQWiG (Nemčija):** Voklosporin v primerjavi z bolniku prilagojenim zdravljenjem, pri katerem se po potrebi upoštevata predhodno zdravljenje in aktivnost bolezni, pri čemer se izberejo naslednje učinkovine: glukokortikoidi, azatioprin, ciklofosfamid, hidroksiklorokin, klorokin, mikofenolat mofetil: Ni zadostnih dokazov za dodatno koristnost voklosporina.<sup>22</sup>

**GBA (Nemčija):** Voklosporin ima primerljiv profil učinkovitosti in varnosti kot ustrezno primerjalno zdravljenje z belimumabom in tako predstavlja pomembno novo terapevtsko možnost za vse bolnike z lupusnim nefritisom. Voklosporin je zelo učinkovit in boljši od belimumaba zlasti v zgodnjih fazah zdravljenja LN. Zaradi podobno visoke učinkovitosti obeh učinkovin v celotnem obdobju zdravljenja dodatna koristnost voklosporina v primerjavi z belimumabom po merilih G-BA ni dokazana.<sup>23</sup>

**NICE (VB):** NICE priporoča financiranje voklosporina v okviru registrirane indikacije kot eno od možnosti zdravljenja LN; pogoj je, da ga firma zagotavlja v skladu s komercialnim dogovorom.<sup>24</sup>

**SMC (Škotska):** Odobreno financiranje voklosporina v registrirani indikaciji; samo v okviru odobrene sheme za dostop pacientov NHS Scotland (PAS), ki zagotavlja rezultate stroškovne učinkovitosti, na podlagi katerih je bila sprejeta odločitev, oz. po PAS/ceni, ki je enaka ali nižja.<sup>25</sup>

<sup>21</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3427323/fr/lupkynis-voclosporine-glomerulonephrite-lupique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427323/fr/lupkynis-voclosporine-glomerulonephrite-lupique)

<sup>22</sup> [https://www.iqwig.de/download/a23-16\\_voclosporin\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-16_voclosporin_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)

<sup>23</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6412/2023\\_02\\_21\\_Voclosporin\\_Modul1.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6412/2023_02_21_Voclosporin_Modul1.pdf)

<sup>24</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA882/chapter/1-Recommendations>

<sup>25</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7865/voclosporin-lupkynis-final-sept-2023-for-website.pdf>

NCPE (Irska): Za oceno klinične in stroškovne učinkovitosti voklosporina v primerjavi s trenutnim standardom oskrbe je priporočljiva popolna HTA.<sup>26</sup>

TLV (Švedska): /  
ZIN (Nizozemska): /  
CADTH (Kanada): /

**Povzetek ocen neodvisnih revij: /**

## 8. SKLEP

**Zdravilo Lupkynis se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo (P100\*) z naslednjo omejitvijo predpisovanja:** V kombinaciji z mofetilmikofenolatom za zdravljenje odraslih bolnikov z lupusnim nefritisom razreda aktivnosti III do V.

### Obrazložitev

Voklosporin je imunosupresiv, zaviralec kalcinevrina, indiciran v kombinaciji z mofetilmikofenolatom za zdravljenje lupusnega nefritisa. Je v obliki peroralnih kapsul. Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki v zakonu ni posebej opredeljena kot prioriteta, povzroča pa veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot srednje velik.

Voklosporin je, podobno kot ciklosporin in takrolimus, zaviralec kalcinevrina. V dvojno slepi, randomizirani raziskavi faze III so preučevali varnost in učinkovitost voklosporina v primerjavi s placebom, oboje v kombinaciji z mofetilmikofenolatom in hitro zmanjšanim nizkem odmerku peroralnih kortikosteroidov. Raziskava je vključila 357 bolnikov s SLE z lupusnim nefritisom po merilih ACR razreda aktivnosti III – V, med njimi je bila tretjina bolnikov belcev. Primarni opazovani dogodek je bil popoln ledvični odziv (CRR) v 52 tednih, ki ga je doseglo več bolnikov v skupini z voklosporinom kot v skupini s placebom (41 % vs. 23 %; razmerje obojev 2,65; 95 % IZ 1,64-4,27; p<0-0001); pri beli populaciji izidi niso bili statistično značilno izboljšani. Zaradi varnostnega profila je potrebno natančno spremljanje bolnikov. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje voklosporin kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o primerjalni učinkovitosti voklosporina, da pa predstavlja dodatno možnost zdravljenja LN, vendar obstajajo zaradi rezultatov študije pomembni zadržki. Še najprimernejše primerjalno zdravilo je belimumab. Predlagateljeva analiza stroškovne koristnosti ne upošteva dogovorjene cene belimumaba. Zdravilo povečuje strošek zdravljenja, finančni učinek je zelo pomemben.

Etični vidik se upošteva.

Referenčni viri ocenjujejo voklosporin v velikem razponu ocen, od negativne HAS in nemških institucij do pozitivne NICE in SMC. Financiranje pogojujejo z znižanjem cene.

Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

## 9.5. azacitidin (Onureg)

### 1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-178/2023-DI/1
Datum:	17. 8. 2023
Predlagatelj:	Swixx Biopharma d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana – Črnuče
Vrsta vloge:	Razvrstitev novega zdravila
Status zdravila:	Originalno
Postopek vodi:	Nataša Jakša

### 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Del. šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158824	Onureg 300 mg filmsko obložene tablete 7x	azacitidin
158825	Onureg 200 mg filmsko obložene tablete 7x	

Datum registracije v EU: 17. 6. 2021

Zadnja posodobitev EPAR: 6. 9. 2021

ATC: L01BC07 Citostatiki, zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi pirimidinskih baz

DDD: /

<sup>26</sup> <https://www.ncpe.ie/voclosporin-lupkynis/>

**Režim izdaje:** Rp/Spec

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Onureg je indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML), ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo (CR, complete remission) ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike (Cri, complete remission with incomplete blood count recovery) in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC, angl. HSCT, hematopoietic stem cell transplantation), vključno s tistimi, ki se ne odločijo za nadaljevanje.

**Farmakološke lastnosti:** Azacitidin je zaviralec DNK metiltransferaze in epigenetski modifikator. Po celičnem privzemu in encimski biotransformaciji v nukleotidne trifosfate se azacitidin vključi v DNK in RNK. Vključitev azacitidina v DNK celice AML modificira epigenetske poti z zaviranjem metiltransferaz DNK in zmanjšanjem metilacije DNK. To povzroči spremembo genske izraženosti, vključno s ponovno izraženostjo genov, ki uravnavajo supresijo tumorja, imunske poti, celični cikel in celično diferenciacijo. Vključitev azacitidina v RNK celice AML zavre metiltransferazo RNK, zmanjša metilacijo RNK, zmanjša stabilnost RNK in zmanjša beljakovinsko sintezo. Peroralni azacitidin ni bioekvivalenten subkutanemu.

**Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 300 mg azacitidina peroralno enkrat na dan. Vsak ponovljeni cikel sestavlja 14-dnevno obdobje zdravljenja, ki mu sledi 14-dnevno obdobje brez zdravljenja (28-dnevni cikel zdravljenja). Prva dva cikla zdravljenja je treba bolnikom 30 minut pred vsakim odmerkom azacitidina dati antiemetik. Antiemetično profilakso je mogoče po dveh ciklih opustiti, če bolniku ni bilo slabo in ni bruhal.

**Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler v periferni krvi ali kostnem mozgu ni opaziti več kot 15 % blastnih celic, ali do nesprejemljive toksičnosti.

**Način uporabe:** Zdravilo je treba jemati peroralno dvakrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

### **3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA**

Z incidenco 3-3,5/100.000 prebivalcev letno je AML v Sloveniji najpogostejša akutna levkemija pri odraslih. Incidenca se večja s starostjo in je v starosti 90 let 35/100.000 prebivalcev letno. Redko, v 15-20 % vseh primerov, se pojavi pri otrocih oziroma mladostnikih, mlajših od 15 let. Mediana starost ob diagnozi je 67 let. Izdatki za subkutane oblike azacitidina, ki nima več patentne zaščite, so v letu 2022 znašali 589.750 eur.

**Ocena:** Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu opredeljena kot prioriteta in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

### **5. KLINIČNI VIDIK**

Za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo, ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic, vključno s tistimi, ki se ne odločijo za nadaljevanje, se trenutno uporabljajo citostatiki hidroksiurea, fluorouracil in azacitidin poleg druge podporne terapije.

Učinkovitost in varnost peroralnega azacitidina pri bolnikih z AML, kot vzdrževalno zdravljenje so raziskovali v **multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani dvojno slepi raziskavi faze III QUAZAR AML-001**<sup>27</sup>. Vključeni so bili bolniki z novonastalo AML, sekundarno AML po predhodni diagnozi mielodisplastičnih sindromov (MDS) ali s kronično mielomonocitno levkemijo (CMML); bolniki so bili stari  $\geq 55$  let in so v 4 mesecih (+/- 7 dni) po intenzivni indukcijski kemoterapiji s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli prvo popolno remisijo (CR) ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike (Cri). Bolniki v času randomizacije niso bili primerni za PKMC, kar je vključevalo bolnike, ki niso imeli darovalca za presaditev ali so se odločili, da ne bodo nadaljevali s PKMC. Skupno je bilo 472 bolnikov randomiziranih v razmerju 1:1 v skupini, ki sta prejemale azacitidin oziroma placebo. Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni za populacijo bolnikov z AML so bile uravnotežene med skupinami zdravljenja. Od 469 bolnikov, ki so prejemale zdravljenje, jih je bilo 61 % (285/469) starih 65 let ali več, 11 % (51/469) pa 75 let ali več. Mediana trajanja zdravljenja je bila 11,6 mesecev (od 0,5 do 74,3 mesecev) za skupino z azacitidinom v primerjavi s 5,7 mesecev (od 0,7 do 68,5 mesecev) za skupino s placebom, kar je pomenilo 12 ciklov (1 – 80) azacitidina in 6 ciklov (1 – 73) placeba. Skupaj 51 bolnikov (21 %), ki so prejemale azacitidin, in 40 bolnikov (17 %), ki so prejemale placebo, je imelo režim odmerjanja podaljšan na 300 mg na dan za 21 dni zaradi ponovitve AML. Mediana celokupnega preživetja (primarni izid) je bila 24,7 meseca (IZ: 18,7; 30,5) v skupini, ki je prejemale azacitidin, in 14,8 (IZ: 11,7; 17,6) v skupini s placebom. Ocenjen delež bolnikov, ki so preživeli eno leto, je 72,8 % vs. 55,8 %, dve leti pa je preživel 50,6 % vs. 37,1 %. Mediana preživetja brez ponovitve bolezni (sekundarni izid) je v skupini, ki je

<sup>27</sup> Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al; QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med.* 2020 Dec 24;383(26):2526-2537. doi: 10.1056/NEJMoa2004444.

prejemala azacitidin, znašala 10,2 meseca (IZ: 7,9; 12,9), v skupini s placebom pa 4,8 meseca (IZ: 4,6; 6,4). Prednost azacitidina so se pokazale v večini podskupin, opredeljenih glede na izhodiščne značilnosti bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki v obeh skupinah so bili gastrointestinalni NU 1. ali 2. stopnje. Pogosti neželeni dogodki stopnje 3 ali 4 so bili nevtropenija (pri 41 % vs. 24 % bolnikov) in trombocitopenija (pri 22 % bolnikov vs. 21 % bolnikov). NU so privedli do ukinitve zdravljenja pri 13 % vs. 4 % bolnikov in do smrti pri 4 % vs. 2 % bolnikov.

**Varnost:** Najpogostejši neželeni učinki so navzea (64,8 %), bruhanje (59,7 %), driska (50,4 %), nevtropenija (44,5 %), utrujenost/astenija (44,1 %)5, zaprtje (38,6 %), trombocitopenija (33,5 %), bolečine v trebuhu (21,6 %), okužbe dihal (17 %)2, artralgijska (13,6 %), zmanjšan apetit (12,7 %), febrilna nevtropenija (11,9 %), bolečine v križu (11,9 %), levkopenija (10,6 %), bolečine v okončinah (10,6 %) in pljučnica (10,2 %). Resni NU so se pojavili pri 16,1 % bolnikov. Najpogostejša resna NU sta febrilna nevtropenija (6,8 %) in pljučnica (5,1 %). Prekinitev zdravljenja zaradi NU se je pojavila pri 6,8 % bolnikov. Prekinitve odmerjanja zaradi NU so se pojavile pri 36,4 % bolnikov. Zmanjšanje odmerka zaradi obdobja NU se je pojavilo pri 14 % bolnikov.

**Smernice:** Smernice NCCN za AML priporočajo peroralni azacitidin za vzdrževalno zdravljenje, s kategorijo dokazov 1. Kot dodatni možnosti priporočajo sc. Azacitidin in decitabin, s kategorijo dokazov 2A.<sup>28</sup>

**Ocena:** Učinkovitost in varnost peroralnega azacitidina pri bolnikih z AML kot vzdrževalno zdravljenje so raziskovali v multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani dvojno slepi raziskavi faze III. Vključeni so bili bolniki z novonastalo AML, sekundarno AML po predhodni diagnozi mielodisplastičnih sindromov ali s kronično mielomonocitno levkemijo; bolniki so bili stari  $\geq 55$  let in so v 4 mesecih po intenzivni indukcijski kemoterapiji s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli prvo popolno remisijo (CR) ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike (Cri) in v času randomizacije niso bili primerni za PKMC. Za 469 bolnikov, ki so prejemali zdravljenje, je bila mediana trajanja zdravljenja 11,6 mesecev za skupino z azacitidinom v primerjavi s 5,7 mesecev za skupino s placebom, kar je pomenilo 12 ciklov azacitidina in 6 ciklov placeba. Mediana celokupnega preživetja (primarni izid) je bila 24,7 mes. Vs. 14,8 mes. Ocenjen delež bolnikov, ki so preživeli eno leto, je 72,8 % vs. 55,8 %, dve leti pa je preživelo 50,6 % vs. 37,1 %. Varnostni profil peroralni obliki azacitidina je podoben subkutani obliki. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje azacitidin kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o učinkovitosti peroralnega azacitidina v neposredni primerjavi s standardnim zdravljenjem za te bolnike, kar bi omogočilo oceno primerjalne učinkovitosti. V primerjavi s subkutanim azacitidinom pa zaradi enostavnejšega načina zdravljenja vpliva na izboljšanje kakovosti življenja.

## 5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK

### Farmakoekonomska analiza

Namen raziskave je bil ugotoviti stroškovno učinkovitost in stroškovno koristnost po. Azacitidina pri vzdrževalnem zdravljenju odraslih bolnikov z AML, ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic, vključno s tistimi, ki se ne odločijo za nadaljevanje. Rezultati analize so pokazali, da je po azacitidin učinkovitejši od zdravljenja z najboljšo podporno oskrbo (NPO), in sicer tako pri povečanju pridobljenih let življenja (LYg), kot tudi pri povečanju pridobljenih let kakovostnega življenja (QALYg). Na drugi strani pa so stroški, povezani z zdravljenjem, višji. Rezultat stroškovne učinkovitosti znaša 147.289 EUR na pridobljeno leto življenja, rezultat stroškovne koristnosti pa znaša 187.019 EUR na pridobljeno leto kakovostnega življenja. V enosmerni občutljivostni analizi ima na rezultate največji vpliv povprečni čas zdravljenja s po. Azacitidinom, sledijo vrednosti koristnosti za stanje RFS-na zdravljenju, diskontna stopnja in vrednosti koristnosti za stanje ponovitve bolezni.

### Analiza finančnih učinkov

Za trajanje zdravljenja je upoštevana mediana časa zdravljenja iz klinične raziskave, ki znaša 11,6 meseca, kar pomeni 12,6 ciklov zdravljenja (26 pakiranj zdravila na bolnika). Ob upoštevanju NDC zdravila znaša letni strošek zdravljenja enega bolnika 168.540 EUR.

Namen raziskave je bil prikazati finančni učinek, ki bi ga imela uvrstitev po. Azacitidina na pozitivno listo. Analiza je izvedena z vidika plačnika zdravljenja. Analiza je bila opravljena za obdobje treh let. Uvedba zdravila bo zdravstveni blagajni v prvih treh letih po uvedbi prinesla dodatne stroške v višini 2.343.083 EUR.

**Ocena:** Predlagateljeva ocena števila bolnikov je prenizka, realno jih je letno vsaj 12. Predlagateljeva ocena analize stroškovne koristnosti kaže nesprejemljivo visoko vrednost ICER. Visoka variabilnost rezultatov je

<sup>28</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)



verjetno posledica nerealnega moduliranja preživetja. Peroralni azacitidin ima 8x višjo ceno kot subkutani. Petina bolnikov potrebuje daljše odmerjanje od priporočenega, kar dodatno povečuje strošek zdravljenja. Novo zdravilo zelo povečuje strošek zdravljenja, finančni učinek je zelo pomemben.

## **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Zdravilo nima statusa sirote.

**Ocena:** Etični vidik se ne upošteva.

## **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Peroralni azacitidin je financiran iz javnih sredstev v nekaj državah EU.

### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**AIHTA (Avstrija):** Obstaja možnost pristranskosti študije faze III po. Azacitidina. Rezultati so bili objavljeni pred zaključkom študije, sponzor je zagotovil zdravilo in placebo ter v sodelovanju z avtorji in neodvisnim usmerjevalnim odborom ter po nasvetu regulativnih agencij zasnoval preskušanje v skladu z načeli Helsinške deklaracije. Sponzor je zbiral in analiziral podatke ter z avtorji sodeloval pri njihovi razlagi. Strokovni pisec, ki ga je plačal sponzor, je pomagal pri pripravi predloženega rokopisa.<sup>29</sup>

**HAS (Francija):** Ocena ASMR III (zmerno). Glede na:

- dokazano superiornost po. Azacitidina v primerjavi s placebom glede skupnega preživetja, primarnega izida, z absolutnim povečanjem za 9,9 meseca (HR = 0,69; IC95% = [0,55; 0,86], p = 0,0009),
- dokazano superiornost glede preživetja brez ponovitve bolezni (hierarhični sekundarni izid),
- varnostni profil, ki je bil ocenjen kot sprejemljiv, vendar z neželenimi dogodki, zlasti hematološkimi in gastrointestinalnimi,
- neizpolnjeno zdravstveno potrebo po vzdrževalnem zdravljenju AML, in kljub:

- odsotnosti zanesljivih podatkov o kakovosti življenja v primerjavi s spremljanjem, zlasti odsotnosti dokazov, ki bi podpirali vzdrževanje pri bolnikih, dolgotrajno zdravljenih z azacitidinom, glede na njegov varnostni profil, Komisija meni, da po. Azacitidin, kot vzdrževalno zdravljenje zagotavlja zmerno izboljšanje možnosti zdravljenja (ASMR III) v primerjavi s spremljanjem pri odraslih bolnikih z AML v CR ali Rci po intenzivnem zdravljenju, ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic.<sup>30</sup>

**NCPE (Irska):** Za oceno klinične in stroškovne učinkovitosti po. Azacitidina za vzdrževalno zdravljenje AML v primerjavi s standardnim zdravljenjem se priporoča celovita HTA.<sup>31</sup>

**NICE (VB):** Peroralni azacitidin izpolnjuje merila NICE za financiranje zdravljenja v okviru 'life-extending treatment at the end of life'.<sup>32</sup>

**SMC (Škotska):** Po. Azacitidin je bil ocenjen v okviru postopka za zdravila ob koncu življenja in kot zdravilo sirota. Sprejeta je bila pozitivna odločitev o financiranju v okviru odobrene ureditve NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), ki zagotavlja rezultate stroškovne učinkovitosti, na katerih je temeljila odločitev, ali ceno po ceniku, ki je enakovredna ali nižja.<sup>33</sup>

**CADTH (Kanada):** Za zagotovitev stroškovne učinkovitosti po azacitidina je potrebno znižanje cene za vsaj 85 %. Strukturne težave v okviru farmakoekonomskega modela so povzročile pristranskost v rezultatih, kar pomeni, da je verjetno potrebno še večje znižanje cene.<sup>34</sup>

ZIN (Nizozemska): /

IQWiG (Nemčija): /

GBA (Nemčija): /

TLV (Švedska): /

***Povzetek ocen neodvisnih revij: /***

## **8. SKLEP**

**Zdravilo Onureg se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo P100\* z naslednjo omejitvijo predpisovanja:**

<sup>29</sup> [https://eprints.aihta.at/1309/1/Oncology%20Fact%20Sheet%20Nr.47\\_Update.pdf](https://eprints.aihta.at/1309/1/Oncology%20Fact%20Sheet%20Nr.47_Update.pdf)

<sup>30</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3305324/fr/onureg-200-300-mg-azacitidine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305324/fr/onureg-200-300-mg-azacitidine)

<sup>31</sup> <https://www.ncpe.ie/oral-azacitidine-onureg/>

<sup>32</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA827/chapter/1-Recommendations>

<sup>33</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/azacitidine-oral-onureg-full-smc2533/>

<sup>34</sup> <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0245%20Onureg%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>

1. Za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML), ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic, vključno s tistimi, ki se ne odločijo za nadaljevanje.

2. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.

#### **Obrazložitev**

Onureg je prva peroralna oblika azacitidina na trgu. Azacitidin je citostatik, ki se daje subkutano in je brez patentne zaščite. Peroralni azacitidin je indiciran za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML), ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic, vključno s tistimi, ki se ne odločijo za nadaljevanje. Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu opredeljena kot prioritarna in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

Učinkovitost in varnost peroralnega azacitidina pri bolnikih z AML, kot vzdrževalno zdravljenje so raziskovali v multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani dvojno slepi raziskavi faze III. Vključeni so bili bolniki z novonastalo AML, sekundarno AML po predhodni diagnozi mielodisplastičnih sindromov ali s kronično mielomonocitno levkemijo; bolniki so bili stari  $\geq 55$  let in so v 4 mesecih po intenzivni indukcijski kemoterapiji s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli prvo popolno remisijo (CR) ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike (Cri) in v času randomizacije niso bili primerni za PKMC. Za 469 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje, je bila mediana trajanja zdravljenja 11,6 mesecev za skupino z azacitidinom v primerjavi s 5,7 mesecev za skupino s placebom, kar je pomenilo 12 ciklov azacitidina in 6 ciklov placeba. Mediana celokupnega preživetja (primarni izid) je bila 24,7 mes. Vs. 14,8 mes. Ocenjen delež bolnikov, ki so preživeli eno leto, je 72,8 % vs. 55,8 %, dve leti pa je preživelo 50,6 % vs. 37,1 %. Varnostni profil peroralne oblike azacitidina je podoben subkutani obliki. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje azacitidin kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o učinkovitosti peroralnega azacitidina v neposredni primerjavi s standardnim zdravljenjem za te bolnike, kar bi omogočilo oceno primerjalne učinkovitosti. V primerjavi s subkutanim azacitidinom pa zaradi enostavnejšega načina zdravljenja vpliva na izboljšanje kakovosti življenja.

Predlagateljeva ocena števila bolnikov je prenizka, realno jih je letno vsaj 12. Predlagateljeva ocena analize stroškovne koristnosti kaže nesprejemljivo visoko vrednost ICER. Visoka variabilnost rezultatov je verjetno posledica nerealnega moduliranja preživetja. Peroralni azacitidin ima 8x višjo ceno kot subkutani. Petina bolnikov potrebuje daljše odmerjanje od priporočenega, kar dodatno povečuje strošek zdravljenja. Novo zdravilo zelo povečuje strošek zdravljenja, finančni učinek je zelo pomemben.

Etični vidik se upošteva.

Referenčnimi viri ocenjujejo po. Azacitidin kot zmerno izboljšanje možnosti zdravljenja v primerjavi s spremljanjem pri odraslih bolnikih z AML (HAS), vendar le v okviru shem paliativnega zdravljenja (NICE, SMC) in ob pogoju bistvenega znižanja cene. Obstaja možnost pristranskosti študije faze III.

Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

## **9.6. (177Lu) lutecijev vipivotid tetraksetan (Pluvicto)**

### **1.ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI**

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-197/2023-DI/1
Datum:	19.07.2023
Predlagatelj:	NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana
Status vloge:	razvrstitev novega zdravila
Status zdravila:	Originalno
Postopek vodi:	Jure Mikolič

## 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Delovna šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158852	Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje 1x	( <sup>177</sup> Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan

**Datum registracije v EU:** 9. 12. 2022

**Zadnja posodobitev EPAR:** 19. 4. 2023

**ATC:** V10XX05 Radioterapevtiki, drugi radioterapevtiki

**DDD:** /

**Režim izdaje:** H

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Pluvicto je v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (androgenska deprivacijska terapija – ADT) skupaj z antiandrogeni (zaviralci androgenskih receptorjev) ali brez njih indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, PSMA-pozitivnim (s prisotnim za prostato specifičnim membranskim antigenom), metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer za bolnike, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s takساني.

**Farmakološke lastnosti:** Aktivna učinkovina je radionuklid lutecij-177, vezan pa je na nizkomolekularen ligand, ki se usmerjeno in z visoko afiniteto veže na PSMA, transmembranski protein, ki ga obsežno izražajo celice raka prostate, tudi celice metastatskega na kastracijo odpornega raka prostate (mKORP). Po vezavi zdravila na tumorske celice, ki izražajo PSMA, beta-minus emisija iz lutecija-177 omogoča terapevtsko obsevanje ciljanih in sosednjih celic ter povzroči poškodbe DNA, zaradi katerih pride do celične smrti.

**Odmerjanje:** Priporočeni režim zdravljenja je 7400 MBq intravensko enkrat na 6 tednov ( $\pm 1$  teden) do skupno 6 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki, pri katerih ni bila opravljena kirurška kastracija, morajo v času zdravljenja nadaljevati z medikamentno kastracijo z analogom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH – gonadotropin-releasing hormone).

**Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje traja do skupno 6 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

**Način uporabe:** Zdravilo se aplicira z infuzijo z gravitacijsko metodo (skupaj z infuzijsko črpalko ali brez nje) ali kot infuzija iz vial (skupaj s peristaltično infuzijsko črpalko).

## 3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

Rak prostate pri moških v Sloveniji predstavlja približno petino vseh rakov in je tako najpogostejši rak po incidenci (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) in drugi najpogostejši po umrljivosti (za pljučnim rakom). Podatki za zadnja leta kažejo, da smo vrh incidence raka prostate že dosegli. Povprečna letna incidenca med leti 2015–2019 je bila 1.676 novih primerov na leto, v enakem obdobju je bila povprečna umrljivost 434 primerov na leto. Zadnji podatki v nacionalnem registru raka so iz leta 2019, ko je bila skupna incidenca 1.565 novih primerov, pri čemer jih je bilo 167 (10,7 %) odkritih z razsejano boleznijo (de novo metastatski). Bolezen so pri večini bolnikov odkrili v starostnem razponu od 65 do 75 let. 5-letno celokupno preživetje pri moških z rakom prostate v Sloveniji med leti 2015–2019 je bilo 90 %.

Izdatki za darolutamid so v letu 2022 znašali 1,2 mio. evrov, za vsa razvrščena zdravila za raka prostate pa 30,6 milijona evrov (tabela).

ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
L01CD04	kabazitaksel	513.337	912.883	808.686	632.678	361.968
L01XK01	olaparib	1.416.156	1.396.137	2.914.046	4.681.138	5.784.234
L02AE02	levprorelin	1.238.209	1.340.366	1.420.918	1.452.335	1.476.210
L02AE03	goserelin	167.656	179.397	171.614	194.902	238.038
L02AE04	triptorelin	1.363.624	1.468.691	1.540.198	1.590.494	1.573.293
L02BB03	bikalutamid	1.072.545	905.482	796.800	680.926	620.304
L02BB04	enzalutamid	4.354.893	6.127.468	8.476.568	8.903.266	10.535.834
L02BB05	apalutamid	-	-	499.423	3.908.494	5.367.863
L02BB06	darolutamid	-	-	-	402.661	1.240.627
L02BX02	degareliks	161.431	205.265	206.640	235.495	261.786
L02BX03	abirateron	2.592.477	2.419.702	2.120.881	2.510.108	2.573.434

ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
V10XX03	[223Ra]radijev diklorid	1.073.700	433.015	322.552	468.363	547.896
	<b>Skupaj</b>	<b>13.954.028</b>	<b>15.388.406</b>	<b>19.278.326</b>	<b>25.660.860</b>	<b>30.581.487</b>

**Ocena:** Ker gre za zdravilo za bolezen, ki je opredeljena v zakonu v okviru onkoloških bolezni, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

#### 4. KLINIČNI VIDIK

##### Terapevtski pomen in relativna terapevtska vrednost

Najpogosteje uporabljeno sistemsko zdravljenje pri bolnikih z mKORP vključuje taksanske citostatike kabazitaksel in docetaksel ter zdravila skupine zaviralcev androgenskih receptorjev oz. antiandrogenov ARPI (angl. Androgen receptor pathway inhibitor) apalutamid, enzalutamid, darolutamid in abirateron. Ta zdravila se uporabljajo tudi za sistemsko zdravljenje metastatskega na kastracijo občutljivega raka prostate (mKORP) in nemetastatskega na kastracijo odpornega raka prostate (nKORP), tako da jih lahko bolniki prejmejo že pred zdravljenjem mKORP. Za omejene podskupine bolnikov z mKORP z ustreznimi mutacijami se uporabljajo PARPi olaparib, zaviralec PD-1 pembrolizumab ter radij-223.

**V odprtem preskušanju faze III<sup>35</sup>** so ocenjevali 177Lu-PSMA-617 pri bolnikih z mKORP, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj enim antiandrogenom in enim ali dvema predhodnima režimoma kemoterapije s taksanom in imel PSMA-pozitiven galij-68 (68Ga), določen s slikanjem s pozitronsko emisijsko tomografijo. Skoraj vsi vključeni bolniki ( $\geq 97\%$ ) so že prejeli docetaksel, 38 % pa kabazitaksel. Bolniki so bili naključno razporejeni v razmerju 2:1 v skupino, ki je prejela 177Lu-PSMA-617 (7,4 GBq vsakih 6 tednov za štiri do šest ciklov) skupaj z najboljšo standardno oskrbo ali v skupino, ki je prejela samo najboljšo standardno oskrbo. Najboljša standardna oskrba, dovoljena s protokolom, je izključevala kemoterapijo, imunoterapijo, radij-223 (223Ra) in zdravila v preskušanju. Primarna opazovana dogodka sta bila preživetje brez napredovanja bolezni na podlagi slikanja in celotno preživetje, ki sta bila izračunana za razmerje ogroženosti 0,67 oziroma 0,73. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili stopnja celokupnega odziva, čas do prvega simptomatskega skeletnega dogodka in stopnja nadzora bolezni. Neželeni učinki med zdravljenjem so bili vsi tisti, ki so se pojavili največ 30 dni po zadnjem odmerku in pred naslednjim onkološkim zdravljenjem.

##### Rezultati

Od junija 2018 do sredine oktobra 2019 je bilo skupno 831 od 1179 pregledanih bolnikov randomiziranih v eno izmed dveh skupin. Izhodiščne značilnosti bolnikov so bile med skupinama uravnotežene. Mediana spremljanja zdravljenja je bila 20,9 meseca. 177Lu-PSMA-617 in najboljša standardna oskrba sta v primerjavi z najboljšo standardno oskrbo značilno podaljšala preživetje brez napredovanja bolezni na podlagi slikanja rPFS (mediana 8,7 proti 3,4 meseca; razmerje ogroženosti 0,40; 99,2-odstotni interval zaupanja [CI], 0,29 do 0,57;  $P < 0,001$ ) in celotno preživetje OS (mediana, 15,3 proti 11,3 meseca; razmerje ogroženosti, 0,62; 95 % IZ, 0,52 do 0,74;  $P < 0,001$ ). Vsi ključni sekundarni izidi zdravljenja so odražali značilno prednost 177Lu-PSMA-617 pred kontrolnim zdravljenjem. Incidenca neželenih dogodkov stopnje 3/4 je bila višja pri 177Lu-PSMA-617 kot pri kontrolni skupini (52,7 % proti 38,0 %), pri 12 % bolnikov so zaradi njih ukinali zdravljenje z Lu.

**V odprto, randomizirano preskušanje faze II<sup>36</sup>** so vključili moške z mKORP, za katere je kabazitaksel veljal za najboljšo standardno zdravljenje. Preiskovanci so morali imeti ustrezno ledvično, hematološko in jetrno funkcijo ter oceno stanja zmogljivosti (angl. Performance status) 0-2 po ECOG. Predhodno zdravljenje z antiandrogenom je bilo dovoljeno. Preiskovance so pregledali s slikovno metodo PET-CT z galijem-68 [68Ga]Ga-PSMA-11 in 2-fluorin-18[18F]fluoro-2-deoksi-D-glukoza (FDG). Preiskovanci so bili naključno (1:1) razvrščeni v [177Lu]Lu-PSMA-617 (6,0-8,5 GBq intravensko vsakih 6 tednov do šest ciklov) ali kabazitaksel (20 mg/m<sup>2</sup> intravensko vsake 3 tedne do deset ciklov). Primarni opazovani dogodek je bil odziv PSA, opredeljen z zmanjšanjem za vsaj 50 % od izhodišča.

Med 6. februarjem 2018 in 3. septembrom 2019 so pregledali 291 moških, od katerih jih je bilo 200 primernih za slikanje PET. Zdravljenje je prejelo 98 (99 %) od 99 moških, naključno razporejenih v skupino [177Lu]Lu-PSMA-617, v primerjavi s 85 (84 %) od 101, naključno razporejenih v skupino kabazitaksel. Odzivi PSA so bili pogostejši

<sup>35</sup> Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23.

<sup>36</sup> Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al; TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 Feb 27;397(10276):797-804. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33581798.

pri moških v skupini [177Lu]Lu-PSMA-617 kot v skupini s kabazitakselom (65 proti 37 odzivom PSA; 66 % proti 37 % glede na namen zdravljenja (angl. Intention to treat); razlika 29 % (95 % IZ 16–42);  $p < 0,0001$ ; in 66 % v primerjavi s 44 % glede na prejeta zdravljenja; razlika 23 % [9–37];  $p = 0,0016$ ). Neželeni učinki stopnje 3/4 so se pojavili pri 32 (33 %) od 98 moških v skupini [177Lu]Lu-PSMA-617 v primerjavi s 45 (53 %) od 85 moških v skupini s kabazitakselom.

**Metaanaliza**<sup>37</sup> treh randomiziranih kontroliranih raziskav kaže z zmerno gotovostjo glede skupnega preživetja na superiornost 177Lu-PSMA-617 v kombinaciji s standardnim zdravljenjem (brez citotoksične kemoterapije) v primerjavi s samim standardnim zdravljenjem. Poleg tega dokazi kažejo potencialno superiornost kombiniranega zdravljenja s 177Lu-PSMA-617 glede preživetja brez napredovanja in z zdravjem povezane kakovosti življenja. Vendar je treba rezultate zaradi nizke zanesljivosti dokazov razlagati previdno.

**Varnost:** Med najpogostejšimi neželenimi učinki so: utrujenost (43,1 %), suha usta (39,3 %), navzea (35,3 %), anemija (31,8 %), zmanjšan apetit (21,2 %) in obstipacija (20,2 %). Med najpogostejšimi neželenimi učinki stopnje 3 do 4 so: anemija (12,9 %), trombocitopenija (7,9 %), limfopenija (7,8 %) in utrujenost (5,9 %). Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** Po smernicah ESMO 2021 je lutecijev vipivotid tetraksetan pokazal izboljšanje PFS in OS pri bolnikih s PSMA+ mKORP, ki so prejeli  $\geq 1$  taksan in  $\geq 1$  ARPI in ga je zato treba upoštevati pri teh bolnikih.<sup>38</sup> Smernice NCCN priporočajo Lu-177-PSMA-617 za M1 CRPC po predhodnem zdravljenju z docetakselom in abirateronom, enzalutamidom, darolutamidom ali apalutamidom; le v določenih okoliščinah (kategorija 1).<sup>39</sup>

**Ocena:** Učinkovitost in varnost (177Lu)lutecijevega vipivotid tetraksetana so ocenjevali v odprtem preskušanju faze III pri 831 bolnikih z mKORP, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj enim antiandrogenom in enim ali dvema predhodnima režimoma kemoterapije z docetakselom ali kabazitakselom in imeli PSMA-pozitiven galij-68 (68Ga). Bolniki so bili naključno razporejeni v razmerju 2:1 v skupino, ki je prejela 177Lu-PSMA-617 (7,4 GBq vsakih 6 tednov za štiri do šest ciklov) skupaj z najboljšo standardno oskrbo ali v skupino, ki je prejela samo najboljšo standardno oskrbo. Po medianem spremljanju 20,9 meseca je 177Lu z najboljšo oskrbo v primerjavi z najboljšo oskrbo značilno podaljšala radiološko preživetje brez napredovanja bolezni za 4,3 mesece (8,7 proti 3,4 mes.) in OS za 4 mesece (15,3 proti 11,3 meseca). Boljši so bili tudi sekundarni izidi. Incidenca hudih neželenih dogodkov je bila višja pri 177Lu, pri 12 % bolnikov so zaradi njih ukiniteli zdravljenje z lutecijem. V študiji faze II, v kateri so 200 bolnikov z mKORP, za katere je kabazitaksel veljal za najboljšo standardno zdravljenje, primerjali (177Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan ali kabazitaksel. Odzivi PSA, primarni izid, so bili pogostejši v skupini z lutecijem kot v skupini s kabazitakselom (66 % proti 37 %) v skupini ITT. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo 1. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje (177Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan kot zdravilo z vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da ima (177Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan z najboljšo oskrbo v primerjavi s samo najboljšo oskrbo dodano terapevtsko vrednost zaradi podaljšanja celokupnega preživetja.

### 3. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK

#### Farmakoe ekonomska analiza

V raziskavi so ovrednotili stroškovno učinkovitost lutecijevega (177Lu) vipivotid tetraksetana za zdravljenje bolnikov s progresivnim, PSMA-pozitivnim mKORP, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani. Primerjali so ga s kabazitakselom. Farmakoe ekonomska modelska analiza stroškovne učinkovitosti je pokazala, da je razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti ICER enako €104.393 na leto zdravstveno kakovostnega življenja – QALY, ko primerjamo novo zdravilo s kabazitakselom; večje je bilo povečanje let zdravstveno kakovostnega življenja (za 0,52 QALY) v skupini bolnikov, ki je prejela novo zdravilo v primerjavi s skupino, ki je prejela kabazitaksel. Izsledke raziskave je potrdila občutljivostna analiza; v primeru klinično relevantnega odmerjanja (4 infuzije namesto 6 infuzij) je bil ICER enak €40.663/QALY.

#### Analiza finančnih učinkov

Predlagatelj je ocenil, da bo število novih bolnikov na (177Lu)lutecijevem vipivotid tetraksetanu v tretjem letu po prihodu na trg 30. Strošek za samo zdravilo bo v prvih treh letih znašal 8.590.000 EUR. Analiza finančnih učinkov vrednoti letni vpliv uvedbe novega zdravila na proračun ZZS v triletnem zaporednem obdobju. Razvrstitev novega zdravila bo glede na primerjalno zdravljenje s kabazitakselom povečala stroške zdravljenja PSMA-pozitivnega mKORP za 4.066.920 EUR.

<sup>37</sup> <https://eprints.aihta.at/1453/>

<sup>38</sup> [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)00111-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)00111-4/fulltext)

<sup>39</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)

**Ocena:** Farmakoeekonomska analiza kaže, da ima lutecijev (177Lu) vipivotid tetraksetan nesprejemljivo visoko vrednost ICER. Novo zdravilo močno povečuje stroške zdravljenja. Finančni učinek je za plačnika zelo pomemben.

## **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Lutecijev (177Lu) vipivotid tetraksetan ne izpolnjuje tega merila.

**Ocena:** Etični vidik se ne upošteva.

## **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Zdravilo je v večini držav EU še v fazi odločanja o financiranju.

**Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in skupin ter nacionalnih institucij:**

**ESMO-MCBS:** Non-survival score 4 za (177Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan za 2L PSMA+ mKORP.<sup>40</sup>

**AIHTA (Avstrija):** Raziskava faze III (177Lu)lutecijevega vipivotid tetraksetana za 2L PSMA+ mKORP je odprtega tipa in še poteka. Zasnovana, interpretirana in o njej je bilo poročano v sodelovanju med glavnimi raziskovalci in zaposlenimi v podjetjih Endocyte (sponzor) in Advanced Accelerator Applications, ki sta Novartisov družbi. Podatke je analiziral sponzor in jih zaupno posredoval avtorjem. Štirje avtorji, ki so zaposleni v družbi Novartis, jamčijo za točnost in popolnost podatkov. Medicinsko pisanje in urejanje je financirala družba Advanced Accelerator Applications. Zato obstaja možnost pristranskosti.<sup>41</sup>

**IQWiG (Nemčija):** Dodatna koristnost (177Lu)lutecijevega vipivotid tetraksetana za 2L PSMA+ mKORP ni dokazana za bolnike, pri katerih je kabazitaksel ali olaparib najprimernejše zdravljenje. Ocena dodatne koristnosti, ki je ni mogoče količinsko ovrednotiti, za bolnike, pri katerih je abirateron v kombinaciji s prednizonom in enzalutamidom najprimernejše zdravljenje.<sup>42</sup>

**GBA (Nemčija):** Dodatna koristnost (177Lu)lutecijevega vipivotid tetraksetana za 2L PSMA+ mKORP ni dokazana za bolnike, pri katerih je kabazitaksel ali olaparib najprimernejše zdravljenje. Ocena dodatne koristnosti, ki je ni mogoče količinsko ovrednotiti, za bolnike, pri katerih je abirateron v kombinaciji s prednizonom in enzalutamidom najprimernejše zdravljenje.<sup>43</sup>

**HAS (Francija):** Ocena ASMR III (zmerno izboljšanje možnosti zdravljenja). Glede na:

- dokazano superiornost lutecijevega [177Lu] vipivotid tetraksetana v kombinaciji z najboljšim standardnim zdravljenjem v primerjavi s samim najboljšim standardnim zdravljenjem v randomizirani, odprti študiji faze III
  - rPFS s povprečno razliko 5,3 mes. In HR=0,4 ter OS s povprečno razliko 4 mesece in HR=0,62 (alternativna primarna izida);
  - 29,8-odstotna stopnja odziva v eksperimentalni skupini v primerjavi z 1,7 % v primerjalni skupini (OR = 24,99; CI95 % = [6,05; 103,24]; p < 0,001) in mediani čas do prvega simptomatskega skeletnega dogodka z mediano razlike 4,7 meseca (HR = 0,5; CI95 % = [0,4; 0,62]; p < 0,001) (prednostne sekundarne končne točke z obvladovanjem tveganja alfa);
  - varnostni profil, ki se šteje za sprejemljivega,
- Komisija meni, da lutecijev [177Lu] vipivotid tetraksetan zagotavlja zmerno izboljšanje možnosti zdravljenja (ASMR III) mKORP.<sup>44</sup>

**NCPE (Irska):** Priporoča se celovita HTA za oceno klinične in stroškovne učinkovitosti lutecijevega (177Lu) vipivotid tetraksetana v primerjavi s sedanjim standardom zdravljenja.<sup>45</sup>

**CADTH (Kanada):** (177Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan priporočajo pri zdravljenju mKORP, a pod pogojem znižanja cene.<sup>46</sup>

<sup>40</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-329-1>

<sup>41</sup> [https://eprints.aihta.at/1414/1/Fact%20Sheet%20Nr.114\\_Update.pdf](https://eprints.aihta.at/1414/1/Fact%20Sheet%20Nr.114_Update.pdf)

<sup>42</sup> [https://www.iqwig.de/download/a23-01\\_177lu-lutetiumvipivotidtetraaxetan\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-01_177lu-lutetiumvipivotidtetraaxetan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf)

<sup>43</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6071/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtetraaxetan\\_D-894\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6071/2023-07-06_AM-RL-XII_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtetraaxetan_D-894_BAnz.pdf)

<sup>44</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3443283/fr/pluvicto-lutecium-177lu-vipivotide-tetraaxetan-cancer-de-la-prostate](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3443283/fr/pluvicto-lutecium-177lu-vipivotide-tetraaxetan-cancer-de-la-prostate)

<sup>45</sup> <https://www.ncpe.ie/lutetium-177lu-vipivotide-tetraaxetan-pluvicto/>

<sup>46</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0297%20Pluvicto%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20March%203%202023\\_For%20publishing\\_JH\\_BMc-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0297%20Pluvicto%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(with%20redactions)%20March%203%202023_For%20publishing_JH_BMc-meta.pdf)

TLV (Švedska): Farmakoekonomska analiza klinične in stroškovne učinkovitosti lutecijevega (177Lu) vipivotid tetraksetana v primerjavi s kabazitakselom kaže veliko negotovosti predvsem zaradi nejasnega vpliva na dolgoročno preživetje.<sup>47</sup>

NICE (VB): /

SMC (Škotska): /

ZIN (Nizozemska): /

**Ocene neodvisnih revij:** /

## **8. SKLEP**

**Zdravilo Pluvicto se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na seznam B\* z naslednjo omejitvijo predpisovanja:**

1. V kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov skupaj z antiandrogeni ali brez njih za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, PSMA-pozitivnim, metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer za bolnike, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani.

2. Zdravilo se financira Onkološkemu inštitutu Ljubljana.

### **Obrazložitev**

Aktivna učinkovina novega zdravila je radionuklid lutecij-177, vezan pa je na nizkomolekularen ligand, ki se veže na PSMA, transmembranski protein, ki ga obsežno izražajo celice raka prostate. V kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov skupaj z antiandrogeni ali brez njih je indiciran za zdravljenje bolnikov s progresivnim, PSMA-pozitivnim, metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer za bolnike, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani.

Ker gre za zdravilo za bolezen, ki je opredeljena v zakonu v okviru onkoloških bolezni, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

Učinkovitost in varnost (177Lu)lutecijevega vipivotid tetraksetana so ocenjevali v odprtem preskušanju faze III pri 831 bolnikih z mKORP, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj enim antiandrogenom in enim ali dvema predhodnima režimoma kemoterapije z docetakselom ali kabazitakselom in imeli PSMA-pozitiven galij-68 (68Ga). Bolniki so bili naključno razporejeni v razmerju 2:1 v skupino, ki je prejela 177Lu-PSMA-617 (7,4 GBq vsakih 6 tednov za štiri do šest ciklov) skupaj z najboljšo standardno oskrbo ali v skupino, ki je prejela samo najboljšo standardno oskrbo. Po medianem spremljanju 20,9 meseca je 177Lu z najboljšo oskrbo v primerjavi z najboljšo oskrbo značilno podaljšala radiološko preživetje brez napredovanja bolezni za 4,3 mesece (8,7 proti 3,4 mes.) in OS za 4 mesece (15,3 proti 11,3 meseca). Boljši so bili tudi sekundarni izidi. Incidenca hudih neželenih dogodkov je bila višja pri 177Lu, pri 12 % bolnikov so zaradi njih ukinili zdravljenje z lutecijem. V študiji faze II, v kateri so 200 bolnikov z mKORP, za katere je kabazitaksel veljal za najboljšo standardno zdravljenje, primerjali (177Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan ali kabazitaksel. Odzivi PSA, primarni izid, so bili pogostejši v skupini z lutecijem kot v skupini s kabazitakselom (66 % proti 37 %) v skupini ITT.

Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo 1. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje (177Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan kot zdravilo z vplivom na nadomestne izide zdravljenja.

Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da ima (177Lu)lutecijev vipivotid tetraksetan z najboljšo oskrbo v primerjavi s samo najboljšo oskrbo dodano terapevtsko vrednost zaradi podaljšanja celokupnega preživetja.

Farmakoekonomska analiza kaže, da ima lutecijev (177Lu) vipivotid tetraksetan nesprejemljivo visoko vrednost ICER. Novo zdravilo močno povečuje stroške zdravljenja. Finančni učinek je za plačnika zelo pomemben.

Etični vidik se ne upošteva.

Referenčni viri ocenjujejo lutecijev vipivotid tetraksetan raznoliko: ESMO-MCBs ocena je ugodna, tudi HAS in obe nemški instituciji ocenjujeta, da ima dodatno koristnost, a je učinek težko ovrednotiti. TLV ocenjuje, da je veliko negotovosti predvsem zaradi nejasnega vpliva na dolgoročno preživetje. AIHTA ocenjuje, da obstaja možnost pristranskosti študije faze III. Več institucij opozarja na previsoko ceno.

Pogoj za razvrstitev nove indikacije je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

<sup>47</sup> <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2023-06-12-halsoekonomisk-bedomning-av-pluvicto-vid-langt-framskriden-prostatacancer.html>

## 9.7. kapmatinib (Tabrecta)

### 1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-128/2023-DI/1
Datum:	27.07.2023
Predlagatelj:	NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana
Vrsta vloge:	Razvrstitev novega zdravila
Status zdravila:	Originalno
Postopek vodi:	Maja Slapšak

### 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Del. Šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158955	Tabrecta 150 mg filmsko obložene tablete 120x	kapmatinib
158954	Tabrecta 200 mg filmsko obložene tablete 120x	

**Datum registracije v EU:** 20. 6. 2022

**Zadnja posodobitev EPAR:** 25. 1. 2023

**ATC:** L01EX17 Citostatiki, zaviralci protein kinaz, drugi zaviralci protein kinaz

**DDD:** /

**Režim izdaje:** Rp/Spec

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Tabrecta (kapmatinib) je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (angl. Non-small cell lung cancer, NSCLC) z genetsko spremembo, ki vodi v preskakovanje eksona 14 gena za faktor preoblikovanja mezenhimskih celic v epitelijske (angl. Mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 (METex14) skipping), in sicer za bolnike, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z imunoterapijo in/ali kemoterapijo na osnovi platine.

**Farmakološke lastnosti:** Kapmatinib je zaviralec MET receptorske tirozin kinaze. Kapmatinib zavira fosforilacijo MET (tako avtofosforilacijo kot fosforilacijo, ki jo sproži ligand hepatocitni rastni faktor [hepatocyte growth factor, HGF]), z MET posredovano fosforilacijo proteinov nadaljnega signaliziranja, pa tudi proliferacijo in preživetje od MET odvisnih tumorskih celic.

**Odmerjanje:** Priporočeni odmerek kapmatiniba je 400 mg peroralno dvakrat na dan skupaj s hrano ali brez nje. Odmerjanje se prilagaja glede na prenašanje in neželene učinke.

**Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje je treba nadaljevati glede na varnost uporabe in prenašanje pri posameznem bolniku ter dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist.

**Način uporabe:** Zdravilo je treba jemati peroralno dvakrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

### 3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

Po podatkih Registra raka RS 2022 v Sloveniji zavzema pljučni rak z 10,0 % vseh karcinomov drugo mesto po pogostosti; pogostejši je pri moških kot pri ženskah (11,9 % v primerjavi z 7,8 %). V obdobju 2015–2019 je v Sloveniji povprečno letno za pljučnim rakom zbolelo 975 moških in 562 žensk (94,6/100.000 ter 54,0/100.000); v obdobju 2010–2014 je bilo povprečno letno število obolelih 872 pri moških in 409 pri ženskah (85,7/100.000 ter 39,4/100.000), kar kaže na trend povečanja. Povečanje incidenčne stopnje pljučnega raka je povprečno 1,6 % na leto za moške ter 5,9 % na leto za ženske. Petletno čisto preživetje moških bolnikov s pljučnim rakom v obdobju 2015–2019 je bilo 19,5 % (v primerjavi s 13,6 % za obdobje 2010–2014), pri ženskah pa 26,4 % (v primerjavi s 20,2 % za obdobje 2010–2014). Prevalenca mutacije s preskakovanjem MET eksona 14 (METex14) pri žleznem NSCLC je v Evropi 0,8 % do 3,0 %.

Izdatki za tarčna in imunološka zdravila za raka pljuč (in druge rake) strmo naraščajo in so v letu 2022 znašali 62,8 mio. Eur (tabela).

ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
L01BA04	pemetreksed	1.667.501	1.394.560	1.386.588	1.049.208	129.933
L01EB01	gefitinib	562.789	599.012	352.015	134.847	97.600
L01EB02	erlotinib	773.471	865.235	604.655	244.720	86.191
L01EB03	afatinib	402.458	408.248	376.773	228.765	175.307
L01EB04	osimertinib	2.321.978	2.514.738	3.186.179	4.301.322	5.422.402



ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
L01ED01	krizotinib	1.453.073	944.642	820.331	725.696	559.394
L01ED02	ceritinib	767.112	288.232	152.657	135.843	103.670
L01ED03	alektinib	654.462	1.230.682	1.614.156	1.888.825	1.815.936
L01ED04	brigatinib	-	9.529	275.670	609.064	852.066
L01ED05	lorlatinib	-	-	-	294.592	560.806
L01EX09	nintedanib	925.088	1.129.632	1.208.056	1.541.120	2.135.170
L01FX04	ipilimumab	59.065	288.497	1.830.902	2.558.838	2.501.923
L01FF01	nivolumab	4.704.146	5.754.584	8.831.076	10.060.783	11.175.035
L01FF02	pembrolizumab	6.641.576	8.951.777	21.365.084	27.297.443	32.912.407
L01FF03	durvalumab	0	379.382	988.920	1.147.241	1.418.997
L01FF05	atezolizumab	1.322.662	3.818.642	3.864.453	3.453.666	2.837.801
<b>SKUPAJ</b>		<b>22.255.381</b>	<b>28.577.392</b>	<b>46.857.515</b>	<b>55.671.973</b>	<b>62.784.638</b>

**Ocena:** Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu opredeljena kot prioritarna in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

## 5. KLINIČNI VIDIK

Napredujevali nedrobnocelični pljučni rak v stadiju IV ni ozdravljiva bolezen. Zdravilo ga s sistemskim zdravljenjem (kemoterapija, tarčno zdravljenje, imunoterapija), medtem ko nekatere zasevke lahko tudi obsevajo (npr. kosti, možgane). Pri bolnikih z NSCLC z METex14 so pogosto prisotne metastaze v kosteh in možganih, kar je povezano s slabšo prognozo. Poročali so, da je mediana celokupnega preživetja v splošni populaciji bolnikov z napredujevalim NSCLC 13,8 meseca, medtem ko je mediana celokupnega preživetja pri bolnikih z NSCLC z METex14 8,5 meseca.

Učinkovitost kapmatiniba pri zdravljenju bolnikov z lokalno napredujevalim ali metastatskim NSCLC z mutacijo s preskakovanjem MET eksona 14 (METex14) so proučevali v prospektivni, večkohortni, nerandomizirani odprti študiji faze II **GEOMETRY mono-1**.<sup>48</sup> Bolnike (N=373) so vključili v študijske kohorte na podlagi predhodnega zdravljenja in statusa disregulacije MET (mutacija in/ali amplifikacija). Bolnike z mutacijo s preskakovanjem METex14 (N=160) so vključili v kohorte z mutacijo MET ne glede na amplifikacijo MET. Izkazana učinkovitost kapmatiniba temelji na podatkih kohort 4 in 6, v kateri je bilo vključenih 100 predhodno zdravljenih bolnikov. Bolniki z NSCLC, ki so bili primerni za vključitev v kohorte z mutacijo MET, so morali imeti negativni status divjega tipa receptorja za epidermalni rastni faktor (epidermal growth factor receptor, EGFR) (za mutaciji delecijo eksona 19 in substitucijo eksona 21 L858R) in anaplastične limfomske kinaze (anaplastic lymphoma kinase, ALK) ter mutacijo s preskakovanjem METex14 in najmanj eno merljivo lezijo po merilih RECIST v1.1 in oceno stanja splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 do 1. Za vključitev v študijo niso bili primerni bolniki, ki so imeli simptomatske metastaze v centralnem živčevju in niso bili nevrološko stabilni ali so v predhodnih 2 tednih za obvladovanje simptomov centralnega živčevja potrebovali vedno večje odmerke kortikosteroidov, bolniki s klinično pomembno neobvladano srčno boleznijo in bolniki, ki so bili že prej zdravljeni s katerim od zaviralcev MET ali HGF.

Skupno so v kohorte z mutacijo MET vključili in zdravili s kapmatinibom 100 predhodno zdravljenih odraslih bolnikov z lokalno napredujevalim ali metastatskim NSCLC z mutacijo s preskakovanjem METex14. Bolniki so predhodno prejeli 1 ali 2 liniji sistemskega zdravljenja za napredujočo bolezen, z izjemo treh bolnikov (3,0 %), ki so pred zdravljenjem s kapmatinibom prejeli 3 linije sistemskega zdravljenja. Mediano trajanje izpostavljenosti kapmatinibu je bilo 27,9 tedna.

Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali, dokler ni prišlo do dokumentiranega napredovanja bolezni, neprenašanja zdravljenja oziroma dokler raziskovalec ni presodil, da bolnik od zdravljenja nima več klinične koristi.

Demografske karakteristike predhodno zdravljenih bolnikov so bile naslednje: 56 % žensk, mediana starost 70 let (od 49 do 90 let), 29 % starih 75 let ali več, 73 % belcev, 24 % azijske rase in 1,0 % črne rase, 59 % jih ni nikoli kadilo, 37 % je bilo nekdanjih kadilcev, 78 % jih je imelo adenokarcinom, 26 % jih je imelo oceno splošne zmogljivosti po ECOG 0, 73 % pa 1 in 17 % jih je imelo metastaze v centralnem živčevju. Pri večini bolnikov (62 %) je bila bolezen v stadiju IV. Enaindevetdeset odstotkov (91 %) bolnikov je predhodno prejelo kemoterapijo, 86 % jih je predhodno prejelo kemoterapijo na podlagi platine, 32 % jih je predhodno prejelo imunoterapijo in 16 % jih je predhodno prejelo dve sistemski terapiji.

<sup>48</sup> Wolf J, Seto T, Han JY, et al; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787. PMID: 32877583.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bila celokupna stopnja odziva (overall response rate, ORR) po presoji neodvisnega odbora za slep pregled rezultatov (Blinded Independent Review Committee, BIRC) po merilih RECIST 1.1. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo trajanje odziva (duration of response, DOR) po presoji odbora BIRC. Med bolniki z napredovalim NSCLC z METex14 je doseglo primarni izid ORR, 41 % (95 % IZ, 29 do 53) od 69 predhodno zdravljenih bolnikov in pri 68 % (95 % IZ, 48 do 84) od 28 bolnikov, ki prej niso bili zdravljeni. Mediana DOR je bila 9,7 meseca (95 % CI, 5,6 do 13,0) pri predhodno zdravljenih bolnikih in 12,6 meseca (95 % CI, 5,6 do ni mogoče oceniti) pri bolnikih, ki prej niso bili zdravljeni.

Ob presečnem datumu zbiranja podatkov 6. januarja 2020 je bila mediana PFS 5,4 meseca (95 % IZ: 4,2 do 7,0 mesecev) za kohorto 4. Ocenjene stopnje PFS so bile 41,7 % (95 % IZ: 29,7 do 53,3) po 6 mesecih, 25,8 % (95 % IZ: 15,9 do 36,9) po 12 mesecih in 12,9 % (95 % IZ: 6,1 do 22,4) po 24 mesecih.

**Ob presečnem datumu 18. septembra 2020**<sup>49</sup> je za kohorto 4 mediana PFS ostala 5,4 meseca (95 % IZ: 4,2 do 7,0 mesecev) ter bila 6,9 mesecev (95 % IZ: 4,2 do 13,3 mesecev) za kohorto 6 oziroma 5,5 mesecev (95 % IZ: 4,2 do 8,1 meseca) za kohorti 4 in 6 skupaj. Začetek odziva se je pojavil zgodaj, v 2 mesecih, pri večini bolnikov tako v kohorti 4 (82,1 %) kot v kohorti 6 (62,5 %) ter tudi v obeh kohortah skupaj (77,3 %). Stopnja nadzora bolezni (DCR – angl. disease control rate) je bila 78,3 % (95 % IZ: 66,7 % do 87,3 %) za kohorto 4, 90,3 % (95 % IZ: 74,2 % do 98,0 %) za kohorto 6 ter 82,0 % (95 % IZ: 73,1 % do 89,0 %) za obe kohorti skupaj (Wolf, 2021). V kohorti 6 so ugotavljali tudi zmanjšanje velikosti tumorja pri 28 od 31 bolnikov. Varnostni profil je ostal nespremenjen v vseh študijskih skupinah (N = 373): 98,4 % bolnikov je poročalo o neželenih učinkih (68,6 % stopnje 3/4) ne glede na vzročnost, 16,1 % bolnikov pa je poročalo o neželenih učinkih, ki so privedli do prekinitve zdravljenja (10,5 % stopnje 3/4).

V **retrospektivni, mednarodni, multicentrični študiji Real-world Experience with Capmatinib (RECAP)**<sup>50</sup>, ki je ocenjevala bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC z mutacijo METex14, ki so sodelovali v programu zgodnjega dostopa do zdravljenja s kapmatinibom (early access program), je sodeloval tudi center iz Slovenije. V tej študiji je 50 % (95 % IZ: 35 % do 65 %) predhodno zdravljenih bolnikov (n=22/44), ki so prejeli kapmatinib, doseglo objektivni odziv, vključno z 2 bolnikoma, ki sta dosegla popoln odziv. Med predhodno zdravljenimi bolniki je bila mediana PFS 9,1 meseca (95 % IZ: 3,1 do 15,1 meseca) in mediana OS 17,2 meseca (95 % IZ: 6,7 do 27,7 meseca).

**Varnost:** Najpogostejši neželeni učinki so periferni edemi (67,5 %), navzea (44,4 %), utrujenost (34,4 %), zvišana vrednost kreatinina v krvi (33,8 %), bruhanje (25,0 %), dispneja (22,5 %), zmanjšan apetit (21,3 %) in bolečine v hrbtu (20,6 %). Najpogostejši NU stopnje 3 ali 4 so periferni edemi (14,4 %), zvišana vrednost lipaze (9,4 %), zvišana vrednost ALT (8,1 %), utrujenost (8,1 %), dispneja (6,9 %) in zvišana vrednost amilaze (5,6 %). O resnih NU so poročali pri 35 od 160 bolnikov (21,9 %), ki so prejeli zdravilo. Med resnimi NU, do katerih je prišlo pri >2 % bolnikov, so bili dispneja (5,6 %), intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis (5,0 %), celulitis (3,1 %) in periferni edemi (2,5 %). O prekinitvi odmerjanja so poročali pri 81 od 160 bolnikov (50,6 %). Med neželenimi učinki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti odmerjanje, so bili periferni edemi (15,0 %), zvišana vrednost kreatinina v krvi (11,3 %), zvišana vrednost lipaze (8,1 %), navzea (8,1 %), zvišana vrednost ALT (6,3 %), utrujenost (5,6 %), zvišana vrednost amilaze (5,0 %), bruhanje (5,0 %), dispneja (3,8 %), zvišana vrednost bilirubina v krvi (3,1 %) in zvišana vrednost AST (3,1 %). O znižanju odmerka so poročali pri 49 od 160 bolnikov (30,6 %).

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** Posodobitev smernic ESMO za klinično prakso iz leta 2020 vključuje priporočila za zdravljenje bolnikov z NSCLC z METex14 s tarčnimi zdravili kapmatinibom, tepotinibom in krizotinibom. V smernicah je navedeno, da sta kapmatinib in tepotinib dokazala klinično pomembno učinkovitost (raven dokazov: III; moč priporočila: B). Smernice za krizotinib navajajo, da je zdravilo pokazalo potencialno klinično učinkovitost (raven dokazov: III; moč priporočila: B).<sup>51</sup>

Smernice NCCN navajajo kapmatinib (poleg tepotiniba) kot prednostno terapijo v prvi liniji pri bolnikih z metastatskim NSCLC z METex14 (priporočilo kategorije 2A).<sup>52</sup>

**Ocena:** Učinkovitost kapmatiniba so proučevali v večkohortni, nerandomizirani, odprti študiji faze II pri 100 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC z mutacijo METex14, brez primerjalnega zdravlila.

<sup>49</sup> [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.9020](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9020)

<sup>50</sup> <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359221103206>

<sup>51</sup> Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO. September 15, 2020. Available at:

<https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>.

<sup>52</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

Primarni izid, ORR, je doseglo 41 % od 69 predhodno zdravljenih bolnikov in 68 % od 28 bolnikov v 1. liniji zdravljenja. Sekundarni izid, mediana DOR, je bila 9,7 meseca pri predhodno zdravljenih in 12,6 meseca pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Ob zadnji analizi podatkov je PFS za obe skupini skupno znašalo 5,5 mesecev. Dve tretjini bolnikov je imelo neželene učinke stopnje  $\geq 3$ , pri 16,1 % bolnikov pa so NU privedli do prekinitve zdravljenja. Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje kapmatinib kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v evropske smernice s stopnjo priporočila IIIb. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o učinkovitosti kapmatiniba v neposredni primerjavi s standardnim zdravljenjem, kar bi omogočilo oceno primerjalne učinkovitosti. Posredna primerjava kaže, da je zdravljenje s krizotinibom privedlo do odgovora pri 32 % bolnikov z napredovalim NSCLC z mutacijo METex14.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

V raziskavi so ovrednotili stroškovno učinkovitost kapmatiniba specifično za indikacijo 2. linije zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC z mutacijo METex14, in sicer za bolnike, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z imunoterapijo in/ali kemoterapijo na osnovi platine. Kapmatinib so primerjali s ponderirano kombinacijo zdravil, ki se uporabljajo v klinični praksi (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, karboplatin, pemetreksed, paklitaksel, gemcitabin, ramucirumab, docetaksel) (kombinacija RWE). Izbor primerjalnih zdravljenj je sledil iz klinične prakse. Analiza je bila opravljena za Slovenijo, uporabili so pa globalni farmakoekonomski model. Farmakoekonomska modelska analiza stroškovne učinkovitosti je pokazala, da razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti ICER znaša €44.357 na leto zdravstveno kakovostnega življenja – QALY, ko primerjamo kapmatinib s kombinacijo RWE. Izsledke raziskave je potrdila občutljivostna analiza.

### **Analiza finančnih učinkov**

Ocenjujejo, da je do 5 bolnikov letno primernih za zdravljenje s kapmatinibom.

Pri analizi finančnih učinkov so za kapmatinib privzeli letni strošek €93.117, ki ustreza odmerjanju v SmPC. Za tepotinib so privzeli letni strošek €103.822, kar prav tako ustreza odmerjanju v SmPC. Za ponderirano kombinacijo RWE, ki se uporablja v klinični praksi, so letne stroške ocenili na podlagi farmakoekonomskega modela in znašajo €48.749. Sam strošek za kapmatinib bo v prvih treh letih prihoda na trg znašal 1.117.412 EUR, neto finančni učinek pa se bo v primerjavi s kombinacijo RWE povečal za 532.421 EUR.

**Ocena:** Analiza stroškovne koristnosti kaže sprejemljivo stroškovno učinkovitost kapmatiniba v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Cena kapmatiniba je v primerjavi z drugimi tarčnimi zdravili za zdravljenje pljučnega raka bistveno višja. Zdravilo povečuje strošek zdravljenja, finančni učinek je zelo pomemben.

## **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Zdravilo nima statusa sirote.

**Ocena:** Etični vidik se ne upošteva.

## **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Kapmatinib je v večini držav EU še v postopkih odločanja o financiranju.

### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**ESMO-MCBS:** Ocena 3 (Final non-curative score) za kapmatinib v 2. liniji zdravljenja NSCLC z METex14.<sup>53</sup>

**AIHTA (Avstrija):** Ocena zmernega tveganja za pristranskost študije faze II kapmatiniba zaradi nezadostnega poročanja podatkov in nejasnosti, ali so bile ugotovitve študije v celoti podprte z rezultati.<sup>54</sup>

**HAS (Francija):** Ocena nezadostno.

Dokazi za dodatno koristnost zdravljenja, ki jo zagotavlja kapmatinib, ni zadostna, da bi upravičila povračilo na podlagi nacionalne solidarnosti pri indikaciji NSCLC z mutacijo METex14, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z imunoterapijo in/ali kemoterapijo na osnovi platine.<sup>55</sup>

**IQWiG (Nemčija):** Ni dokazov za dodatno koristnost kapmatiniba v 2. liniji zdravljenja NSCLC z METex14 v primerjavi s standardnim zdravljenjem.<sup>56</sup>

<sup>53</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-233-1>

<sup>54</sup> [https://eprints.aihta.at/1378/1/Oncology%20Fact%20Sheet%20Nr.93\\_Update.pdf](https://eprints.aihta.at/1378/1/Oncology%20Fact%20Sheet%20Nr.93_Update.pdf)

<sup>55</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3406127/fr/tabrecta-capmatinib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpc](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3406127/fr/tabrecta-capmatinib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpc)

<sup>56</sup> [https://www.iqwig.de/download/a22-87\\_capmatinib\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-87_capmatinib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf)

GBA (Nemčija): Ocenjujejo, da kapmatinib izkazuje dodatno koristnost za bolnike v 2. liniji zdravljenja NSCLC z METex14 v primerjavi s standardnim zdravljenjem, ki pa je mogoče kvantitativno ovrednotiti.<sup>57</sup>

NICE (VB): NICE ne more izdati priporočila kapmatinibu za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka s preskokom eksona 14 MET pri odraslih, ker družba Novartis Pharmaceuticals ni predložila dokazov. Če se bo podjetje odločilo predložiti dokaze, bodo to odločitev ponovno preučili.<sup>58</sup>

NCPE (Irska): /

ZIN (Nizozemska): /

SMC (Škotska): /

TLV (Švedska): /

CADTH (Kanada): /

**Povzetek ocen neodvisnih revij: /**

## **8. SKLEP**

**Zdravilo Tarecta se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo P100\* z naslednjo omejitvijo predpisovanja:** Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z genetsko spremembo, ki vodi v preskakovanje eksona 14 gena za faktor preoblikovanja mezenhimskih celic v epitelijske (METex14 skipping), in sicer za bolnike, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z imunoterapijo in/ali kemoterapijo na osnovi platine. Predpisovanje je omejeno na interniste onkologe.

### **Obrazložitev**

Kapmatinib je prvi zaviralec MET receptorske tirozin kinaze na našem trgu, indiciran za drugo linijo zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka z genetsko spremembo METex14 skipping. Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu opredeljena kot prioriteta in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

Učinkovitost kapmatiniba so proučevali v večkohortni, nerandomizirani, odprti študiji faze II pri 100 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC z mutacijo METex14, brez primerjalnega zdravila. Primarni izid, ORR, je doseglo 41 % od 69 predhodno zdravljenih bolnikov in 68 % od 28 bolnikov v 1. liniji zdravljenja.

Sekundarni izid, mediana DOR, je bila 9,7 meseca pri predhodno zdravljenih in 12,6 meseca pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Ob zadnji analizi podatkov je PFS za obe skupini skupno znašala 5,5 mesecev. Dve tretjini bolnikov je imelo neželene učinke stopnje  $\geq 3$ , pri 16,1 % bolnikov pa so NU privedli do prekinitve zdravljenja.

Komisija v skladu s 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje kapmatinib kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v evropske smernice s stopnjo priporočila III B.

Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu s 8. členom Pravilnika ugotavlja, da ni podatkov o učinkovitosti kapmatiniba v neposredni primerjavi s standardnim zdravljenjem, kar bi omogočilo oceno primerjalne učinkovitosti. Posredna primerjava kaže, da je zdravljenje s krizotinibom privedlo do odgovora pri 32 % bolnikov z napredovalim NSCLC z mutacijo METex14.

Analiza stroškovne koristnosti kaže sprejemljivo stroškovno učinkovitost kapmatiniba v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Cena kapmatiniba je v primerjavi z drugimi tarčnimi zdravili za zdravljenje pljučnega raka bistveno višja. Zdravilo povečuje strošek zdravljenja, finančni učinek je zelo pomemben.

Etični vidik se ne upošteva.

Referenčnimi viri večinoma ocenjujejo, da ni dovolj dokazov za dodatno učinkovitost kapmatiniba v odobreni indikaciji. Obstaja zmerno tveganje za pristranskost študije faze II.

Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

## **9.8. zanubrutinib (Brukinsa): WM**

### **1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI**

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-145/2023-DI/1
Datum:	02.08.2023
Predlagatelj:	BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, D02 T380 Dublin 2
Vrsta vloge:	Razvrstitev novega zdravila

<sup>57</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6004/2022\\_08\\_12\\_Modul1\\_Capmatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6004/2022_08_12_Modul1_Capmatinib.pdf)

<sup>58</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta884>

Status zdravila:	Originalno
Postopek vodi:	Ksenija Oman

## 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Del. šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158908	Brukinsa 80 mg trde kapsule 120x	zanubrutinib

**Opomba:** Zdravilo Brukinsa je prejelo status zdravila sirote maja 2019. Evropska komisija ga je oktobra 2021 na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom umaknila iz registra zdravil sirot.

**Datum registracije v EU:** 22. 11. 2021

**Zadnja posodobitev EPAR:** 25. 7. 2023

**ATC:** L01EL03 Citostatiki, zaviralci Brutonove tirozin kinaze

**DDD:** 0,32 g (O)

**Režim izdaje:** Rp/Spec

**Terapevtska indikacija:** Zdravilo Brukinsa je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo (WM), ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, ali za prvo zdravljenje bolnikov, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo in imunoterapijo.

**Farmakološke lastnosti:** Zanubrutinib je zaviralec Brutonove tirozin kinaze (BTK). Zanubrutinib tvori kovalentno vez s cisteinskim ostankom na aktivnem mestu BTK, kar povzroči zaviranje aktivnosti BTK. BTK je signalna molekula B-celičnega antigenskega receptorja (BCR) in citokinskih receptorskih poti. BTK v celicah B signalizira rezultate pri aktivaciji poti, potrebnih za proliferacijo, izmenjavo, kemotakso in adhezijo celic B.

**Odmerjanje:** Priporočen celotni dnevni odmerek zanubrutiniba je 320 mg. Odmerek se daje enkrat dnevno (4 kapsule po 80 mg) ali razdeljeno v dva odmerka po 160 mg dvakrat dnevno (dve kapsuli po 80 mg).

**Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

**Način uporabe:** Trde kapsule se lahko vzame s hrano ali brez.

## 3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

Letna incidenca WM v Evropi se giblje med 3,8 in 4,6 primera na 1.000.000 bolnikov na leto. Pojavnost WM je največja med 65. in 75. letom starosti. Približno tretjina bolnikov z WM je diagnosticiranih pred 65. letom starosti, približno četrtnina bolnikov pa je ob postavitvi diagnoze stara 75 let ali več. V Sloveniji je bilo v letu 2019 po javno dostopnih podatkih osem novo odkritih bolnikov z WM.

Izdatki za zdravila, ki se lahko uporabljajo za zdravljenje limfomov, so v letu 2022 znašali 20,1 mio. eur (tabela).

ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
L01AA09	bendamustin	64.254	20.591	69.665	105.356	131.108
L01EL01	ibrutinib	2.945.515	4.330.222	7.306.956	10.387.653	12.308.602
L01EL02	akalabrutinib	-	-	-	-	706.163
L01EM01	idelalizib	188.572	109.789	81.124	17.635	0
L01FA01	rituksimab	7.739.508	4.459.529	4.492.183	3.973.084	3.968.825
L01FA03	obinutuzumab	686.445	775.811	712.818	666.409	678.856
L01XG01	bortezomib	1.414.974	1.158.142	492.344	312.409	462.033
L01XX52	venetoklaks	73.332	412.446	574.133	1.134.222	1.794.971
<b>SKUPAJ</b>		<b>13.112.600</b>	<b>11.266.530</b>	<b>13.729.223</b>	<b>16.596.768</b>	<b>20.050.558</b>

**Ocena:** Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu med onkološkimi opredeljena kot prioriteta in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

## 5. KLINIČNI VIDIK

Indikacije za sistemsko zdravljenje limfomov so: prisotnost B simptomov, simptomatska hepatosplenomegalija, simptomatska krioglobulinemija, citopenije, ledvična odpoved, amiloidoza, IgM nad 60 g/L. Bolniki v dobri kondiciji in z malim bremenom bolezni prejmejo v 1. liniji shemo R-DC (deksametazon, ciklofosamid) ali R-bendamustin ali R-BD (bortezomib, deksametazon) ali ibrutinib. Bolniki v dobri kondiciji in z velikim bremenom bolezni prejmejo shemo R-bendamustin ali R-BD ali ibrutinib. Bolniki v slabi kondiciji z malim bremenom

bolezni so kandidati za shemo R-F ali R-DC ali R-klorambucil ali rituksimab monoterapija ali ibrutinib. Bolniki, ki niso primerni za kemoimunoterapijo, so kandidati za zanubrutinib.

**Randomizirana, odprta študija faze 3 (ASPEN<sup>59</sup>)** je primerjala učinkovitost in varnost ibrutiniba z zanubrutinibom pri bolnikih z WM z mutacijo v genu MYD88<sup>L265P</sup>. Bolniki so bili razdeljeni v razmerju 1:1 na zdravljenje z ibrutinibom v odmerku 420 mg enkrat na dan ali zanubrutinibom 160 mg dvakrat na dan, v 28-dnevnih ciklih do napredovanja ali intolerance. Randomizacija je bila stratificirana glede na hipogamaglobulinemijo, imunsko pomanjkljivost in mutacijski status podoben sindromu mielokateksije (WHIM) (CXCR4<sup>WHIM</sup>) ter število predhodnih linij zdravljenja. Bolniki z boleznijo divjega tipa MYD88 ali z nedoločenim statusom mutacije MYD88 so bili vključeni v kohorto 2 in so prejeli zanubrutinib v tretji nerandomizirani skupini. Prekinitev zdravljenja za  $\leq 2$  zaporedna cikla in  $\leq 2$  zmanjšanja odmerka sta bila dovoljena zaradi zdravljenja ponavljajočih se toksičnosti stopnje 3/4, povezanih z zdravljenjem. Prehod ob napredovanju ali zaradi preobčutljivosti v KOHORTI 1 ni bil dovoljen.

**Rezultati:** Med januarjem 2017 in julijem 2018 je bilo v kohorto 1 vključenih 164 bolnikov z boleznijo, ki se je ponovila oz. je bila neodzivna (R/R), in 37 bolnikov, ki še niso bili zdravljeni (TN). Dva R/R pacienta sta bila randomizirana, vendar nikoli nista prejela odmerka (pri 1 bolniku z ibrutinibom je bil pred odmerjanjem ugotovljen limfom osrednjega živčevja, pri 1 bolniku z zanubrutinibom pa akutna okvara ledvic). Najpogostejše (> 20 %) indikacije za začetek zdravljenja so bile utrujenost, anemija, simptomi B, hiperviskoznost in periferna nevropatija. Študijski kraki so bili na splošno uravnoteženi glede ključnih izhodiščnih značilnosti; vendar je bilo več bolnikov, randomiziranih za zanubrutinib kot za ibrutinib, starih > 75 let (33 % oziroma 22 %) in več anemičnih (hemoglobin  $\leq 110$  g/L pri 66 % oziroma 54 % bolnikov). Na splošno je imelo mutacijo CXCR4 8 % in 11 % bolnikov z ibrutinibom in zanubrutinibom. Približno 85 % jih je spadalo v prognostično kategorijo s srednjim ali visokim tveganjem, 77 % pa jih je imelo računalniško tomografijo z dokazom ekstramedularne bolezni. Večina bolnikov z R/R (> 90 %) je prejela 1 do 3 predhodne linije zdravljenja, z mediano 1 v vsaki skupini; več kot 90 % in 85 % jih je bilo  $\geq 1$  predhodno izpostavljenih zdravljenju z anti-CD20 oziroma alkilatorji (8 %) in 11 (10 %) bolnikov z ibrutinibom in zanubrutinibom je imelo v preteklosti atrijsko fibrilacijo ali undulacijo, 43 % oziroma 38 % pa jih je poročalo o hipertenziji. Pri srednjem opazovanju, ki je trajalo 19,4 meseca, je 79 % bolnikov ostalo na študijskem zdravljenju, 89 % pa jih je ostalo na študiji.

Primarni izid je bil delež bolnikov, ki so z neodvisnim pregledom dosegli popoln ali zelo dober delni odziv (CR ali VGPR). Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali stopnjo večjega odziva (MRR), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), trajanje odziva (DOR), breme bolezni in varnost. Skupaj je bilo randomizirano 201 bolnikov, 199 pa jih je prejelo  $\geq 1$  odmerek študijskega zdravljenja. Noben bolnik ni dosegel CR. 28 % bolnikov z zanubrutinibom in 19 % bolnikov z ibrutinibom je doseglo VGPR, kar je statistično neznčilna razlika ( $P=0,09$ ). MRR so bili 77 % oziroma 78 %. Po 18,0 in 18,5 meseca medianega spremljanja PFS je 15 (15 %) bolnikov z zanubrutinibom in 16 (16 %) bolnikov z ibrutinibom napredovalo ali umrlo. V nobeni od vej mediana PFS ni bila dosežena. Stopnje brez dogodkov po 18 mesecih so bile primerljive: 85 % in 84 % vseh bolnikov (86 % in 82 % za bolnike z R/R). Šest (3 R/R; 3 TN) bolnikov z zanubrutinibom in 8 (8 R/R; 0 TN) bolnikov z ibrutinibom je umrlo; ocenjene stopnje OS po 18 mesecih so bile 97 % oziroma 93 %.

Na splošno je imelo  $\geq 1$  resen neželeni učinek 41 % bolnikov z ibrutinibom oziroma 40 % bolnikov z zanubrutinibom.

Najpogostejši resni neželeni učinki (ibrutinib proti zanubrutinibu) so bili pljučnica (9 bolnikov proti 1), nevtropenija in febrilna nevtropenija (vsaka 0 proti 3), gripa (1 proti 3) ter pireksija in sepsa (vsaka 3 proti 2). Trije smrtni primeri (vsi R/R bolniki) so bili posledica neželenih učinkov. Dve smrti pri bolnikih z ibrutinibom sta bili posledica zapletov sepse, en bolnik z zanubrutinibom pa je umrl zaradi zapletov srčnega zastoja po plazmaferezi. Več bolnikov z ibrutinibom kot z zanubrutinibom je potrebovalo zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov (23 % proti 14 %). Devet (9 %) bolnikov z ibrutinibom in štirje (4 %) bolniki z zanubrutinibom je prekinilo študijsko zdravljenje zaradi neželenih učinkov.

Zanubrutinib je bil ovrednoten v **študiji faze 1/2<sup>60</sup>** pri bolnikih z WM, ki še niso bili zdravljeni (TN) ali so imeli bolezen, ki se je ponovila oz. je bila neodzivna (R/R). Študija ima dva dela: del 1 je del s povečanjem odmerka, osredotočen na opredelitev RP2D; del 2 je razširjeni del, ki vključuje več skupin bolnikov s specifičnimi boleznimi. V delu 1 ni bil določen največji dopustni odmerek, kot RP2D pa sta bila določena 160 mg dvakrat na dan ali 320 mg na dan. Del 2 je vključeval predvsem skupine bolnikov z R/R malignomi celic B, specifičnimi za

<sup>59</sup> Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2038-2050. doi: 10.1182/blood.202006844.

<sup>60</sup> Trotman J, Opat S, Gottlieb D, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2027-2037. doi: 10.1182/blood.202006449. Erratum in: *Blood*. 2021 Feb 25;137(8):1131. PMID: 32698195; PMCID: PMC7596846.

posamezno bolezen, vključeno pa je bilo tudi manjše število bolnikov s TN MCL, CLL/SLL in WM, ki so zavrnil standardno zdravljenje v prvi liniji ali so bili zanj neprimerni.

**Rezultati:** Zdravljeni so bili s peroralnim zanubrutinibom v odmerku 160 mg dvakrat na dan (n = 50) ali 320 mg enkrat na dan (n = 23). Učinkovitost so ocenjevali glede na skupno stopnjo odziva (ORR) in zelo dobre stopnje delnega odziva/popolnega odziva (VGPR/CR) po merilih IWWM-6. Med septembrom 2014 in marcem 2018 se je zdravljenje začelo 77 bolnikom (24 TN in 53 R/R). Pri mediani spremljanja 36, 0 mesecev pri bolnikih z R/ R boleznijo in 23, 5 mesecev pri TN je 72, 7 % bolnikov še naprej prejelo zdravljenje. Razlogi za prekinitve zdravljenja so pri 13 % bolnikov vključevali kakršne koli neželene učinke, pri 10,4% bolnikov je bil razlog povezan z napredovanjem bolezni in pri 3,9% drugi razlogi. ORR je bil 95,9 %, stopnja VGPR/CR pa 45,2 %, ki se je sčasoma povečala: 20,5 % po 6 mesecih, 32,9 % po 12 mesecih in 43,8 % po 24 mesecih. Ocenjena 3-letna stopnja PFS je bila 80,5 %, OS pa 84,8 %.

**Varnost:** Najpogostejši neželeni učinki zanubrutiniba ( $\geq 20$  %) so bili okužba zgornjih dihal (33 %), podplutbe (30 %), nevtropenija (28 %), krvavitve/hematomi (27 %), izpuščaji (23 %) in mišično-skeletne bolečine (23 %). Najpogostejši NU 3. ali višje stopnje ( $> 5$  %) so bili nevtropenija (19 %), pljučnica (9 %), hipertenzija (7 %) in trombocitopenija (6 %). 2,9 odstotkov bolnikov od 1.550, zdravljenih z zanubrutinibom, je zdravljenje prekinilo zaradi NU. Neželeni učinek, ki je privedel do zmanjšanja odmerka, se je pojavil pri 5,7 % bolnikov. Posebna opozorila so na krvavitve, vključno s smrtnim izidom, okužbe (vključno z bakterijskimi, virusnimi, glivičnimi okužbami ali sepsi) in oportunistične okužbe (npr. okužbe z virusnim herpesom, kriptokokom, Aspergillusom in s Pneumocystis jirovecii) s smrtnim izidom ali brez, citopenije 3. ali 4. stopnje. Zdravilo vstopa v interakcije. Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** Zanubrutinib je vključen v slovenska Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi.<sup>61</sup> Smernice NCCN vključujejo zanubrutinib kot prednostni režim za primarno zdravljenje WM skupaj z bendamustinom/rituksimabom, bortezomibom/deksametazonom/rituksimabom, ibrutinibom  $\pm$  rituksimabom in rituksimab/ciklofosamid/deksametazon. Prednostni režimi temeljijo na kategoriji dokazov 1.<sup>62</sup>

**Ocena:** Učinkovitost in varnost zanubrutiniba pri bolnikih z WM je bila preiskovana v odprti raziskavi faze III v primerjavi z ibrutinibom. Vključenih je bilo 164 bolnikov z boleznijo, ki se je ponovila oz. je bila neodzivna (R/R), in 37 bolnikov, ki še niso bili zdravljeni (TN). Večina bolnikov z R/R je prejela 1 predhodno linijo zdravljenja. Primarni izid je bil popoln ali zelo dober delni odziv; noben bolnik ni dosegel CR, 28 % bolnikov z zanubrutinibom in 19 % bolnikov z ibrutinibom pa je doseglo zelo dober delni odziv. Po 18 mesecih je bila mediana PFS pri 85 % in 84 % vseh bolnikov na zanubrutinibu oz. ibrutinibu. Ocenjene stopnje OS po 18 mesecih so bile 97 % oziroma 93 %. Varnostni profil zanubrutiniba je primerljiv ibrutinibu, povzroča pa manj motenj ritma in hipertenzije, a več nevtropenij.

Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje zanubrutinib kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo dokazov 1. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da kaže zanubrutinib v neposredni primerjavi z ibrutinibom v zdravljenju WM primerljivo učinkovitost brez pomembne dodane vrednosti.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

Model je bil razvit z vidika plačnika z namenom ocene stroškovne učinkovitosti zanubrutiniba pri zdravljenju WM v primerjavi z ibrutinibom. Gre za standardni model »treh stanj« pri katerem so upoštevali preživetje pred napredovanjem bolezni, preživetje po napredovanju bolezni in smrt. Rezultati temeljijo na stroških zanubrutiniba v primerjavi s stroški ibrutiniba. Zanubrutinib je povezan z višjimi QALY in višjimi stroški v primerjavi z ibrutinibom, kar je privedlo do inkrementalnih razmerij stroškovne učinkovitosti (ICER) v višini 26.719 €.

### **Analiza finančnih učinkov**

V Sloveniji lahko letno pričakujemo 8 na novo odkritih bolnikov z WM, od tega 7 simptomatskih, oziroma 6 ob upoštevanju umrljivosti. Skupno lahko v prvi liniji zdravljenja pričakujemo 1 bolnika na leto, ki ni primeren za kemoimunoterapijo (10 %). V drugi liniji zdravljenja lahko letno pričakujemo 3 bolnike, primerne za zdravljenje z zaviralci BTK, v tretji liniji pa še dodatno 1. Skupno število novih bolnikov, primernih za zdravljenje z zaviralci BTK, letno je 5.

<sup>61</sup> [https://www.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/Doktrina\\_limfomi\\_2023\\_koncna03-01-2023.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/user_upload/Doktrina_limfomi_2023_koncna03-01-2023.pdf)

<sup>62</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/waldenstroms.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf)

Uvrstitev zanubrutiniba na listo zdravil za indikacijo WM bo povzročila kumulativni triletni strošek v višini 163.542 €. Celoten dodatni strošek (kumulativno 172.328 EUR) se nanaša na zdravila. Zaradi peroralne uporabe zanubrutiniba in zaradi boljšega varnostnega profila se bodo nekoliko zmanjšali stroški uporabe drugih zdravil in neželenih učinkov.

**Ocena:** Predlagateljeva analiza stroškovne koristnosti kaže, da ima zanubrutinib v primerjavi z ibrutinibom sprejemljivo stroškovno učinkovitost. Ima pa bistveno višjo ceno in povečuje strošek zdravljenja. Finančni učinek je pomemben.

## **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Zdravilo nima statusa sirote.

**Ocena:** Etični vidik se ne upošteva.

## **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Zanubrutinib je financiran iz javnih sredstev v več državah EU.

### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**AIHTA (Avstrija):** Obstaja visoko tveganje za pristranskost študije faze III zanubrutiniba v zdravljenju WM. Študija je odprtega tipa, sponzoriral jo je proizvajalec in ob analizi še ni bila zaključena.<sup>63</sup>

**HAS (Francija):** Ocena ASMR V (nezadostno). Glede na:

- vključeno heterogeno populacijo bolnikov glede na prognozo, s pretežno R/R bolniki (82 %) in le 18 % bolnikov v prvi liniji;

- odsotnosti dokazane superiornosti v smislu popolnega odgovora ali zelo dobrega delnega odgovora v primerjavi z ibrutinibom, katerega pomembnost kot primarnega izida je bila prav tako vprašljiva;

- ni bilo mogoče sklepati o prispevku zanubrutiniba v primerjavi z ibrutinibom v smislu preživetja brez napredovanja in skupnega preživetja, ki sta pomembnejši merili, vendar sta bili raziskovalni nehierarhični sekundarni končni točki;

- varnostni profil zanubrutiniba, za katerega se zdi, da se od varnostnega profila ibrutiniba razlikuje po pogostosti pojavljanja določenih neželenih učinkov, o katerih so pri zanubrutinibu redkeje poročali (atrijsko fibrilacijo/undulacijo, hipertenzijo in krvavitve), pri zanubrutinibu pa pogosteje nevtropenijo.

Vendar je treba upoštevati odprt načrt študije in dejstvo, da se je zanubrutinib uporabljal manj pogosto kot ibrutinib, rezultati študije faze III pa ne odpravljajo negotovosti glede varnostnega profila zanubrutiniba.

Komisija meni, da zanubrutinib kot monoterapija nima mesta pri zdravljenju odraslih bolnikov z WM v 1. liniji zdravljenja pri bolnikih, ki niso primerni za kemoimunoterapijo, ali v 2. liniji zdravljenja po predhodnem zdravljenju.<sup>64</sup>

**IQWiG (Nemčija):** Ni dokazov za dodatno koristnost zanubrutiniba za zdravljenje WM v primerjavi s standardnim zdravljenjem.<sup>65</sup>

**GBA (Nemčija):** Ocena male dodatne koristnosti zanubrutiniba za zdravljenje WM v primerjavi s standardnim zdravljenjem.<sup>66</sup>

**NCPE (Irska):** Popolna HTA ni priporočljiva. NCPE priporoča, da se zanubrutinib za WM ne financira po predloženi ceni.<sup>67</sup>

**NICE (VB):** Zanubrutinib priporočajo kot možnost za zdravljenje WM pri odraslih v 2. liniji, če je bolnik izpolnjuje merila za zdravljenje z bendamustinom in rituksimabom in ga podjetje zagotavlja v skladu s komercialnim dogovorom.<sup>68</sup>

**SMC (Škotska):** Zanubrutinib priporočajo kot možnost za zdravljenje WM pri odraslih v 2. liniji, a le v okviru odobrene ureditve NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), ki zagotavlja rezultate stroškovne učinkovitosti, na katerih je temeljila odločitev, ali ceno po ceniku, ki je enakovredna ali nižja.<sup>69</sup>

<sup>63</sup> [https://eprints.aihta.at/1336/1/Oncology%20Fact%20Sheet%20Nr.60\\_Update.pdf](https://eprints.aihta.at/1336/1/Oncology%20Fact%20Sheet%20Nr.60_Update.pdf)

<sup>64</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3330884/fr/brukinsa-zanubrutinib-macrolobulinemie-de-waldenstrom](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330884/fr/brukinsa-zanubrutinib-macrolobulinemie-de-waldenstrom)

<sup>65</sup> [https://www.iqwig.de/download/a21-169\\_zanubrutinib\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-169_zanubrutinib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)

<sup>66</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5354/2021\\_12\\_14\\_Modul1\\_Zanubrutinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5354/2021_12_14_Modul1_Zanubrutinib.pdf)

<sup>67</sup> <https://www.ncpe.ie/zanubrutinib-brukinsa-hta-id-21044/>

<sup>68</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA833/chapter/1-recommendations>

<sup>69</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukinsa-resub-smc2528/>



CADTH (Kanada): Ni bilo dovolj dokazov, da bi bilo mogoče sklepati, da je zanubrutinib učinkovitejši od drugih terapij, ki se za zdravljenje WM v 2. liniji krijejo iz javnih sredstev. Ekonomski dokazi kažejo, da je potrebno vsaj 93-odstotno znižanje cene, da zdravilo za zdravstveni sistem ne bi bilo dražje od financiranih terapij.<sup>70</sup>

TLV (Švedska): Zanubrutinib v indikaciji WM ni financiran iz javnih sredstev. TLV ocenjuje, da je ustrezna primerjava za zanubrutinib pri zdravljenju WM zdravljenje z bendamustinom in rituksimabom. V poročilu TLV je v zdravstvenoekonomske analizi podjetja pri zdravljenju WM zaznati več negotovosti, med drugim, da temelji na študiji s kratkim obdobjem spremljanja in da je podjetje uporabilo posredne primerjave.<sup>71</sup>

ZIN (Nizozemska): Odobreno financiranje zanubrutiniba za WM.<sup>72</sup>

ESMO (MCBS): /

**Povzetek ocen neodvisnih revij: /**

## **8. SKLEP**

**Zdravilo Brukina se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo P100\* z naslednjo omejitvijo predpisovanja:**

1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, ali za prvo zdravljenje bolnikov, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo in imunoterapijo.
2. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana, komisije za limfome Onkološkega inštituta Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.

### **Obrazložitev**

Zanubrutinib je za ibrutinibom in akalabrutinibom tretji zaviralec Brutonove tirozin kinaze na našem trgu. Ta vloga se nanaša na zdravljenje bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, ali za prvo zdravljenje bolnikov, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo in imunoterapijo. Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu opredeljena kot prioritarna in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

Učinkovitost in varnost zanubrutiniba pri bolnikih z WM je bila preiskovana v odprti raziskavi faze III v primerjavi z ibrutinibom. Vključenih je bilo 164 bolnikov z boleznijo, ki se je ponovila oz. je bila neodzivna (R/R), in 37 bolnikov, ki še niso bili zdravljeni (TN). Večina bolnikov z R/R je prejela 1 predhodno linijo zdravljenja. Primarni izid je bil popoln ali zelo dober delni odziv; noben bolnik ni dosegel CR, 28 % bolnikov z zanubrutinibom in 19 % bolnikov z ibrutinibom pa je doseglo zelo dober delni odziv. Po 18 mesecih je bila mediana PFS pri 85 % in 84 % vseh bolnikov na zanubrutinibu oz. ibrutinibu. Ocenjene stopnje OS po 18 mesecih so bile 97 % oziroma 93 %. Varnostni profil zanubrutiniba je primerljiv ibrutinibu, povzroča pa manj motenj ritma in hipertenzije, a več nevtropenij.

Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje zanubrutinib kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo dokazov 1A. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da kaže zanubrutinib v neposredni primerjavi z ibrutinibom v zdravljenju WM primerljivo učinkovitost brez pomembne dodane vrednosti.

Predlagateljeva analiza stroškovne koristnosti kaže, da ima zanubrutinib v primerjavi z ibrutinibom sprejemljivo stroškovno učinkovitost. Ima pa bistveno višjo ceno in povečuje strošek zdravljenja. Finančni učinek je pomemben.

Etični vidik se ne upošteva.

Referenčni viri ocenjujejo zanubrutinib zelo kritično. Obstaja visoko tveganje za pristranskost študije faze III zanubrutiniba v zdravljenju WM. Večina virov ocenjuje, da ne daje dodatne koristnosti in zahteva bistveno znižanje cene.

Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomskih meril.

---

70

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0248%20Brukina%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final-meta.pdf>

<sup>71</sup> <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-05-22-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=zanubrutinib>

<sup>72</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/04/27/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-zanubrutinib-brukinsa>

## 10. Obravnava vlog za razvrstitev novih indikacij

### 10.1. **zanubrutinib (Brukinsa): KLL**

#### 1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-152/2023-DI/1
Datum:	02.08.2023
Predlagatelj:	BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, D02 T380 Dublin 2
Vrsta vloge:	Razvrstitev novega zdravila
Status zdravila:	Originalno
Postopek vodi:	Ksenija Oman

#### 2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU

Del. šifra	Lastniško ime	Splošno ime
158908	Brukinsa 80 mg trde kapsule 120x	zanubrutinib

**Opomba:** Zdravilo Brukinsa je prejelo status zdravila sirote maja 2019. Evropska komisija ga je oktobra 2021 na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom umaknila iz registra zdravil sirot.

**Datum registracije v EU:** 22. 11. 2021

**Zadnja posodobitev EPAR:** 25. 7. 2023

**ATC:** L01EL03 Citostatiki, zaviralci Brutonove tirozin kinaze

**DDD:** 0,32 g (O)

**Režim izdaje:** Rp/Spec

**Nova terapevtska indikacija:** Zdravilo Brukinsa je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (CLL – chronic lymphocytic leukemia).

**Farmakološke lastnosti:** Zanubrutinib je zaviralec Brutonove tirozin kinaze (BTK). Zanubrutinib tvori kovalentno vez s cisteinskim ostankom na aktivnem mestu BTK, kar povzroči zaviranje aktivnosti BTK. BTK je signalna molekula B-celičnega antigenskega receptorja (BCR) in citokinskih receptorskih poti. BTK v celicah B signalizira rezultate pri aktivaciji poti, potrebnih za proliferacijo, izmenjavo, kemotakso in adhezijo celic B.

**Odmerjanje:** Priporočen celotni dnevni odmerek zanubrutiniba je 320 mg. Odmerek se daje enkrat dnevno (4 kapsule po 80 mg) ali razdeljeno v dva odmerka po 160 mg dvakrat dnevno (dve kapsuli po 80 mg).

**Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

**Način uporabe:** Trde kapsule se lahko vzame s hrano ali brez.

#### 3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

Ne-Hodgkinovi limfomi predstavljajo 4 odstotke vseh rakavih obolenj v razvitem svetu. Incidenca s starostjo narašča in znaša približno 20/100.000 prebivalcev letno. Novotvorbe celic B predstavljajo 85 odstotkov, novotvorbe zrelih celic T in NK pa 15 odstotkov vseh ne-Hodgkinovih limfomov. Veliko večino vseh ne-Hodgkinovih limfomov predstavljajo difuzni velikocelični B-limfom, folikularni limfom in kronična limfocitna levkemija (KLL). V Evropi je povprečna letna incidenca KLL 4,92/100.000, v Sloveniji pa 6/100.000 prebivalcev; pri starejših od 65 let naraste na 21/100.000 prebivalcev. V letu 2017 je bilo v Sloveniji 157 obolelih s KLL. Izdatki za zdravila, ki se lahko uporabljajo za zdravljenje limfomov, so v letu 2022 znašali 20,1 mio. eur (tabela).

ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
L01AA09	bendamustin	64.254	20.591	69.665	105.356	131.108
L01EL01	ibrutinib	2.945.515	4.330.222	7.306.956	10.387.653	12.308.602
L01EL02	akalabrutinib	-	-	-	-	706.163
L01EM01	idelalizib	188.572	109.789	81.124	17.635	0
L01FA01	rituksimab	7.739.508	4.459.529	4.492.183	3.973.084	3.968.825
L01FA03	obinutuzumab	686.445	775.811	712.818	666.409	678.856
L01XG01	bortezomib	1.414.974	1.158.142	492.344	312.409	462.033
L01XX52	venetoklaks	73.332	412.446	574.133	1.134.222	1.794.971

ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
	<b>SKUPAJ</b>	<b>13.112.600</b>	<b>11.266.530</b>	<b>13.729.223</b>	<b>16.596.768</b>	<b>20.050.558</b>

**Ocena:** Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu med onkološkimi opredeljena kot prioritarna in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

## 5. KLINIČNI VIDIK

Sistemsko zdravljenje potrebujejo bolniki s KLL stopnje C po Binetu (anemija in/ali trombocitopenija) ali stopnje A (povečane bezgavke in/ali organi v manj kot treh območjih) in/ali B (povečane bezgavke in/ali organi v treh ali več območjih) s prisotnimi simptomi bolezni.

Pred zdravljenjem je treba opraviti dodatne citogenetske preiskave, saj njihovi izidi vplivajo na izbiro zdravljenja. Pomembna je predvsem izguba na kratki ročici kromosoma 17 (delecija 17p), ki povzroči izgubo tumorskega zaviralca p53. Bolnike brez delecije 17p zdravimo s kombinacijo protiteles zoper CD20 in citostatikov. Izbira citostatika je odvisna od starosti bolnika, pridruženih obolenj in zmogljivosti bolnika. Mlajše bolnike zdravimo s kombinacijo protitelesa zoper CD20 rituksimaba s citostatikom fludarabin in ciklofosamid. Večina bolnikov je starejših, ki jih zdravimo s kombinacijo protitelesa zoper CD20, predvsem obinutuzumab s klorambucilom. Pri bolnikih z delecijo 17p je zdravljenje s citostatiki večinoma manj uspešno. Pri teh bolnikih uporabljamo nove kinazne zaviralce, ki delujejo na znotrajcelične signalne poti limfocitov B. Kot primerjalno zdravilo zanubrutinibu je predlagatelj izbral kombinacijo bendamustin/rituksimab (BR) pri bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL ter ibrutinib pri bolnikih s ponovljeno/neodzivno (R/R) KLL.

Zanubrutinib so preučevali v dveh kliničnih preskušanjih III. faze pri KLL:

- V študiji SEQUOIA so varnost in učinkovitost zanubrutiniba pri predhodno nezdravljenih bolnikih brez del(17p), ki niso primerni za standardno zdravljenje v prvi liniji s FCR (fludarabin+ciklofosamid+rituksimab), primerjali z BR.
- Varnost in učinkovitost zanubrutiniba pri bolnikih z visokim tveganjem z del(17p) sta bili ovrednoteni v kohorti z enim krakom v klinični študiji SEQUOIA.
- V študiji ALPINE so varnost in učinkovitost zanubrutiniba pri bolnikih z R/R KLL primerjali z ibrutinibom.

Zanubrutinib so v **odprti, multicentrični študiji faze 3 SEQUOIA**<sup>73</sup> primerjali z bendamustinom in rituksimabom, da bi določili njegovo učinkovitost v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih s KLL ali MLL. Primerni bolniki so imeli nezdravljeno KLL ali MLL, ki je zahtevala zdravljenje v skladu z merili Mednarodne delavnice o KLL; bili so stari 65 let ali več ali 18 let ali več in so imeli sočasne bolezni ter ECOG oceno stanja zmogljivosti od 0 do 2. Bolniki brez del(17)(p13-1) so bili naključno dodeljeni v zanubrutinib (skupina A) ali bendamustin-rituksimab (skupina B). Bolniki z del(17)(p13-1) so bili vključeni v skupino C in so prejeli zanubrutinib. Zanubrutinib so prejeli peroralno po 160 mg dvakrat na dan (28-dnevni cikli); bendamustin po 90 mg/m<sup>2</sup> na 1. in 2. dan šestih ciklov ter rituksimab v odmerku 375 mg/m<sup>2</sup> dan pred ali na 1. dan in 500 mg/m<sup>2</sup> na 1. dan ciklov 2-6. Primarni izid je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po mnenju neodvisnega odbora za pregled v populaciji z namenom zdravljenja v skupinah A in B, pri čemer je bila za superiornost najmanjša dvostranska vrednost  $\alpha$  0,05. Varnost je bila analizirana pri vseh bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravljenja.

*Ugotovitve:* Med 31. oktobrom 2017 in 22. julijem 2019 je bilo vključenih 590 bolnikov; bolniki brez del(17)(p13-1) so bili naključno dodeljeni zanubrutinibu (skupina A; n=241) ali bendamustinu/rituksimabu (skupina B; n=238). Pri vmesnem pregledu 26,2 meseca (IQR 23,7-29,6) mediano preživetje brez napredovanja po neodvisnem odboru za pregled ni bilo doseženo v nobeni od skupin (skupina A, 95 % CI ni ocenljiv [NE] do NE; skupina B, 28,1 mesec do NE). Preživetje brez napredovanja je bilo bistveno boljše v skupini A v primerjavi s skupino B (HR 0-42 [95 % CI 0-28 do 0-63]; dvostranski p<0-0001).

**V raziskavi faze 3 ALPINE**<sup>74</sup> so bolnike z recidivno ali refraktarno KLL ali malim limfocitnim limfomom (SLL), ki so prejeli vsaj eno predhodno terapijo, naključno razporedili v razmerju 1:1, da so prejeli zanubrutinib ali ibrutinib do pojava napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. V tej končni analizi je bilo preživetje brez napredovanja (ključna sekundarna končna točka) ocenjeno z uporabo hierarhične strategije

<sup>73</sup> Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1031-1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):e106.

<sup>74</sup> Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023 Jan 26;388(4):319-332. doi: 10.1056/NEJMoa2211582. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36511784.

testiranja, da bi ugotovili, ali je zanubrutinib primerljiv z ibrutinibom. Če je bila potrjena neinferiornost, je bila ocenjena superiornost zanubrutiniba, ki je bila potrjena, če je bila dvostranska vrednost P manjša od 0,05. V končni analizi je bil odstotek bolnikov s splošnim odgovorom (ORR, primarni izid) v populaciji, namenjeni zdravljenju, po oceni preiskovalcev višji v skupini z zanubrutinibom kot v skupini z ibrutinibom (83,5 % in 74,2 %); odstotek bolnikov s splošnim odgovorom po oceni neodvisnega nadzornega odbora je bil 86,2 % oziroma 75,7 %. Po oceni preiskovalcev je bil zanubrutinib pri 652 bolnikih po srednjem času spremljanja 29,6 meseca boljši od ibrutiniba glede preživetja brez napredovanja bolezni (razmerje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt 0,65; 95 % interval zaupanja [CI] 0,49 do 0,86; P = 0,002); rezultati so bili podobni tistim, ki jih je ocenil neodvisni nadzorni odbor. Po 24 mesecih je bila stopnja preživetja brez napredovanja po oceni preiskovalcev 78,4 % v skupini z zanubrutinibom in 65,9 % v skupini z ibrutinibom. Med bolniki z deleccijo 17p, mutacijo TP53 ali obojim so imeli bolniki, ki so prejeli zanubrutinib, daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolniki, ki so prejeli ibrutinib (razmerje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt 0,53; 95 % CI, 0,31 do 0,88); preživetje brez napredovanja v drugih glavnih podskupinah je bilo dosledno v korist zanubrutiniba. Na datum zaključka podatkov v končni analizi je bilo v skupini z zanubrutinibom prijavljenih manj smrti kot v skupini z ibrutinibom (48 in 60). V primerjavi zanubrutiniba z ibrutinibom je bilo razmerje tveganja za smrt 0,76 (95-odstotni indeks zaupanja 0,51 do 1,11). Mediana skupnega preživetja ni bila dosežena v nobeni od skupin zdravljenja.

Varnostni profil zanubrutiniba kaže manj resnih NU (42 % vs. 50 %), NU, zaradi katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (15,4 % vs. 22,2 %) in manj smrti zaradi NU (10,2 % vs. 11,1 %).

**Varnost:** Najpogostejši neželeni učinki zanubrutiniba ( $\geq 20$  %) so bili okužba zgornjih dihal (33 %), podplutbe (30 %), nevtropenija (28 %), krvavitve/hematomi (27 %), izpuščaji (23 %) in mišično-skeletne bolečine (23 %). Najpogostejši NU 3. ali višje stopnje ( $> 5$  %) so bili nevtropenija (19 %), pljučnica (9 %), hipertenzija (7 %) in trombocitopenija (6 %). 2,9 odstotkov bolnikov od 1.550, zdravljenih z zanubrutinibom, je zdravljenje prekinilo zaradi NU. Neželeni učinek, ki je privedel do zmanjšanja odmerka, se je pojavil pri 5,7 % bolnikov. Posebna opozorila so na krvavitve, vključno s smrtnim izidom, okužbe (vključno z bakterijskimi, virusnimi, glivičnimi okužbami ali sepsi) in oportunistične okužbe (npr. okužbe z virusnim herpesom, kriptokokom, Aspergillusom in s Pneumocystis jirovecii) s smrtnim izidom ali brez, citopenije 3. ali 4. stopnje. Zdravilo vstopa v interakcije. Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** Zanubrutinib je vključen v slovenska Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi.<sup>75</sup> Smernice NCCN vključujejo zanubrutinib kot prednostni režim za primarno zdravljenje vseh oblik KLL skupaj z akalabrutinibom in venetoklaksom. Prednostni režimi temeljijo na kategoriji dokazov 1.<sup>76</sup>

**Ocena:** Učinkovitost in varnost zanubrutiniba v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih s KLL ali MLL je bila preiskovana v odprti raziskavi faze III v primerjavi z bendamustinom in rituksimabom pri 590 bolnikih. Pri vmesnem pregledu 26,2 meseca mediano preživetje brez napredovanja (primarni izid) ni bilo doseženo v nobeni od skupin, a je bilo boljše v skupini z zanubrutinibom.

Učinkovitost in varnost zanubrutiniba v drugi liniji zdravljenja KLL je bila preiskovana v odprti raziskavi faze III v primerjavi z ibrutinibom pri 652 bolnikih. Primarni izid je bila stopnja odgovora, ki je bila po 24 mesecih višja pri zanubrutinibu (83,5 % vs. 74,2 %). Med bolniki z deleccijo 17p, mutacijo TP53 ali obojim so imeli bolniki, ki so prejeli zanubrutinib, daljše preživetje brez napredovanja bolezni (razmerje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt 0,53; 95 % CI, 0,31 do 0,88); PFS v drugih glavnih podskupinah je bilo v korist zanubrutiniba. Mediana skupnega preživetja ni bila dosežena v nobeni od skupin; v skupini z zanubrutinibom je bilo manj smrti (48 vs. 60; razmerje tveganja za smrt 0,76 (95-odstotni indeks zaupanja 0,51 do 1,11)). Varnostni profil zanubrutiniba je ugodnejši od ibrutiniba z manj resnimi NU in manj ukinitvami zdravljenja.

Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje zanubrutinib kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo dokazov 1. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da kaže zanubrutinib v neposredni primerjavi z ibrutinibom v zdravljenju KLL dodano terapevtsko vrednost zaradi izboljšane vpliva na nadomestne izide zdravljenja.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

Model stroškovne učinkovitosti je bil razvit za oceno vrednosti zanubrutiniba pri zdravljenju bolnikov s predhodno nezdravljeno (TN) KLL ali SLL brez del17p/TP53, za katere kemo-imunoterapija (npr. FCR) ni bila primerna. Skupni QALY zanubrutiniba v primerjavi z ibrutinibom je nekoliko višji: 0,09 oziroma 0,089 leta

<sup>75</sup> [https://www.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/Doktrina\\_limfomi\\_2023\\_koncna03-01-2023.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/user_upload/Doktrina_limfomi_2023_koncna03-01-2023.pdf)

<sup>76</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf)

življenja, utežena s kakovostjo življenja (QALY). Skupni stroški zdravljenja so tudi nekoliko višji za ibrutinib (409 € višji stroški nabave zdravila + stroški zdravljenja NU). Kar rezultira v dominantnem mejnem razmerju stroškovne učinkovitosti (strošek na enoto QALY) v prid zanubrutinibu glede na ibrutinib. Čeprav obstaja nekaj negotovosti pri oceni relativne učinkovitosti, zanubrutinib kaže neinferiornost pri učinkovitosti in zelo ugoden varnostni profil (zlasti pri kardio-toksičnosti).

#### **Analiza finančnih učinkov**

Predlagatelj je pripravil analizo finančnega učinka, ki kaže, da bo uvrstitev zanubrutiniba na listo zdravil za zdravljenje bolnikov s predhodno nezdravljeno in recidivno ali neodzivno KLL povzročila kumulativni triletni strošek v višini 6.587 EUR. Stroški za sama zdravila se bodo kumulativno povečali za 8.548 EUR. Skupni dodatni strošek se nanaša na zdravila, manjši prihranek pa pričakujemo pri zdravljenju neželenih učinkov zaradi boljšega varnostnega profila zanubrutiniba v primerjavi z ibrutinibom (kumulativno 1.961 EUR).

**Ocena:** Predlagateljeva analiza stroškovne koristnosti kaže, da je zanubrutinib v primerjavi z ibrutinibom dominanten. Ima pa bistveno višjo ceno in povečuje strošek zdravljenja. Finančni učinek je pomemben.

#### **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Zdravilo nima statusa sirote.

**Ocena:** Etični vidik se ne upošteva.

#### **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Zanubrutinib je financiran iz javnih sredstev v več državah EU.

##### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**AIHTA (Avstrija):** Obstaja tveganje za pristranskost študije faze III zanubrutiniba v zdravljenju KLL. Študija je odprtega tipa, sponzoriral jo je proizvajalec, ki je sodeloval tudi pri zbiranju, analizi in razlagi podatkov.<sup>77</sup>

**HAS (Francija):** Ocena ASMR IV (manjše izboljšanje).

**Pri predhodno nezdravljeni KLL:** Pri bolnikih brez delecije 17p ali mutacije TP53, ki in niso primerni za zdravljenje s fludarabinom, zanubrutinib tako kot ibrutinib zagotavlja izboljšanje možnosti zdravljenja (ASMR IV) v primerjavi s protokolom rituksimab-bendamustin.

**Pri recidivni/refraktarni KLL:** Zanubrutinib zagotavlja manjše izboljšanje možnosti zdravljenja (ASMR IV) v primerjavi z ibrutinibom v trenutni strategiji zdravljenja pri odraslih bolnikih s KLL, ki so prejeli vsaj eno predhodno zdravljenje.

**Pri predhodno nezdravljeni KLL pri bolnikih z delecijo 17p in/ali mutacijo TP53:** Ocena ASMR V (odsotno) Ob upoštevanju rezultatov neprimerljive skupine bolnikov v študiji SEQUOIA in nezmožnosti oblikovanja zaključkov o prispevku zanubrutiniba v primerjavi z drugimi razpoložljivimi alternativami glede učinkovitosti in varnosti, ker ni primerjalnih podatkov, Komisija meni, da zanubrutinib ne zagotavlja izboljšanja možnosti zdravljenja (ASMR V) v okviru trenutne terapevtske strategije.<sup>78</sup>

**IQWiG (Nemčija):** Ocena pomembne dodatne koristnosti zanubrutiniba za bolnike s KLL < 65 let v prvi liniji zdravljenja; za tiste > 65 let je dodatna koristnost ocenjena kot mala. Za 2. in 3. linijo zdravljenja KLL ni dokazov za dodatno koristnost.<sup>79</sup>

**GBA (Nemčija):** Ocena pomembne dodatne koristnosti zanubrutiniba za zdravljenje KLL v 1. in 2. liniji v primerjavi s standardnim zdravljenjem.<sup>80</sup>

**NCPE (Irska):** Popolna HTA ni priporočljiva. NCPE priporoča, da se zanubrutinib za KLL ne financira po predloženi ceni.<sup>81</sup>

**SMC (Škotska):** Odobreno financiranje zanubrutiniba za zdravljenje KLL; samo v okviru odobrene sheme NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), ki zagotavlja rezultate stroškovne učinkovitosti, na katerih je temeljila odločitev, ali v okviru enakovredne ali nižje cene PAS/cenika.<sup>82</sup>

**CADTH (Kanada):** Odobreno financiranje zdravljenja KLL z zanubrutinibom; pogoj je znižanje cene pod ceno ibrutiniba in akalabrutiniba.<sup>83</sup>

<sup>77</sup> [https://eprints.aihta.at/1412/1/Fact%20Sheet%20Nr.112\\_Update.pdf](https://eprints.aihta.at/1412/1/Fact%20Sheet%20Nr.112_Update.pdf)

<sup>78</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3461141/fr/brukinsa-zanubrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461141/fr/brukinsa-zanubrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc)

<sup>79</sup> [https://www.iqwig.de/download/a22-132\\_zanubrutinib\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-132_zanubrutinib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)

<sup>80</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6285/2022\\_12\\_12\\_Modul1\\_Zanubrutinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6285/2022_12_12_Modul1_Zanubrutinib.pdf)

<sup>81</sup> <https://www.ncpe.ie/zanubrutinib-brukinsa-hta-id-23010/>

<sup>82</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukinsa-abbreviated-smc2600/>

<sup>83</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0310REC-Brukinsa\\_KT%20-%20MFJ\\_KT-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0310REC-Brukinsa_KT%20-%20MFJ_KT-meta.pdf)

TLV (Švedska): Zanubrutinib v indikaciji WM ni financiran iz javnih sredstev. TLV ocenjuje, da je ustrezna primerjava za zanubrutinib pri zdravljenju WM zdravljenje z bendamustinom in rituksimabom. V poročilu TLV je v zdravstvenoekonomske analizi podjetja pri zdravljenju WM zaznati več negotovosti, med drugim, da temelji na študiji s kratkim obdobjem spremljanja in da je podjetje uporabilo posredne primerjave.<sup>84</sup>

ZIN (Nizozemska): Odobreno financiranje zanubrutiniba za KLL, a je v statusu 'lock for expensive medicines'.<sup>85</sup>

ESMO (MCBS): /

NICE (VB): /

**Povzetek ocen neodvisnih revij:** /

## **8. SKLEP**

**Zdravilo Brukina se le po izpolnitvi farmakoekonomske meril iz 9. člena Pravilnika razvrsti na pozitivno listo P100\* z naslednjo omejitvijo predpisovanja:**

**1.1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, ali za prvo zdravljenje bolnikov, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo in imunoterapijo.**

**1.2. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo.**

2. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana, komisije za limfome Onkološkega inštituta Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.

### **Obrazložitev**

Zanubrutinib je za ibrutinibom in akalabrutinibom tretji zaviralec Brutonove tirozin kinaze na našem trgu. Ta vloga se nanaša na zdravljenje kronične limfocitne levkemije. Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu med onkološkimi opredeljena kot prioriteta in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

Učinkovitost in varnost zanubrutiniba v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih s KLL ali MLL je bila preiskovana v odprti raziskavi faze III v primerjavi z bendamustinom in rituksimabom pri 590 bolnikih. Pri vmesnem pregledu 26,2 meseca mediano preživetje brez napredovanja (primarni izid) ni bilo doseženo v nobeni od skupin, a je bilo boljše v skupini z zanubrutinibom.

Učinkovitost in varnost zanubrutiniba v drugi liniji zdravljenja KLL je bila preiskovana v odprti raziskavi faze III v primerjavi z ibrutinibom pri 652 bolnikih. Primarni izid je bila stopnja odgovora, ki je bila po 24 mesecih višja pri zanubrutinibu (83,5 % vs. 74,2 %). Med bolniki z delecijo 17p, mutacijo TP53 ali obojem so imeli bolniki, ki so prejeli zanubrutinib, daljše preživetje brez napredovanja (razmerje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt 0,53; 95 % CI, 0,31 do 0,88); PFS v drugih glavnih podskupinah je bilo v korist zanubrutiniba. Mediana skupnega preživetja ni bila dosežena v nobeni od skupin; v skupini z zanubrutinibom je bilo manj smrti (48 vs. 60; razmerje tveganja za smrt 0,76 (95-odstotni indeks zaupanja 0,51 do 1,11)). Varnostni profil zanubrutiniba je ugodnejši od ibrutiniba z manj resnimi NU in manj ukinitvami zdravljenja.

Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje zanubrutinib kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo dokazov 1. Ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ugotavlja, da kaže zanubrutinib v neposredni primerjavi z ibrutinibom v zdravljenju KLL dodano terapevtsko vrednost zaradi izboljšane vpliva na nadomestne izide zdravljenja.

Predlagateljeva analiza stroškovne koristnosti kaže, da je zanubrutinib v primerjavi z ibrutinibom dominanten. Ima pa bistveno višjo ceno in povečuje strošek zdravljenja. Finančni učinek je pomemben.

Etični vidik se ne upošteva.

Večina referenčnih virov ocenjuje, da ima zanubrutinib le malo dodatno koristnost v zdravljenju KLL. Obstaja tveganje za pristranskost študije faze III. Izstopa visoka cena, zato je pogoj za uvedbo financiranja znižanje cene. Pogoj za uvedbo financiranja je izpolnitev farmakoekonomske meril.

<sup>84</sup> <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-05-22-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=Brukina>

<sup>85</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/08/31/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-zanubrutinib-brukinsa-voor-de-behandeling-van-chronische-lymfatische-leukemie-cll>

## **10.2. trastuzumab derukstekan (Enhertu): 2L m. raka dojk z nizkim statusom HER2**

### **1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI**

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-176/2023-DI/1
Datum:	30.08.2023
Predlagatelj:	ASTRAZENECA UK LIMITED, Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana
Vrsta vloge:	Razvrstitev nove terapevtske indikacije
Status vloge:	Prva obravnava nove indikacije
Status zdravila:	Originalno biološko
Postopek vodi:	Ksenija Oman

### **2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU**

Delovna šifra	Lastniško ime	Splošno ime
159186	Enhertu 100 mg prašek za koncentrat za razt. za inf. 1x	trastuzumab derukstekan

**Datum registracije zdravila v EU:** 18. 1. 2021

**Zadnja posodobitev EPAR:** 22. 9. 2023

**ATC:** L01XC41 Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci HER2

**DDD:** /

**Režim izdaje:** H

**Razvrstitev:** 15.3.2023 na seznam B\*

**Omejitev predpisovanja:**

1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2.
2. Zdravilo se financira: Zdravilo se financira Onkološkemu inštitutu Ljubljana, Oddelku za onkologijo UKC Maribor in na osnovi pisnega mnenja konzilija Onkološkega inštituta Ljubljana Odseku za hematologijo in onkologijo SB Dr. Franca Derganca Nova Gorica, Kliniki Golnik, Oddelku za internistično onkologijo SB Celje in Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec.

**Nova terapevtska indikacija:** Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom dojk z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prejeli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku.

**Farmakološke lastnosti:** Trastuzumab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila, usmerjen proti HER2. Protitelo je humanizirani IgG1 anti-HER2, ki je pritrjen na derukstekan, zaviralec topoizomeraze I (DXd), vezan prek razcepljivega veznika na tetrapeptidni bazi. Konjugat protitelesa in zdravila je stabilen v plazmi. Funkcija protitelesne komponente je vezava na HER2, izražen na površini določenih tumorskih celic. Po vezavi je kompleks trastuzumab derukstekana podvržen internalizaciji in znotrajcelični razcepitvi veznika prek delovanja lizosomskih encimov, s povečanim izražanjem v tumorskih celicah. Po sprostitvi DXd, ki prehaja skozi celično membrano, povzroči poškodbe DNA in apoptotično celično smrt. DXd je derivat eksatekana in je približno 10-krat močnejši kot SN-38, aktivni presnovek irinotekana.

**Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 5,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21-dnevni cikel).

**Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje se nadaljuje do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

**Način uporabe:** Začetni odmerek je treba dati z 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejšnjo infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednji odmerki zdravila dajejo kot 30-minutne infuzije. Za profilakso ali obvladovanje se bolniku smejo dati antiemetiki, skladno z lokalno klinično prakso in prenašanjem pri bolniku.

### **3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA**

Rak dojk je za nemelanomskim kožnim rakom najpogostejši rak pri ženskah in predstavlja petino vseh rakov. Po zadnjih podatkih Registra raka je v letu 2019 na novo zbolelo 1.583 oseb, med njimi 15 moških. Incidenčna stopnja raka dojk narašča in je v obdobju 2015-2019 znašala 139,7 na 100.000 prebivalcev. HER2-pozitivni rak dojk predstavlja približno 15 % vseh rakov dojk. Skladno s podatki Registra raka Republike Slovenije je bilo v letu 2021 na novo diagnosticiranih bolnikov s HER2-pozitivnimi tumorji med 200 in 230.

Izdatki za citostatike in biološka zdravila za zdravljenje HER+ raka dojk so v letu 2022 znašali 14,1 milijona evrov (tabela).

ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
L01BC06	kapecitabin	546.458	506.105	455.322	442.656	444.901
L01EH01	lapatinib	32.579	39.447	57.344	26.404	28.107
L01FD01	trastuzumab (iv + sc)	6.797.327	6.700.840	5.961.852	4.463.409	2.171.728
L01FD02	pertuzumab	3.013.082	5.582.095	7.273.472	7.796.031	4.319.606
L01FD03	trastuzumab emtanzin	1.074.067	1.370.494	1.430.920	1.679.657	1.585.735
L01XX41	eribulin	114.251	136.527	87.774	186.040	121.122
L01XY02	pertuzumab in trastuzumab	-	-	-	413.882	5.475.050
<b>SKUPAJ</b>		<b>11.577.764</b>	<b>14.335.508</b>	<b>15.266.684</b>	<b>15.008.079</b>	<b>14.146.249</b>

**Ocena:** Ker gre za zdravilo za zdravljenje raka, ki je v zakonu opredeljeno kot prioritarno in ima veliko družbeno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

#### 4. KLINIČNI VIDIK

##### Terapevtski pomen in relativna terapevtska vrednost

Metastatski rak dojk je neozdravljiva bolezen, zato je cilj zdravljenja zmanjšati simptome bolezni, izboljšati kakovost življenja in podaljšati preživetje. V 1. redu zdravljenja HER2+ metastatske bolezni se priporoča kombinacija trastuzumab + pertuzumab s taksani ali brez, pri HR+ rakah pa se trastuzumabu ali lapatinibu doda še hormonska terapija. V 2. redu se uporablja zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom. V 3. redu so možne različne kombinacije zdravil, npr. kombinacija lapatiniba s kapecitabinom ali trastuzumabom ter kombinacija trastuzumaba s kemoterapijo ali hormonsko terapijo pri HR+ raku dojk.

**Raziskava DESTINY-Breast04<sup>86</sup> je bila randomizirana, odprta, multicentrična, raziskava faze III**, ki je vključevala 557 bolnikov z neoperabilnim in/ ali metastatskim rakom dojk z nizkim statusom HER2 (opredeljenim kot IHC 1+ ali IHC 2+/ISH-), ki so predhodno že prejeli eno ali dve kemoterapiji. Bolniki so pred tem prejeli hormonsko in ostalo tarčno terapijo. Bolniki so bili v razmerju 2:1 randomizirani na prejetje trastuzumab derukstekana ali kemoterapije po izboru zdravnika (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel, nab-paklitaksel). Primarni cilj raziskave je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v skupini s hormonsko odvisnim rakom, med ključni sekundarni cilji pa preživetje brez napredovanja bolezni v celotni skupini bolnikov (hormonsko odvisni in trojno negativni rak dojk) ter celokupno preživetje. Od 557 bolnikov je 88,7 % imelo hormonsko odvisnega raka dojk, 11,3 % pa trojno negativnega raka dojk.

V skupini s hormonsko odvisnim rakom dojk je bilo v skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan pomembno daljše tako preživetje brez napredovanja bolezni (10,1 mesecev v primerjavi s 5,4 meseci; Rog = 0,51; IZ 0,40-0,64; p < 0,001), kot tudi celokupno preživetje (23,9 mesecev v primerjavi s 17,5 meseci; Rog = 0,64; IZ 0,48-0,86; p = 0,003).

V celotni populaciji bolnikov (hormonsko odvisni in trojno negativni rak dojk) so bili rezultati skladni. V skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan pomembno daljše tako preživetje brez napredovanja bolezni (9,9 meseca v primerjavi s 5,1 meseci; Rog = 0,50; IZ 0,40-0,63; p = 0,001), kot tudi tudi celokupno preživetje (23,4 mesecev v primerjavi s 16,8 meseci; Rog = 0,64; IZ 0,49-0,84; p = 0,001).

Odgovor na zdravljenje je bil pomembno višji v skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan (52,6 % v primerjavi s 16,3 %).

Pojavnost resnih neželenih dogodkov je bila 27,8 % v skupini s trastuzumabom in derukstekanom ter 25,0 % v skupini po izbiri zdravnika, pojavnost NU stopnje 3 ali višje pa je bila 52,6 % oziroma 67,4 %. Pojavnost NU, povezanih s prekinitvijo zdravljenja, je bila 16,2 % vs. 8,1 %, pojavnost NU, povezanih z zmanjšanjem odmerka, pa je bila 22,6 % oziroma 38,4 %.

**V post-hoc analizi podskupin<sup>87</sup> je bil trastuzumab derukstekan učinkovitejši v vseh podskupinah bolnikov v primerjavi s kemoterapijo po izboru zdravnika ne glede na predhodno zdravljenje z zaviralci CDK4/6 ali**

<sup>86</sup> Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5.

<sup>87</sup> [https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5\\_Supplement/P1-11-01/717349/Abstract-P1-11-01-Trastuzumab-deruxtecan-vs](https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/P1-11-01/717349/Abstract-P1-11-01-Trastuzumab-deruxtecan-vs)



antraciklini, ne glede na breme ali agresivnost bolezni, status HER2 (ICH 1+ ali ICH 2+), število predhodno prejetih kemoterapij, starost bolnika in ne glede na prisotnost metastaz v centralno-živčnem sistemu.

**Varnost:** Združeno varnostno populacijo so ocenili pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 5,4 mg/kg zdravila (N = 1449) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 9,6 meseca (razpon: 0,2–45,1 meseca). Najpogostejši neželeni učinki so bili navzea (74,6 %), utrujenost (56,5 %), bruhanje (41,6 %), alopecija (37,5 %), nevtropenija (34,6 %), zaprtje (34,6 %), anemija (34,2 %), zmanjšan apetit (32,4 %), driska (28,5 %), zvišane transaminaze (26,1 %), mišično-skeletna bolečina (25,7 %), trombocitopenija (24,0 %) in levkopenija (23,5 %). Najpogostejši NU stopnje 3 ali 4 so bili nevtropenija (16,5 %), anemija (9,4 %), utrujenost (8,1 %), levkopenija (6,3 %), navzea (5,8 %), trombocitopenija (5,0 %), limfopenija (4,8 %), zvišane transaminaze (3,6 %), hipokaliemija (3,5 %), bruhanje (2,6 %), 9 driska (2,0 %), zmanjšan apetit (1,7 %), pljučnica (1,4 %) in zmanjšan iztisni delež (1,1 %). Neželeni učinki stopnje 5 so se pojavili pri 1,3 % bolnikov, vključno z IPB (1,0 %).

Do prekinitve odmerjanja zaradi NU trastuzumaba derukstekana je prišlo pri 33,4 % bolnikov, do zmanjšanja odmerka pri 20,1 % bolnikov, do ukinitve zdravljenja pri 12,6 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je bil povezan s trajno ukinitvijo zdravljenja, je bila IPB (8,8 %).

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** V smernicah ESMO je trastuzumab derukstekan prednostno zdravljenje drugega reda po napredovanju zdravljenja s taksani in trastuzumabom [I, A].<sup>88</sup>

Ameriške smernice NCCN priporočajo trastuzumab derukstekan kot prednostno terapijo v zdravljenju metastatskega raka dojk z nizkim statusom HER2 v 2. liniji s kategorijo dokazov 1.<sup>89</sup>

**Ocena:** V odprti, randomizirani raziskavi faze III so primerjali učinkovitost in varnost trastuzumaba derukstekana pri 557 bolnikih z neoperabilnim in/ali metastatskim rakom dojk z nizkim statusom HER2, ki so predhodno že prejeli eno ali dve kemoterapiji in hormonsko ter ostalo tarčno terapijo. Bolniki so bili v razmerju 2:1 randomizirani na prejemanje trastuzumaba derukstekana ali kemoterapije po izboru zdravnika (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel, nab-paklitaksel). Od 557 bolnikov je 88,7 % imelo hormonsko odvisnega raka dojk, 11,3 % pa trojno negativnega raka dojk.

V skupini s hormonsko odvisnim rakom dojk je bilo v skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan pomembno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (primarni izid; 10,1 vs. 5,4 mes.) in celokupno preživetje (sekundarni izid; 23,9 vs. 17,5 mes.). V celotni populaciji je bilo PFS podaljšano za 4,8 mes (9,9 vs. 5,1) in OS za 6,4 mes. (23,4 vs. 16,8 mes.). Trastuzumab derukstekan učinkovitejši v vseh podskupinah.

V varnostnem profilu trastuzumaba derukstekana izstopa pojav intersticijske pljučne bolezni s smrtnimi izidi, v primerjavi s kemoterapijo je bilo več hudih neželenih učinkov in prekinitvev zdravljenja.

Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje trastuzumab derukstekan kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo dokazov 1, A. Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da ima trastuzumab derukstekan dodano terapevtsko vrednost v primerjavi s kemoterapijo zaradi izboljšanja nadomestnih izidov zdravljenja, vendar ob slabšem varnostnem profilu.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

Za analizo stroškovne učinkovitosti trastuzumaba derukstekana (TD) za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom dojk z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prejeli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezni ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku, je bil kot osnova za izračune in lokalizacijo uporabljen globalni model stroškovne učinkovitosti. Ugotavljajo, da je TD glede na predpostavke modela učinkovitejši kot zdravljenje s kemoterapijo in enako učinkovito kot zdravljenje s sacituzumab govitekanom (konzervativna predpostavka). Posledično je TD tudi učinkovitejša od »Zdravljenja po zdravnikovi izbiri v Sloveniji« (80 % zdravljenje s kemoterapijo po zdravnikovi izbiri in 20 % zdravljenje s sacituzumab govitekanom). Strošek TD je v analizi višji od stroškov »zdravljenja s kemoterapijo po zdravnikovi izbiri« in nižji od stroškov zdravljenja s sacituzumab govitekanom. Strošek TD je višji tudi od agregatnega prikaza košarice zdravil »zdravljenje po zdravnikovi izbiri Slovenija« (80 % zdravljenje s kemoterapijo po zdravnikovi izbiri in 20 % zdravljenje s sacituzumab govitekanom). Vrednost ICER

<sup>88</sup> Gennari A, André F, Barrios CH, T et al; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678411.

<sup>89</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

se giblje med 28.770 EUR v primerjavi z »zdravljenjem s kemoterapijo po zdravnikovi izbiri« in dominantnostjo v primerjavah z zdravljenjem s sacituzumab govitekanom.

#### **Analiza finančnih učinkov**

Predlagatelj ocenjuje, da je vseh novih bolnikov, ki so primerni za zdravljenje v 2. redu, 59 letno. Pri izračunu izdatkov so upoštevali srednji čas zdravljenja 8,3 mesece, kot izhaja iz raziskave DESTINY-Breast04. Pri izračunu predvidenega števila bolnikov so upoštevali 49 % delež raka dojk z nizkim statusom HER2 in podatek, da je na leto v povprečju 59 bolnikov z metastatskim rakom dojk in nizkim statusom HER2, ki so že prejeli kemoterapijo in so sposobni prejeti nadaljnji red zdravljenja s konjugiranim zdravilom.

Analiza finančnih učinkov upošteva parametre iz modela stroškovne učinkovitosti. Na podlagi izvedene analize ugotavljajo, da vstop TD povzroči zvišanje stroškov iz naslova zdravila za 3.821.392 EUR v treh letih projekcije. Stroški se višajo zaradi postopnega naraščanja števila bolnikov, ki se zdravijo z zdravilom in predpostavke, da se določen del bolnikov iz tekočega leta zdravi tudi v naslednjem letu.

**Ocena:** Farmakoeekonomska analiza kaže, da je trastuzumab derukstekan v primerjavi s sacituzumab govitekanom dominanten, v primerjavi s paketom zdravil po zdravnikovi izbiri pa ima sprejemljivo stroškovno učinkovitost. Zdravilo povečuje stroške zdravljenja. Finančni učinek je zelo pomemben.

#### **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje hudih ali redkih bolezni. Rak dojk ne izpolnjuje tega merila.

**Ocena:** Etični vidik se ne upošteva.

#### **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Zdravilo je financirano v le nekaj evropskih državah.

##### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**ESMO-MCBS:** Ocena 4 (Final non-curative score) za trastuzumab derukstekan v 2. liniji zdravljenja razsejanega raka dojk z nizkim statusom HER2.<sup>90</sup>

**AIHTA (Avstrija):** Raziskava faze III trastuzumaba derukstekana je odprtega tipa in še poteka. Raziskavo je zasnovala družba Daiichi Sankyo, odobril jo je institucionalni nadzorni odbor na vsaki lokaciji, potekala pa je v skladu s smernicami Mednarodnega sveta za usklajevanje dobre klinične prakse, Helsinško deklaracijo in lokalnimi predpisi o izvajanju kliničnih raziskav. Uredniško in medicinsko pisno pomoč pri rokopisu je finančno podprla družba Daiichi Sankyo. Zato obstaja možnost pristranskosti.<sup>91</sup>

**HAS (Francija):** Ocena ASMR III (zmerno). Glede na:

- rezultate randomizirane, odprte, primerjalne študije faze III o prednosti trastuzumaba derukstekana pred kemoterapijo za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom dojk z nizkim statusom HER2, ki so prejeli prejšnjo linijo kemoterapije za metastatsko zdravljenje ali pri katerih se je med adjuvantno kemoterapijo ali v 6 mesecih po njenem zaključku pojavila ponovna bolezen,
- varnostni profil, ki je bil v primerjavi s kemoterapijo sprejemljiv, vendar ga je zaznamovala večja toksičnost, zaradi katere so v skupini s TD pogosteje prekinjali zdravljenje, zlasti z več neželenimi učinki na prebavilih (zaprtje, bruhanje) in hematološkimi (anemija) ter intersticijsko pljučno boleznijo;
- sočasni razvoj sakituzumab govitekana, s katerim v času te ocene ni bilo pričakovati neposredne primerjave; Komisija meni, da TD zagotavlja zmerno izboljšanje možnosti zdravljenja (ASMR III) v primerjavi s kemoterapijo.<sup>92</sup>

**ZIN (Nizozemska):** Trastuzumab derukstekan se lahko uporablja pri zdravljenju odraslih bolnic z neoperabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so predhodno prejele 1 ali več režimov, ki temeljijo na zdravljenju proti HER2. Zaradi pričakovanih visokih stroškov je minister zdravilo za to indikacijo dal v skupino dragih bolnišničnih zdravil, ki so zaradi visoke cene opredeljena kot rezervna. Indikacija razsejanega raka dojk z nizkim statusom HER2 še ni navedena.<sup>93</sup>

**NCPE (Irska):** Za oceno klinične in stroškovne učinkovitosti trastuzumaba derukstekana v primerjavi s trenutnim standardom oskrbe v zdravljenju razsejanega raka dojk z nizkim statusom HER2 je priporočljiva popolna HTA.<sup>94</sup>

<sup>90</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-351-1>

<sup>91</sup> [https://eprints.aihta.at/1427/1/Fact%20Sheet%20Nr.120\\_Update.pdf](https://eprints.aihta.at/1427/1/Fact%20Sheet%20Nr.120_Update.pdf)

<sup>92</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3444788/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecane-cancer-du-sein-her2-faible](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3444788/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecane-cancer-du-sein-her2-faible)

<sup>93</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis>

<sup>94</sup> <https://www.ncpe.ie/trastuzumab-deruxtecane-enhertu/>

CADTH (Kanada): Pozitivna odločitev o financiranju trastuzumaba derukstekana v zdravljenju razsejanega raka dojk z nizkim statusom HER2 pod pogojem znižanja cene.<sup>95</sup>

IQWiG (Nemčija): Ocena znatne dodatne koristnosti trastuzumaba derukstekana v primerjavi s trenutnim standardom oskrbe v zdravljenju razsejanega raka dojk z nizkim statusom HER2.<sup>96</sup>

GBA (Nemčija): Ocena znatne dodatne koristnosti trastuzumaba derukstekana v primerjavi s trenutnim standardom oskrbe v zdravljenju razsejanega raka dojk z nizkim statusom HER2.<sup>97</sup>

NICE (VB): /

SMC (Škotska): /

TLV (Švedska): /

**Povzetek ocen neodvisnih revij: /**

## **8. SKLEP**

**1. Zdravilo Enhertu, razvrščenemu na seznam B\*, se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika dopolni omejitve predpisovanja:**

1.1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2.

**1.2. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim rakom dojk z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prejeli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku.**

2. Zdravilo se financira: Onkološkemu inštitutu Ljubljana, Oddelku za onkologijo UKC Maribor, Oddelku za hematologijo in onkologijo SB Celje, Odseku za hematologijo in onkologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Enoti za internistično onkologijo Kliniki Golnik.

### **Obrazložitev**

Trastuzumab derukstekan je bil razvrščen na seznam B 15. 3. 2023. Nova vloga se nanaša na zdravljenje bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim rakom dojk z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prejeli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku. Ker gre za zdravilo za zdravljenje raka, ki je v ZVZZ opredeljeno kot prioritarno, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

V odprti, randomizirani raziskavi faze III so primerjali učinkovitost in varnost trastuzumaba derukstekana pri 557 bolnikih z neoperabilnim in/ali metastatskim rakom dojk z nizkim statusom HER2, ki so predhodno že prejeli eno ali dve kemoterapiji in hormonsko ter ostalo tarčno terapijo. Bolniki so bili v razmerju 2:1 randomizirani na prejetje trastuzumaba derukstekana ali kemoterapije po izboru zdravnika (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel, nab-paklitaksel). Od 557 bolnikov je 88,7 % imelo hormonsko odvisnega raka dojk, 11,3 % pa trojno negativnega raka dojk.

V skupini s hormonsko odvisnim rakom dojk je bilo v skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan pomembno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (primarni izid; 10,1 vs. 5,4 mes.) in celokupno preživetje (sekundarni izid; 23,9 vs. 17,5 mes.). V celotni populaciji je bilo PFS podaljšano za 4,8 mes (9,9 vs. 5,1) in OS za 6,4 mes. (23,4 vs. 16,8 mes.). Trastuzumab derukstekan učinkovitejši v vseh podskupinah.

V varnostnem profilu trastuzumaba derukstekana izstopa pojav intersticijske pljučne bolezni s smrtnimi izidi, v primerjavi s kemoterapijo je bilo več hudih neželenih učinkov in prekinitev zdravljenja.

Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje trastuzumab derukstekan kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo dokazov 1, A. Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da ima trastuzumab derukstekan dodano terapevtsko vrednost v primerjavi s kemoterapijo zaradi izboljšanja nadomestnih izidov zdravljenja, vendar ob slabšem varnostnem profilu.

Farmakoekonomska analiza kaže, da je trastuzumab derukstekan v primerjavi s sacituzumabom govitekanom dominanten, v primerjavi s paketom zdravil po zdravnikovi izbiri pa ima sprejemljivo stroškovno učinkovitost. Zdravilo ima nižjo ceno od sacituzumaba govitekana in višjo od trastuzumaba emzantina ter povečuje stroške zdravljenja. Finančni učinek je zelo pomemben.

Etični vidik se ne upošteva.

<sup>95</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305%20Enhertu%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20June%2029%2C%202023%20-%20KAS%20-%20KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305%20Enhertu%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(with%20redactions)%20June%2029%2C%202023%20-%20KAS%20-%20KH-meta.pdf)

<sup>96</sup> [https://www.iqwig.de/download/a23-07\\_trastuzumab-deruxtecan\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v-1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-07_trastuzumab-deruxtecan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v-1-0.pdf)

<sup>97</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6384/2023\\_01\\_31\\_Modul1\\_Trastuzumab\\_Deruxtecan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6384/2023_01_31_Modul1_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf)

Referenčne institucije ocenjujejo, da ima trastuzumab derukstekan dodatno terapevtsko koristnost, opozarjajo pa na neugoden varnostni profil in visoko ceno. Raziskava faze III je odprtega tipa, obstaja možnost pristranskosti rezultatov.

### **10.3. *trastuzumab derukstekan (Enhertu): 2L HER2+ m. raka želodca***

#### **1. ADMINISTRATIVNI PODATKI O VLOGI**

Tip dokumenta:	Vloga
Številka:	17101-175/2023-DI/1
Datum:	30.08.2023
Predlagatelj:	ASTRAZENECA UK LIMITED, Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana
Vrsta vloge:	Razvrstitev nove terapevtske indikacije
Status vloge:	Prva obravnava nove indikacije
Status zdravila:	Originalno biološko
Postopek vodi:	Ksenija Oman

#### **2. OSNOVNI PODATKI O ZDRAVILU**

Delovna šifra	Lastniško ime	Splošno ime
159186	Enhertu 100 mg prašek za koncentrat za razt. za inf. 1x	<i>trastuzumab derukstekan</i>

**Datum registracije zdravila v EU:** 18. 1. 2021

**Zadnja posodobitev EPAR:** 22. 9. 2023

**ATC:** L01XC41 Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci HER2

**DDD:** /

**Režim izdaje:** H

**Razvrstitev:** 15.3.2023 na seznam B\*

#### **Omejitve predpisovanja:**

1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk, ki so pred tem že prejeli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2.
2. Zdravilo se financira: Zdravilo se financira Onkološkemu inštitutu Ljubljana, Oddelku za onkologijo UKC Maribor in na osnovi pisnega mnenja konzilija Onkološkega inštituta Ljubljana Odseku za hematologijo in onkologijo SB Dr. Franca Derganca Nova Gorica, Kliniki Golnik, Oddelku za internistično onkologijo SB Celje in Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec.

**Nova terapevtska indikacija:** Zdravilo Enhertu v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prejeli shemo na podlagi trastuzumaba.

**Farmakološke lastnosti:** Trastuzumab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila, usmerjen proti HER2. Protitelo je humanizirani IgG1 anti-HER2, ki je pritrjen na derukstekan, zaviralec topoizomeraze I (DXd), vezan prek razcepljivega veznika na tetrapeptidni bazi. Konjugat protitelesa in zdravila je stabilen v plazmi. Funkcija protitelesne komponente je vezava na HER2, izražen na površini določenih tumorskih celic. Po vezavi je kompleks trastuzumab derukstekana podvržen internalizaciji in znotrajcelični razcepitvi veznika prek delovanja lizosomskih encimov, s povečanim izražanjem v tumorskih celicah. Po sprostitvi DXd, ki prehaja skozi celično membrano, povzroči poškodbe DNA in apoptotično celično smrt. DXd je derivat eksatekana in je približno 10-krat močnejši kot SN-38, aktivni presnovek irinotekana.

**Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 6,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21-dnevni cikel).

**Trajanje zdravljenja:** Zdravljenje se nadaljuje do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

**Način uporabe:** Začetni odmerek je treba dati z 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejšnjo infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednji odmerki zdravila dajejo kot 30-minutne infuzije. Za profilakso ali obvladovanje se bolniku smejo dati antiemetiki, skladno z lokalno klinično prakso in prenašanjem pri bolniku.

#### **3. POMEN ZA JAVNO ZDRAVJE IN PRIORITETE PROGRAMOV ZDRAVSTVENEGA VARSTVA**

V Evropi je bila v okviru Evropskega informacijskega sistema za raka (ECIS) leta 2020 ocenjena incidenca želodčnega raka največja v pribaltskih državah in nekaterih državah vzhodne Evrope. Povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja v EU je bila 14,2/100.000 pri moških in 6,7 pri ženskah. Slovenija je to povprečje presegala pri obeh spolih z incidenčno stopnjo 18,0/100.000 pri moških in 8,5/100.000 pri ženskah. V primerjavi umrljivosti je Slovenija v evropskem povprečju.

V Sloveniji je med leti 2013 in 2017 povprečno letno za želodčnim rakom zbolelo 456 ljudi, 284 (27,7/100.000) moških in 172 (16,6/100.000) žensk. Pri moških tako zavzema šesto, pri ženskah pa deveto mesto po pogostnosti med vsemi raki. Leta 2017 je imelo tri četrtine bolnic in bolnikov ob diagnozi razširjeno ali razsejano bolezen. Leta 2017 je bilo 98 % primerov mikroskopsko potrjenih. Med njimi je bilo 89 % žleznih karcinomov, 7 % gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, ostali pa so bili druge vrste opredeljeni ali neopredeljeni karcinomi. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi: petletno preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni dosega skoraj 70 %, pri bolnikih z razširjenim stadijem se približuje 40 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je le 3 %.

Izdatki za zdravila, ki se lahko uporabljajo tudi za zdravljenje raka želodca, so v letu 2022 znašali 8,3 mio. evrov (tabela).

ATC	Zdravilo	Vrednost				
		2018	2019	2020	2021	2022
L01BC06	kapecitabin	546.458	506.105	455.322	442.656	444.901
L01BC59	trifluridin, kombinacije	494.407	495.721	462.247	459.464	611.722
L01CD01	paklitaksel	617.006	770.165	647.423	511.011	1.197.086
L01CD02	docetaksel	-	-	-	-	416.729
L01CE02	irinotekan	-	28.979	318.714	282.656	843.153
L01EA01	imatinib	1.414.056	1.108.683	1.123.373	873.950	848.958
L01EX01	sunitinib	1.486.596	1.183.560	1.361.299	905.369	510.656
L01EX05	regorafenib	429.008	650.901	653.358	865.439	716.660
L01FD01	trastuzumab (iv + sc)	6.797.327	6.700.840	5.961.852	4.463.409	2.171.728
L01FG02	ramucirumab	502.714	421.785	540.429	549.566	502.015
<b>SKUPAJ</b>		<b>12.287.572</b>	<b>11.866.739</b>	<b>11.524.017</b>	<b>9.353.520</b>	<b>8.263.608</b>

**Ocena:** Ker je obravnavano zdravilo za zdravljenje bolezni, ki je v zakonu v okviru zdravljenja raka posebej opredeljeno kot prioritarno in povzroča veliko javnozdravstveno breme, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

#### 4. KLINIČNI VIDIK

##### Terapevtski pomen in relativna terapevtska vrednost

V 1. redu sistemskega zdravljenja metastatskega in lokalno napredovalega neoperabilnega raka želodca se uporabljajo sheme kemoterapije, pri HER2-pozitivnem raku želodca H-XELOX/ FOLFOX + trastuzumab. Za sistemske terapije drugega reda so primerni bolniki, ki so še vedno v dobrem splošnem stanju zmogljivosti. Izbira sheme zdravljenja je odvisna od tiste, ki je bila uporabljena v prvem redu. Priporočene sheme prednostnega izbora glede na zgoraj navedeno so:

- ramucirumab + paklitaksel
- docetaksel monoterapija ali paklitaksel monoterapija ali irinotekan monoterapija
- FOLFIRI (5-FU + irinotekan)
- pembrolizumb pri MSI-H oz. dMMR tumorjih
- entrectinib / larotrectinib pri NTRK genskih fuzijah.

V nadaljnjih redih zdravljenja se uporabljajo: trifluridin/tiperacil ali pembrolizumab pri PD-L1 ekspresiji CPS  $\geq$  1.

**DESTINY-Gastric01 je bila randomizirana, odprta, multicentrična raziskava faze II<sup>98</sup>**, v kateri so ocenjevali učinkovitost trastuzumab deruxstekana pri bolnikih s HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so predhodno prejeli vsaj dve terapiji vključno s trastuzumabom. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1 na zdravljenje s trastuzumab deruxstekanom v odmerku 6,4 mg/kg vsake 3 tedne ali kemoterapijo po izboru zdravnika (irinotekan ali paklitaksel). Primarni izid raziskave je bil odgovor na zdravljenje, med sekundarnimi pa celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, trajanje odziva na zdravljenje in varnost zdravila. V raziskavo je bilo vključenih 187 bolnikov iz Azije (Japonska in Južna Koreja), od katerih je 125 prejelo trastuzumab deruxstekan in 62 kemoterapijo. Objektivni odgovor na zdravljenje je imelo 51 % bolnikov v skupini, ki je prejela trastuzumab deruxstekan in le 14 % v skupini, ki je prejela

<sup>98</sup> Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413.

kemoterapijo ( $p < 0,001$ ). Odziv na zdravljenje je bil enako hiter pri obeh skupinah (1,5 meseca v primerjavi z 1,6 mesecem). Celokupno preživetje je bilo daljše v skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan (12,5 mesecev v primerjavi z 8,4 mesecev; ROg 0,59; 95 % IZ 0,39-0,88;  $p = 0,01$ ). Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo daljše v skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan (5,6 mesecev v primerjavi z 3,5 mesecev; ROg 0,47; 95 % IZ 0,31-0,71;  $p = 0,01$ ). Ocena OS po 12 mesecih je 52% vs. 29%. Večji odstotek bolnikov v skupini s trastuzumab derukstekanom kot v skupini po izbiri zdravnika je prenehalo z zdravljenjem (15 % proti 6 %) ali prekinilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov (62 % proti 37 %), vendar je bil odstotek bolnikov z zmanjšanjem odmerka v obeh skupinah podoben (32 % oziroma 34 %). Preiskovalci so ocenili, da je bila ena smrt v skupini s trastuzumab derukstekanom povezana z zdravljenjem (zaradi pljučnice). V skupini s trastuzumab derukstekanom je imelo 12 bolnikov (10 %) intersticijsko pljučno bolezen ali pnevmonitis, povezan z zdravilom, v skupini s KT nobeden.

**Ob zaključku zbiranja podatkov**<sup>99</sup> je na zdravljenju ostalo 8 % bolnikov s TD in 0 % bolnikov s KT (mediana spremljanja 18,5 meseca). Mediana OS je bila 12,5 proti 8,9 mesecev; razmerje tveganj [HR], 0,60 [95 % CI, 0,42-0,86]); 12-mesečno OS 52,2 % proti 29,7 %.

Namen **raziskave DESTINY-Gastric02**<sup>100</sup> je bilo oceniti učinkovitost trastuzumab derukstekana pri bolnikih iz zahodnega sveta, v katero so bili vključeni večinoma belci (87 % vseh preiskovancev). Raziskava je bila odprta, multicentrična, z eno samo roko, v kateri je 79 bolnikov z napredovalim neoperabilnim ali metastatskim, HER2-pozitivnim rakom želodca prejelo trastuzumab derukstekan v odmerku 6,4 mg/ kg telesne mase vsake 3 tedne. Primarni izid raziskave je bil odgovor na zdravljenje, med sekundarnimi pa celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, trajanje odziva na zdravljenje in varnost zdravila.

Odgovor na zdravljenje je imelo 41,8 % bolnikov, odziv na zdravljenje je bil hiter (1,4 meseca) in je trajal 8,1 mesecev. Celokupno preživetje je znašalo 12,1 mesecev, preživetje brez napredovanja bolezni pa 5,6 mesecev. Intersticijska pljučna bolezen ali pnevmonitis sta se je pojavila pri 8 bolnikih (10 %).

**Varnost:** Združeno varnostno populacijo so ocenili pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 5,4 mg/kg zdravila ( $N = 1449$ ) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 9,6 meseca (razpon: 0,2–45,1 meseca). Najpogostejši neželeni učinki so bili navzea (74,6 %), utrujenost (56,5 %), bruhanje (41,6 %), alopecija (37,5 %), nevtropenija (34,6 %), zaprtje (34,6 %), anemija (34,2 %), zmanjšan apetit (32,4 %), driska (28,5 %), zvišane transaminaze (26,1 %), mišično-skeletna bolečina (25,7 %), trombocitopenija (24,0 %) in levkopenija (23,5 %). Najpogostejši NU stopnje 3 ali 4 so bili nevtropenija (16,5 %), anemija (9,4 %), utrujenost (8,1 %), levkopenija (6,3 %), navzea (5,8 %), trombocitopenija (5,0 %), limfopenija (4,8 %), zvišane transaminaze (3,6 %), hipokaliemija (3,5 %), bruhanje (2,6 %), 9 driska (2,0 %), zmanjšan apetit (1,7 %), pljučnica (1,4 %) in zmanjšan iztisni delež (1,1 %). Neželeni učinki stopnje 5 so se pojavili pri 1,3 % bolnikov, vključno z IPB (1,0 %).

Do prekinitve odmerjanja zaradi NU trastuzumaba derukstekana je prišlo pri 33,4 % bolnikov, do zmanjšanja odmerka pri 20,1 % bolnikov, do ukinitve zdravljenja pri 12,6 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je bil povezan s trajno ukinitvijo zdravljenja, je bila IPB (8,8 %).

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**Smernice:** Ameriške smernice NCCN priporočajo trastuzumab derukstekan kot drugo izbiro za bolnike s HER2+ adenokarcinomom želodca po neuspešnem predhodnem zdravljenju s shemo na osnovi trastuzumaba. Potrebna je skrbna izbira in natančno spremljanje bolnikov zaradi prekomerne toksičnosti (kategorija dokazov 2A).<sup>101</sup>

**Ocena:** V odprti, randomizirani raziskavi faze II so primerjali učinkovitost in varnost trastuzumaba derukstekana v primerjavi s kemoterapijo pri 187 bolnikih s HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so predhodno prejeli vsaj dve terapiji vključno s trastuzumabom. Primarni izid, odgovor na zdravljenje, je imelo 51 % bolnikov v skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan in le 14 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo. Celokupno preživetje, sekundarni izid, je bilo 12,5 mesecev v primerjavi z 8,4 mesecev. OS po 12 mesecih je 52 % vs. 30 %. PFS je bilo 5,6 vs. 3,5 mesecev. V varnostnem profilu trastuzumaba derukstekana izstopa pojav intersticijske pljučne bolezni s smrtnimi izidi, v primerjavi s kemoterapijo je bilo več hudih neželenih učinkov in prekinitev zdravljenja.

Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje trastuzumab derukstekan kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo dokazov 2A. Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da

<sup>99</sup> [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.4048](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4048)

<sup>100</sup> <https://oncolpro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2022/updated-analysis-of-destiny-gastric02-a-phase-ii-single-arm-trial-of-trastuzumab-deruxtecan-t-dxd-in-western-patients-pts-with-her2-positive>

<sup>101</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)

ima trastuzumab derukstekan dodano terapevtsko vrednost v primerjavi s kemoterapijo zaradi izboljšanja nadomestnih izidov zdravljenja, vendar ob slabšem varnostnem profilu.

## **5. FARMAKOEKONOMSKI VIDIK**

### **Farmakoekonomska analiza**

Za analizo stroškovne učinkovitosti trastuzumab derukstekana pri odraslih bolnikih z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prejeli shemo na podlagi trastuzumaba, je bil kot osnova za izračune in lokalizacijo uporabljen globalni model stroškovne učinkovitosti predlagatelja. Model je prilagojen slovenskim razmeram. Lokalizirani so bili stroški iz naslova zdravila, stroški neželenih dogodkov in stroški porabe medicinski virov. Lokalizacija temelji na slovenskih epidemioloških podatkih. Za določitev časa na zdravljenju so privzeti podatki iz raziskave DESTINY-Gastric02. Osnovni scenarij ima privzeto doživljenjsko časovno obdobje zdravljenja, ko se pričakuje, da je delež živih bolnikov pri vseh rokah manjši od 0,5 %, kar ustreza časovnemu obdobju 5 let.

Trastuzumab derukstekan je glede na predpostavke modela učinkovitejši od vseh primerjalnih zdravil v analizi. Ob višjih stroških zdravila se vrednost ICER giblje med 133.178 EUR v primerjavi z docetakselom in 153.083 EUR v primerjavi s paklitakselom. V primerjavi s kombinacijo zdravil ramucirumab in paklitaksel je ICER 142.198 EUR. Enosmerna analiza občutljivosti kaže na robustnost modela.

### **Analiza finančnih učinkov**

Predlagatelj ocenjuje, da je letno v povprečju 12 bolnikov z metastatskim HER2-pozitivnim rakom želodca z napredovanjem bolezni med zdravljenjem s trastuzumabom. Pri izračunu izdatkov so upoštevali srednji čas zdravljenja 5,7 meseca, kot izhaja iz raziskave DESTINY-Gastric02.

V analizi finančnih učinkov so v prvih treh letih ocenjeni stroški iz naslova zdravil 736.895 EUR in za celotne stroške zdravljenja (zdravilo in administracija) 785.295 EUR. Tudi v novem scenariju stroški z leti padajo zaradi postopnega zmanjševanja števila bolnikov.

**Ocena:** Farmakoekonomska analiza kaže, da ima trastuzumab derukstekan v primerjavi s kemoterapijo nesprejemljivo stroškovno učinkovitost z zelo visoko vrednostjo ICER. Zdravilo zelo povečuje stroške zdravljenja. Finančni učinek je zelo pomemben.

## **6. ETIČNI VIDIK**

Etični vidik se kot merilo pomembno upošteva zlasti pri oceni zdravil za zdravljenje hudih ali redkih bolezni. Rak dojke ne izpolnjuje tega merila.

**Ocena:** Etični vidik se ne upošteva.

## **7. PODATKI IN OCENE IZ REFERENČNIH VIROV**

Zdravilo je financirano v le nekaj evropskih državah.

### ***Povzetek ocen mednarodnih strokovnih združenj in nacionalnih institucij:***

**ESMO-MCBS:** Ocena 4 (Final non-curative score) za trastuzumab derukstekan v 2. liniji zdravljenja napredovelega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda.<sup>102</sup>

**AIHTA (Avstrija):** Raziskava faze II trastuzumaba derukstekana v 2. liniji zdravljenja napredovelega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca je odprtega tipa. Raziskavo je zasnoval sponzor. Podatke so analizirali in interpretirali naročnik in avtorji. Pri pripravi rokopisa je sodeloval strokovni pisec, ki ga je plačal sponzor. V marcu 2019 je družba AstraZeneca z družbo Daiichi Sankyo sklenila pogodbo o sodelovanju za trastuzumab derukstekan. Družba AstraZeneca ni sodelovala pri zbiranju podatkov, vendar je bila vključena v interpretacijo podatkov ter pregled rokopisa in odobritvi njegove predložitve v objavo. Zato obstaja visoka verjetnost pristranskosti.<sup>103</sup>

**HAS (Francija):** Ocena ASMR IV (manjša dodatna koristnost). Glede na:

- dokaz superiornosti zdravljenja s T-DXd v študiji faze II DESTINY-Gastric01 v primerjavi s KT v smislu ORR (primarni izid), OS (hierarhični sekundarni izid) z razliko in nezadostno pokritost zdravstvenih potreb, saj je učinkovitost trifluridina/tipiracila omejena, s kratko mediano PFS in OS,

In kljub:

- pomanjkanju dokazov, da je zdravljenje s T-DXd boljše od primerjalnega zdravljenja s trifluridinom/tipiracilom,
- vprašanju o prenosljivosti rezultatov študije DESTINY-Gastric01, ki je bila izvedena izključno v Aziji,
- povečani hematotoksičnosti,

<sup>102</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-243-1>

<sup>103</sup> [https://eprints.aihta.at/1421/1/Fact%20Sheet%20Nr.115\\_Update.pdf](https://eprints.aihta.at/1421/1/Fact%20Sheet%20Nr.115_Update.pdf)

- tveganju za difuzno intersticijsko pljučno bolezen/vnetno pljučno bolezen, ki je v SmPC opredeljena kot potencialno veliko tveganje,
  - pomanjkanju dokazanega vpliva na kakovost življenja (raziskovalno merilo),
- Komisija meni, da trastuzumab derukstekan zagotavlja manjše izboljšanje možnosti zdravljenja (ASMR IV) v sedanji terapevtski strategiji v 3. in višji liniji, ki vključuje zdravilo trifluridin/tipiracil.<sup>104</sup>

ZIN (Nizozemska): Trastuzumab derukstekan se lahko uporablja pri zdravljenju odraslih bolnic z neoperabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke, ki so predhodno prejele 1 ali več režimov, ki temeljijo na zdravljenju proti HER2. Zaradi pričakovanih visokih stroškov je minister zdravilo za to indikacijo dal v skupino dragih bolnišničnih zdravil, ki so zaradi visoke cene opredeljena kot rezervna.

Indikacija 2. linije zdravljenja napredovalega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca še ni navedena.<sup>105</sup>

IQWiG (Nemčija): Ni dokazov dodatne koristnosti trastuzumaba derukstekana v primerjavi s trenutnim standardom oskrbe v 2. liniji zdravljenja napredovalega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca.<sup>106</sup>

GBA (Nemčija): Ocena znatne dodatne koristnosti trastuzumaba derukstekana v primerjavi s trenutnim standardom oskrbe v 2. liniji zdravljenja napredovalega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca.<sup>107</sup>

CADTH (Kanada): /

NICE (VB): /

SMC (Škotska): /

TLV (Švedska): /

NCPE (Irska): /

***Povzetek ocen neodvisnih revij: /***

## **8. SKLEP**

**1. Zdravilu Enhertu, razvrščenemu na seznam B\*, se le po izpolnitvi farmakoekonomskih meril iz 9. člena Pravilnika dopolni omejitve predpisovanja:**

1.1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke, ki so pred tem že prejeli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2.

**1.2. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim rakom dojke z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prejeli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku.**

**1.3. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prejeli shemo na podlagi trastuzumaba.**

2. Zdravilo se financira: Onkološkemu inštitutu Ljubljana, Oddelku za onkologijo UKC Maribor, Oddelku za hematologijo in onkologijo SB Celje, Odseku za hematologijo in onkologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Enoti za internistično onkologijo Kliniki Golnik.

### **Obrazložitev**

Trastuzumab derukstekan je bil razvrščen na seznam B 15. 3. 2023. Nova vloga se nanaša na zdravljenje bolnikov z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prejeli shemo na podlagi trastuzumaba. Ker gre za zdravilo za zdravljenje raka, ki je v ZZZZ opredeljeno kot prioritarno, komisija njegov javnozdravstveni pomen opredeljuje kot velik.

V odprti, randomizirani raziskavi faze II so primerjali učinkovitost in varnost trastuzumaba derukstekana v primerjavi s kemoterapijo pri 187 bolnikih s HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so predhodno prejeli vsaj dve terapiji vključno s trastuzumabom. Primarni izid, odgovor na zdravljenje, je imelo 51 % bolnikov v skupini, ki je prejela trastuzumab derukstekan in le 14 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo. Celokupno preživetje, sekundarni izid, je bilo 12,5 mesecev v primerjavi z 8,4 mesecev. OS po 12 mesecih je 52 % vs. 30 %. PFS je bilo 5,6 vs. 3,5 mesecev. V varnostnem profilu trastuzumaba derukstekana izstopa pojav intersticijske pljučne bolezni s smrtnimi izidi, v primerjavi s kemoterapijo je bilo več hudih neželenih učinkov in prekinitev zdravljenja.

<sup>104</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3447975/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecan-adenocarcinome-gastrique-ou-de-la-  
jonction-oesogastrique-jog](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3447975/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecan-adenocarcinome-gastrique-ou-de-la-jonction-oesogastrique-jog)

<sup>105</sup> [https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-  
geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis](https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis)

<sup>106</sup> [https://www.iqwig.de/download/a23-08\\_trastuzumab-deruxtecan\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_11-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-08_trastuzumab-deruxtecan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_11-0.pdf)

<sup>107</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6377/2023\\_01\\_31\\_Modul1\\_Trastuzumab\\_Deruxtecan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6377/2023_01_31_Modul1_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf)



Komisija v skladu z 2. alineo prvega odstavka 7. člena Pravilnika opredeljuje trastuzumab derukstekan kot zdravilo z dokazanim vplivom na nadomestne izide zdravljenja. Zdravilo je vključeno v smernice s kategorijo dokazov 2A. Zdravilo ima srednje velik terapevtski pomen. Komisija v skladu z 8. členom Pravilnika ocenjuje, da ima trastuzumab derukstekan dodano terapevtsko vrednost v primerjavi s kemoterapijo zaradi izboljšanja nadomestnih izidov zdravljenja, vendar ob slabšem varnostnem profilu.

Farmakoekonomska analiza kaže, da ima trastuzumab derukstekan v primerjavi s kemoterapijo nesprejemljivo stroškovno učinkovitost z zelo visoko vrednostjo ICER. Zdravilo zelo povečuje stroške zdravljenja. Finančni učinek je zelo pomemben.

Etični vidik se ne upošteva.

Referenčne institucije ocenjujejo, da ima trastuzumab derukstekan dodatno terapevtsko koristnost, opozarjajo pa na neugoden varnostni profil in visoko ceno. Raziskava faze II je odprtega tipa, obstaja velika verjetnost pristranskosti rezultatov.

## 11. Pobude

### **11.1. Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za širitev financiranja zdravil z rituksimabom**

Zdravljenje pemfigusa z rituksimabom je za zdravljenje avtoimunskih buloznih dermatoz že odobreno Dermatološki kliniki UKC Ljubljana, zato menimo, da bi bilo smiselno to odobritev razširiti v enakem obsegu tudi za Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor, ki predstavlja drugi referenčni center za zdravljenje najtežjih dermatoloških bolezni v Sloveniji in izvaja samostojno in celovito zdravljenje najhujših oblik avtoimunskih bolezni kože. Glede na podatke o incidenci in kroničnosti bolezni načrtujemo letno do 5 novih bolnikov. V letu 2022 in 2023 smo zdravili z rituksimabom skupno 6 bolnikov. Sheme zdravljenja, potrebne odmerke ter protokole zdravljenja smo pripravili v okviru Konzilija za biološka zdravila oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor in jih predstavljamo v prilogah, ki so dodane k pobudi za odobritev zdravljenja pemfigusa z rituksimabom.

**SKLEP: Pobuda se sprejme. Zdravilom z rituksimabom se dopolni omejitev predpisovanja:**

1. Za zdravljenje:

1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).

1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.

1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritismom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.

1.4. Granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom.

**1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.**

1.6. Miastenije gravis, nevromielitis optika, kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.

1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritisov v sklopu sistemskih bolezni.

1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.

1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.

1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.

1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročeni s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).

1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.

2. Zdravilo se financira:

2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca

Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.

2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.

2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana.

2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana in **Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor.**

2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in Nevrološkemu oddelku SB Celje.

2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd. za revmatologijo UKC Maribor.

2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.

2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.

2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.

2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.

2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.

3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.

### **11.2. Pobuda ZZS za umik omejitev predpisovanja za ezetimib, statine in kombinacije**

Zaradi uvedbe terapevtske skupine zdravil za zniževanje holesterola in relativne pocenitve zdravil, ki so uvrščena v to TSZ, ZZS predlaga umik omejitev predpisovanja za ezetimib, statine in vse kombinacije (tudi zdravilom s kombinacijo rosuvastatin in acetilsalicilna kislina, ki niso uvrščena v TSZ). Z ukinitvijo omejitev predpisovanja se odločitev o uvedbi terapije prepusti strokovni presoji na podlagi smernic.

**SKLEP: Pobuda se sprejme. Zdravilom s statini, ezetimibom in kombinacijami se ukine omejitve predpisovanja.**

## **12. Razno: /**

Datum zapisa: 20. 7. 2023

Zapisnik pripravila:

Jurij Fürst

Rozeta Hafner

Doc. dr. Tonka Susič-Poplas, dr. med.

Predsednica Komisije za razvrščanje zdravil na listo

Datum podpisa:

**PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO**

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
158964	Vydura 75 mg peroralni liofilizat, škatla s pretisnim omotom z 2 x 1 peroralnim liofilizatom <i>rimegepant</i>	Rp	razvrstitev novega zdravila - odgovor na strokovno mnenje komisije - prenos iz 6/2023 seje	17101-88/2023-DI/1	1. Zdravilo Vydura se razvrsti na pozitivno listo (P70*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P70*	1. Za profilakso epizodične migrene le pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec, v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil, ali če je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti. 2. Za akutno zdravljenje migrene le v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja protibolečinskih zdravil in triptanov.
158963	Vydura 75 mg peroralni liofilizat, škatla s pretisnim omotom z 8 x 1 peroralnim liofilizatom <i>rimegepant</i>	Rp	razvrstitev novega zdravila - odgovor na strokovno mnenje komisije - prenos iz 6/2023 seje	17101-88/2023-DI/1	1. Zdravilo Vydura se razvrsti na pozitivno listo (P70*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P70*	1. Za profilakso epizodične migrene le pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec, v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil, ali če je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti. 2. Za akutno zdravljenje migrene le v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja protibolečinskih zdravil in triptanov.
158936	Idefirix 11 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 1 vialo <i>imlifidaza</i>	H	razvrstitev novega zdravila - prenos iz 6/2023 seje	17101-141/2023-DI/1	1. Zdravilo Idefirix se razvrsti na seznam bolnišničnih zdravil (B*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	B*	1. Za desenzibilizacijsko zdravljenje pri visoko senzibiliziranih odraslih bolnikih, ki so kandidati za presaditev ledvice, s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa proti razpoložljivemu umrlemu darovalcu. Uporabo zdravila Idefirix je treba omejiti na bolnike, za katere ni verjetno, da bi jim sicer izvedli presaditev skladno z razpoložljivim sistemom za dodelitev ledvic, vključno s programi prioritizacije za visoko senzibilizirane bolnike. 2. Zdravilo se financira KO za Nefrologijo UKC Ljubljana.
158935	Idefirix 11 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 2 vialama <i>imlifidaza</i>	H	razvrstitev novega zdravila - prenos iz 6/2023 seje	17101-141/2023-DI/1	1. Zdravilo Idefirix se razvrsti na seznam bolnišničnih zdravil (B*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	B*	1. Za desenzibilizacijsko zdravljenje pri visoko senzibiliziranih odraslih bolnikih, ki so kandidati za presaditev ledvice, s pozitivnim rezultatom navzkrižnega preskusa proti razpoložljivemu umrlemu darovalcu. Uporabo zdravila Idefirix je treba omejiti na bolnike, za katere ni verjetno, da bi jim sicer izvedli presaditev skladno z razpoložljivim sistemom za dodelitev ledvic, vključno s programi prioritizacije za visoko senzibilizirane bolnike. 2. Zdravilo se financira KO za Nefrologijo UKC Ljubljana.
158888	Kinpeygo 4 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem, škatla	Rp	razvrstitev novega zdravila - prenos iz 6/2023 seje	17101-173/2023-DI/1	1. Zdravilo Kinpeygo se razvrsti na pozitivno listo (P100*). 2. Pogoj za	P100*	1. Za zdravljenje primarne imunoglobulin A (IgA) nefropatije pri odraslih, pri katerih obstaja tveganje za

**PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO**

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
	s plastenko s 120 kapsulami <i>budezonid</i>				razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).		hitro napredovanje bolezni z razmerjem med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR) $\geq 1,5$ g/gram. 2. Zdravilo indicira specialist nefrolog.
158882	Livmarli 9,5 mg/ml peroralna raztopina, škatla s plastenko s 30 ml raztopine in 3 brizgami za peroralno dajanje <i>maraliksibat</i>	Rp/Spec	razvrstitev novega zdravila	17101-180/2023-DI/1	1. Zdravilo Livmarli se razvrsti na pozitivno listo (P100*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P100*	Za zdravljenje holestatskega pruritusa pri bolnikih z Alagillovim sindromom (ALGS), starih 2 meseca in več. Le ob individualni odobritvi financiranja zdravljenja in preverjanju učinkovitosti.
158903	Lupkynis 7,9 mg mehke kapsule, škatla s 180 kapsulami v pretisnih oмотih <i>voklosporin</i>	Rp/Spec	razvrstitev novega zdravila	17101-168/2023-DI/1	1. Zdravilo Lupkynis se razvrsti na pozitivno listo (P100*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P100*	V kombinaciji z mofetilmikofenolatом za zdravljenje odraslih bolnikov z lupusnim nefritisом razreda aktivnosti III do V.
158824	Onureg 300 mg filmsko obložene tablete, škatla s 7 tabletami v pretisnih oмотih <i>azacitidin</i>	Rp/Spec	razvrstitev novega zdravila	17101-178/2023-DI/1	1. Zdravilo Onureg se razvrsti na pozitivno listo (P100*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P100*	1. Za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML), ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic, vključno s tistimi, ki se ne odločijo za nadaljevanje. 2. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.
158825	Onureg 200 mg filmsko obložene tablete, škatla s 7 tabletami v pretisnih oмотih <i>azacitidin</i>	Rp/Spec	razvrstitev novega zdravila	17101-178/2023-DI/1	1. Zdravilo Onureg se razvrsti na pozitivno listo (P100*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P100*	1. Za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML), ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic, vključno s tistimi, ki se ne odločijo za nadaljevanje. 2. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.
158852	Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje, škatla z 1 vialo	H	razvrstitev novega zdravila	17101-197/2023-DI/1	1. Zdravilo Pluvicto se razvrsti na seznam bolnišničnih zdravil (B*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev	B*	1. V kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov skupaj z antiandrogeni ali brez njih za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, PSMA-pozitivnim, metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
	(177Lu)lutecijev vipivotidtettraksetan				farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).		za bolnike, ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani. 2. Zdravilo se financira Onkološkemu inštitutu Ljubljana.
158955	Tabrecta 150 mg filmsko obložene tablete, škatla s 120 tabletami v pretisnih omotih (PCTFE/PVC/alu) kapmatinib	Rp/Spec	razvrstitev novega zdravila	17101-128/2023-DI/1	1. Zdravilo Tabrecta se razvrsti na pozitivno listo (P100*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P100*	Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z genetsko spremembo, ki vodi v preskakovanje eksona 14 gena za faktor preoblikovanja mezenhimske celice v epiteljske (METex14 skipping), in sicer za bolnike, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z imunoterapijo in/ali kemoterapijo na osnovi platine. Predpisovanje je omejeno na interniste onkologe.
158954	Tabrecta 200 mg filmsko obložene tablete, škatla s 120 tabletami v pretisnih omotih (PCTFE/PVC/alu) kapmatinib	Rp/Spec	razvrstitev novega zdravila	17101-128/2023-DI/1	1. Zdravilo Tabrecta se razvrsti na pozitivno listo (P100*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P100*	Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z genetsko spremembo, ki vodi v preskakovanje eksona 14 gena za faktor preoblikovanja mezenhimske celice v epiteljske (METex14 skipping), in sicer za bolnike, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z imunoterapijo in/ali kemoterapijo na osnovi platine. Predpisovanje je omejeno na interniste onkologe.
158908	BRUKINSA 80 mg trde kapsule, škatla s plastenko s 120 kapsulami zanubrutinib	Rp/Spec	razvrstitev novega zdravila - WM	17101-145/2023-DI/1	1. Zdravilo Brukina se razvrsti na pozitivno listo (P100*). 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P100*	<b>1.1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, ali za prvo zdravljenje bolnikov, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo in imunoterapijo.</b> 1.2. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo. 2. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana, komisije za limfome Onkološkega inštituta Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.
158908	BRUKINSA 80 mg trde kapsule, škatla s plastenko s 120 kapsulami zanubrutinib	Rp/Spec	razvrstitev nove terapevtske indikacije - KLL	17101-152/2023-DI/1	1. Zdravilo Brukina se dopolni omejitev predpisovanja. 2. Pogoj za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	P100*	<b>1.1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, ali za prvo zdravljenje bolnikov, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo in imunoterapijo.</b> <b>1.2. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo.</b> 2. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo UKC Ljubljana, komisije za limfome Onkološkega inštituta

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
159186	Enhertu 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 1 vialo <i>trastuzumab derukstekan</i>	H	razvrstitev nove terapevtske indikacije - 2L HER2+ m. rak želodca	17101-175/2023-DI/1	1. Zdravilo Enhertu se dopolni omejitev predpisovanja. 2. Pogoji za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	B*	Ljubljana ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor. 1.1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke, ki so pred tem že prejeli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. 1.2. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom dojke z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prejeli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku. <b>1.3. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prejeli shemo na podlagi trastuzumaba.</b> 2. Zdravilo se financira: Onkološkemu inštitutu Ljubljana, Oddelku za onkologijo UKC Maribor, Oddelku za hematologijo in onkologijo SB Celje, Odseku za hematologijo in onkologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Enoti za internistično onkologijo Kliniki Golnik.
159186	Enhertu 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 1 vialo <i>trastuzumab derukstekan</i>	H	razvrstitev nove terapevtske indikacije - 2L m. rak dojke z nizkim statusom HER2	17101-176/2023-DI/1	1. Zdravilo Enhertu se dopolni omejitev predpisovanja. 2. Pogoji za razvrstitev je izpolnitev farmakoekonomskega merila iz 9. člena Pravilnika (dogovor o financiranju).	B*	1.1. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke, ki so pred tem že prejeli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. <b>1.2. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom dojke z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prejeli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku.</b> 1.3. Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prejeli shemo na podlagi trastuzumaba. 2. Zdravilo se financira: Onkološkemu inštitutu Ljubljana, Oddelku za onkologijo UKC Maribor, Oddelku za hematologijo in onkologijo SB Celje, Odseku za

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
10464	MabThera 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z dvema vialama po 10 ml koncentrata <i>rituksimab</i>	H	Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za spremembo omejitve predpisovanja	17101-206/2023-DI/1	Pobuda se sprejme.	B*	<p>hematologijo in onkologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Enoti za internistično onkologijo Kliniki Golnik.</p> <p>1. Za zdravljenje:</p> <p>1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).</p> <p>1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.</p> <p>1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritidom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.</p> <p>1.4. Granulomatoze s poliangiitidom in mikroskopskim poliangiitidom.</p> <p><b>1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.</b></p> <p>1.6. Miastenije gravis, nevromielitis optika, kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.</p> <p>1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritidov v sklopu sistemskih bolezni.</p> <p>1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.</p> <p>1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.</p> <p>1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročenih s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
							<p>1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>2. Zdravilo se financira:</p> <p>2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana in <b>Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor.</b></p> <p>2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in Nevrološkemu oddelku SB Celje.</p> <p>2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd. za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.</p> <p>2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in</p>



PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
							<p>razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.</p>
10472	MabThera 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z eno vialo po 50 ml koncentrata <i>rituksimab</i>	H	Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za spremembo omejitve predpisovanja	17101-206/2023-DI/1	Pobuda se sprejme.	B*	<p>1. Za zdravljenje:</p> <p>1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).</p> <p>1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.</p> <p>1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.</p> <p>1.4. Granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom.</p> <p><b>1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.</b></p> <p>1.6. Miastenije gravis, nevroelitis optika, kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.</p> <p>1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritisov v sklopu sistemskih bolezni.</p> <p>1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.</p> <p>1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
							<p>1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročenih s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).</p> <p>1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>2. Zdravilo se financira:</p> <p>2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana in <b>Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor.</b></p> <p>2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in Nevrološkemu oddelku SB Celje.</p> <p>2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd. za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
							<p>2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.</p> <p>2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.</p>
148678	Rixathon 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 2 vialama po 10 ml <i>rituksimab</i>	H	Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za spremembo omejitve predpisovanja	17101-206/2023-DI/1	Pobuda se sprejme.	B*	<p>1. Za zdravljenje:</p> <p>1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).</p> <p>1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.</p> <p>1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.</p> <p>1.4. Granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom.</p> <p><b>1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.</b></p> <p>1.6. Miastenije gravis, nevromielitis optika, kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.</p> <p>1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritisov v sklopu sistemskih bolezni.</p> <p>1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
							<p>1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.</p> <p>1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročenih s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).</p> <p>1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>2. Zdravilo se financira:</p> <p>2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana in <b>Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor.</b></p> <p>2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in Nevrološkemu oddelku SB Celje.</p> <p>2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd.</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
							<p>za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.</p> <p>2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.</p>
148680	Rixathon 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 1 vialo po 50 ml <i>rituksimab</i>	H	Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za spremembo omejitve predpisovanja	17101-206/2023-DI/1	Pobuda se sprejme.	B*	<p>1. Za zdravljenje:</p> <p>1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).</p> <p>1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.</p> <p>1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.</p> <p>1.4. Granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom.</p> <p><b>1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.</b></p> <p>1.6. Miastenije gravis, nevromielitis optika, kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.</p> <p>1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritisov v sklopu sistemskih bolezni.</p> <p>1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
							<p>1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.</p> <p>1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.</p> <p>1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročenih s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).</p> <p>1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>2. Zdravilo se financira:</p> <p>2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana <b>in Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor.</b></p> <p>2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
							<p>Nevrološkemu oddelku SB Celje.</p> <p>2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd. za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.</p> <p>2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.</p>
159039	Ruxience 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 1 vialo z 10 ml koncentrata <i>rituksimab</i>	H	Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za spremembo omejitve predpisovanja	17101-206/2023-DI/1	Pobuda se sprejme.	B*	<p>1. Za zdravljenje:</p> <p>1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).</p> <p>1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.</p> <p>1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.</p> <p>1.4. Granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom.</p> <p><b>1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.</b></p> <p>1.6. Miastenije gravis, nevromielitis optika, kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.</p> <p>1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritisov v sklopu sistemskih bolezni.</p> <p>1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
							<p>in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.</p> <p>1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.</p> <p>1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročenih s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).</p> <p>1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>2. Zdravilo se financira:</p> <p>2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana in <b>Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC</b></p>



PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
							<p><b>Maribor.</b></p> <p>2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in Nevrološkemu oddelku SB Celje.</p> <p>2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd. za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.</p> <p>2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.</p>
159038	Ruxience 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 1 vialo s 50 ml koncentrata <i>rituksimab</i>	H	Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za spremembo omejitve predpisovanja	17101-206/2023-DI/1	Pobuda se sprejme.	B*	<p>1. Za zdravljenje:</p> <p>1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).</p> <p>1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.</p> <p>1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritism, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.</p> <p>1.4. Granulomatoze s poliangiitism in mikroskopskim poliangiitism.</p> <p><b>1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.</b></p> <p>1.6. Miastenije gravis, nevromielitis optika, kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.</p> <p>1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritisov v</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
							<p>sklopu sistemskih bolezni.</p> <p>1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.</p> <p>1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.</p> <p>1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročenih s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).</p> <p>1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>2. Zdravilo se financira:</p> <p>2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
							<p>revmatologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana in <b>Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor.</b></p> <p>2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in Nevrološkemu oddelku SB Celje.</p> <p>2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd. za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.</p> <p>2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.</p>
159999	Truxima 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 2 vialama po 10 ml koncentrata <i>rituksimab</i>	H	Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za spremembo omejitve predpisovanja	17101-206/2023-DI/1	Pobuda se sprejme.	B*	<p>1. Za zdravljenje:</p> <p>1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).</p> <p>1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.</p> <p>1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.</p> <p>1.4. Granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskim poliangiitisom.</p> <p><b>1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.</b></p> <p>1.6. Miastenije gravis, nevromielitis optika, kronične</p>

**PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO**

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
							<p>vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.</p> <p>1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritisov v sklopu sistemskih bolezni.</p> <p>1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.</p> <p>1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.</p> <p>1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročenih s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).</p> <p>1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>2. Zdravilo se financira:</p> <p>2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola,</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
							<p>Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana in <b>Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor.</b></p> <p>2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in Nevrološkemu oddelku SB Celje.</p> <p>2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd. za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.</p> <p>2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.</p>
148379	Truxima 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, škatla z 1 vialo s 50 ml koncentrata <i>rituksimab</i>	H	Pobuda Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor za spremembo omejitve predpisovanja	17101-206/2023-DI/1	Pobuda se sprejme.	B*	<p>1. Za zdravljenje:</p> <p>1.1. Ne-Hodgkinovega limfoma (NHL).</p> <p>1.2. Kronične limfocitne levkemije (KLL) v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki predhodno še niso bili zdravljeni oziroma se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali pa se je bolezen pri njih ponovila. Le na osnovi odločitve komisije KO za hematologijo ali Konzilija Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor.</p> <p>1.3. Revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki niso zadostno odgovorili na druga imunomodulirajoča zdravila vključno z enim ali več zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja, ali jih niso prenašali.</p> <p>1.4. Granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskim</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

Delovna šifra	Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime	Režim izdaje	Vrsta vloge	Številka vloge	Sklep komisije	Lista	Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja
							<p>poliangiitidom.</p> <p><b>1.5. Avtoimunih buloznih dermatoz.</b></p> <p>1.6. Miastenije gravis, nevroelitis optika, kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije in atipičnih oblik multiple skleroze.</p> <p>1.7. Primarnih in sekundarnih glomerulonefritisov v sklopu sistemskih bolezni.</p> <p>1.8. Intersticijske pljučne bolezni v sklopu sistemskih bolezni veziva, z imunoglobulinom Ig 4 povezane bolezni in hudih oblik sistemskih bolezni veziva, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Ljubljana ali konzilija Oddelka za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>1.9. Za zdravljenje intersticijske pljučne bolezni z granulomatozo ali drugih hudih zapletov primarne imunske pomanjkljivosti.</p> <p>1.10. Za zdravljenje bolnikov s kroničnim GVHD, ki imajo intersticijsko pljučno prizadetost v sklopu avtoimunskega dogajanja.</p> <p>1.11. Za zdravljenje avtoimunih encefalitisov (povzročenih s protitelesi proti površinskim nevronalnim antigenom in Rasmussen encefalitis).</p> <p>1.12. Za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa s težkim potekom, na osnovi mnenja konzilija KO za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>2. Zdravilo se financira:</p> <p>2.1. Pod točko 1.1. in 1.2. Onkološkemu inštitutu Ljubljana, KO za hematologijo UKC Ljubljana, Oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Oddelku za interno medicino SB Izola, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.2. Pod točko 1.3. KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Oddelku za revmatologijo UKC Maribor, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Oddelku za revmatologijo in hematologijo</p>

PRILOGA K ZAPISNIKU 7/2023 SEJE KOMISIJE ZA RAZVRŠČANJE NA LISTO

<u>Delovna šifra</u>	<u>Lastniško ime, Opis pakiranja, Nelastniško ime</u>	<u>Režim izdaje</u>	<u>Vrsta vloge</u>	<u>Številka vloge</u>	<u>Sklep komisije</u>	<u>Lista</u>	<u>Omejitev predpisovanja in/ali izdajanja</u>
							<p>SB Celje, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Novo Mesto, Oddelku za revmatologijo in hematologijo SB Murska Sobota, Oddelku za interno medicino SB Izola, Oddelku za interno medicino SB Slovenj Gradec, Internemu oddelku SB Trbovlje.</p> <p>2.3. Pod točko 1.4. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.4. Pod točko 1.5. Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana <b>in Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor.</b></p> <p>2.5. Pod točko 1.6. Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor in Nevrološkemu oddelku SB Celje.</p> <p>2.6. Pod točko 1.7. KO za nefrologijo in KO za revmatologijo UKC Ljubljana, Odd. za nefrologijo in Odd. za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.7. Pod točko 1.8. KO za revmatologijo UKC Ljubljana in Oddelku za revmatologijo UKC Maribor.</p> <p>2.8. Pod točko 1.9. Kliniki Golnik.</p> <p>2.9. Pod točko 1.10. KO za hematologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.10. Pod točko 1.11. KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo UKC Ljubljana.</p> <p>2.11. Pod točko 1.12. Oddelku za revmatologijo, UKC Maribor.</p> <p>3. Zdravilo se financira Pediatrični kliniki UKC Ljubljana na osnovi mnenja konzilija Pediatrične klinike.</p>