

## Rekomendacja nr 89/2017

z dnia 21 grudnia 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto  
(wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, Venclyxto  
(wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, Venclyxto  
(wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, Venclyxto  
(wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, Venclyxto  
(wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, Venclyxto  
(wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, Venclyxto  
(wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg w ramach programu  
lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej  
wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg,
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg,
- Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg,
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg,
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg,
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg,
- Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za niezasadne.

W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca nie przedstawił żadnej pełnotekstowej publikacji odnoszącej się do jedyne go prospektywnego badania odnoszącego się do skuteczności wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Badanie jeszcze nie

zostało ukończone, a przewidywana data opublikowania końcowych danych to grudzień 2018 r.

Skuteczność dla komparatora wyznaczono na podstawie danych dla pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi – ang. *B-cell receptor inhibitors*) BCRi, którzy uczestniczyli w programie wczesnej dostępności dla ibrutynibu w Polsce. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona jedynie na 2 z 8 punktów w skali NICE.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca zestawiał wyniki powyżej przedstawionych jednoramiennych badań wskazując na wyższość wnioskowanej technologii nad najlepszą terapią podtrzymującą. Jednakże należy mieć na uwadze znaczące różnice występujące pomiędzy nimi. Populacja z badania M14-032 oraz polska populacja post-BCRi różniły się średnim wiekiem i odsetkiem mężczyzn w grupach. W polskiej populacji post-BCRi oznaczano jedynie delecję w obszarze 17p, tj. nie oceniano ekspresji mutacji TP53.

Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą, nawet po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka nie jest kosztowo efektywna. Dodatkowo należy wskazać, że przedstawiony model cechowały ograniczenia wynikające zarówno z samej budowy jak i niepewności wyników analizy klinicznej na której został oparty. W badaniu M14-032 użyteczność pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą oceniono na 1,000, częściową odpowiedź na 0,893, a nieuzyskujących odpowiedzi na 0,823. Oznacza to, że pacjenci uzyskujący odpowiedź całkowitą po rozpoczęciu terapii wenetoklaksem znajdą się w najlepszym wyobraźalnym stanie zdrowia. Podobnie pacjenci z odpowiedzią częściową, a nawet pacjenci nieuzyskujący odpowiedzi, wykazują bardzo wysokie użyteczności, sięgające 80 lub 90% stanu idealnego. Powyższe wyniki wydają się mało prawdopodobne z uwagi na wiek i ocenianą linię leczenia

Analiza wpływu na budżet nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wskazała na znaczne wydatki po stronie płatnika publicznego biorąc pod uwagę rozmiar populacji, którą obejmowałby wnioskowany program.

W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przekazał najświeższą publikację z 12 grudnia 2017 r. odnoszącą się do badania M14-032 – Jones 2017. Jest to pierwsza pełnotekstowa publikacja odnosząca się do skuteczności omawianej technologii. Zgodnie z jej wynikami mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących wenetoklaks wynosi 24,7 miesięcy. Wskaźnik rocznego przeżycia całkowitego wynosił 91%, a roczne przeżycie wolne od progresji odnotowano u 75% pacjentów. Odpowiedź na leczeniu odnotowano u 70% pacjentów z czego: u 9% odpowiedź całkowitą, u 5% guzkową odpowiedź na leczenie, u 56% odpowiedź częściową.

Przedstawione analizy wskazują na brak opłacalności kosztowej, znaczne obciążanie budżetu, a wyniki analizy kliniczne charakteryzują znaczne ograniczenia. Jednakże mając na uwadze fakt, że we wnioskowanym wskazaniu brak jest refundowanego, aktywnego leczenia oraz dostępna pełnotekstowa publikacja wskazuje na skuteczność wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka w obszarach w których zidentyfikowano ograniczenia, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto w ramach programu „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego o proponowanej cenie zbytu netto:

- Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013732 – [redacted];
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688 – [redacted];
- Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013725 – [redacted];
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718 – [redacted];
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695 – [redacted];
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701 – [redacted];
- Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916 – [redacted];

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL – ang. *chronic lymphocytic leukemia*) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – >60 rż. wynosi ~20/100 tys.

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u <30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Gen TP53, zlokalizowany jest na chromosomie 17 (17p13.1), odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie rozrostu nowotworowego zarówno guzów łitych jak i białaczek. Zaburzenia genu TP53 identyfikowane są, jako: delecje różnych obszarów 17p widoczne w kariotypie lub tylko przy użyciu techniki FISH, mutacje wykrywane technikami molekularnymi oraz zmiany ekspresji genu oceniane przy pomocy cytometrii przepływowej lub immunocytochemii. Delecje obejmujące gen TP53, mutacje i zaburzenia ekspresji tego genu są obserwowane we wszystkich rodzajach białaczek i zespołach mielodysplastycznych. Różne zmiany w genie TP53 pojawiają się w chwili rozpoznania CLL u 5–15% pacjentów, zwłaszcza tych z kariotypem złożonym; podczas progresji choroby częstość pojawiania się zmian znacznie wzrasta. Znacznie krótszy czas przeżycia i gorsze rokowanie obserwuje się w całej grupie chorych ze wszystkimi znanymi anomaliasi genu TP53. Obecność mutacji TP53 uważa się obecnie za jeden z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników u chorych z CLL.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji inhibitorów receptora limfocytów B (BCRi – ang. *B-cell receptor inhibitors*) zaleca się zastosowanie innego leku z tej grupy lub

wenetoklaksu. Jednakże na dzień składania wniosku żaden z preparatów BCRi nie był finansowany ze środków publicznych, tym niemniej część pacjentów otrzymała możliwość stosowania ibrutynibu w ramach programu wczesnej dostępności do ibrutynibu finansowanego przez firmę Janssen Cillag. Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne ograniczone są zatem do chemioterapii i chemioimmunoterapii, przy czym preparaty te nie mogą być traktowane jako rutynowe postępowanie po BCRi, gdyż zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) zarówno ibrutynib, jak i idelalizyb (IDE) mogą być zastosowane wyłącznie u pacjentów, u których nie można podać chemioimmunoterapii.

Według wytycznych praktyki klinicznej allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) stanowi obecnie jedyną szansę na całkowite wyleczenie, tym niemniej metoda ta jest stosunkowo rzadko wykorzystywana z uwagi na wiek pacjentów, konieczność posiadania dawcy oraz ewentualne powikłania post-proceduralne (wąska grupa pacjentów). Ponadto zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej allo-HSCT wykonuje się u pacjentów w stanie remisji.

Tym samym u pacjentów leczonych uprzednio BCRi w warunkach polskich jedyną dostępną (refundowaną) opcją jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC – ang. best supportive care). Potwierdzają to dane dotyczące praktyki klinicznej w Polsce, zgodnie z którymi u większości pacjentów przerywających terapię BCRi (zarówno z jak i bez del17p) nie zastosowano żadnego leczenia przeciwnowotworowego, pojedynczym pacjentom podawano wprawdzie chemioterapię, przy czym u każdego zastosowano inny schemat terapii, zatem nie można wskazać żadnego standardu postępowania poza BSC rozumianą jako brak leczenia cytotoksycznego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Wenetoklaks jest selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiążano z opornością na standardową chemioterapię.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Venclyxto jest wskazany w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:

- z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,
- bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Proponowany program lekowy obejmuje wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu stosowania ibrutynibu, pomijając pacjentów po niepowodzeniu stosowania idelalizybu. Wobec pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, program wymaga niepowodzenia zarówno leczenia immunochemioterapią, jak i ibrutynibem.

Wskazanie rejestracyjne jest szersze niż wnioskowany program. Rejestracja obejmuje także pacjentów, u których stosowanie ibrutynibu lub idelalizybu jest nieodpowiednie.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono następujące publikacje:

- M14-032 – badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z CLL po niepowodzeniu leczeniem BCRi. Badanie zostało opisane w 13 pozycjach bibliograficznych (Jones 2016a, Jones 2016b, Jones 2016c, Jones 2015, Coutre 2016, Davids 2016b, Davids 2016d, Davids 2016e, Seymour 2014c, Seymour 2014b, Raport oceny produktu leczniczego - EMA, ChPL Venclyxto, NCT02141282 - dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov). Badanie jeszcze nie zostało ukończone, a przewidywana data opublikowania końcowych danych to grudzień 2018r. Włączono do niego:
  - post-IBR – 43 pacjentów;
  - post-IDE – 21 pacjentów;

Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 6 z 8 punktów w skali NICE (utrata punktów nastąpiła na skutek: braku informacji odnośnie konsekwentnego doboru pacjentów do badania, braku definicji punktów końcowych).

- Mato 2017 – badanie opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu u pacjentów po terapii BCRi. Włączono 26 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 5 z 8 punktów w skali NICE (utrata punktów nastąpiła na skutek: braku jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, braku perspektywnego charakteru badania, braku informacji odnośnie konsekwentnego doboru pacjentów do badania);
- dane dla pacjentów po niepowodzeniu terapii BCRi, którzy uczestniczyli w programie wczesnej dostępności dla ibrutynibu (*Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060) Named Patient Program*) w Polsce. Dane dotyczące przyczyn przerwania leczenia IBR dostępne były dla [REDAKTOWANE] z PBL (54%) a przyczyną przerwania terapii była: progresja (40%) oraz zdarzenia niepożądane (60%). Mediana okresu leczenia ibrutynibem wynosiła 3,5 mies. Mediana wieku pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia IBR wynosiła 63,5 roku, mężczyźni stanowili 55% badanej grupy. Obecność del17p stwierdzono u 31% pacjentów. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 2 z 8 punktów w skali NICE (punkty przyznano za jasno sformułowane kryteria włączenia i wyłączenia do badania oraz za prawidłowe przedstawienie najważniejszych wyników badania).

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa włączono:

- M13-982 – badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL z obecnością del17p. Włączono 38 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 7 z 8 punktów w skali NICE (utrata punktu nastąpiła z powodu braku informacji odnośnie do konsekwentnego doboru pacjentów do badania).

### Skuteczność

W najnowszej, na dzień składania wniosku, analizie pośredniej badania M14-032 (data odcięcia danych - 10 czerwiec 2016) w populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w grupie post-IBR wynosiła 13 miesięcy (zakres 0,1-18 miesięcy) oraz 9 miesięcy (zakres 1,3-16 miesięcy) w grupie post-IDE. Według wyników ocenianych przez niezależną komisję, szacowane 6-miesięczne przeżycie całkowite pacjentów z grupy, u której wcześniej stosowano ibrutynib wynosiło 90% oraz 95% dla grupy, gdzie wcześniej stosowano idelalazyb. Szacowane 12-miesięczne przeżycie całkowite dla populacji łącznej post-BCRi wynosiło 90%.

W obu analizach badania M14-032, zarówno w grupie gdzie stosowano wcześniej ibrutynib jak i w grupie gdzie wcześniej stosowano idelalizyb, nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Mediana okresu leczenia dla obu grup wynosiła 11,7 miesięcy. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%.

Zgodnie z wynikami badania, według oceny niezależnej komisji uzyskano następujące wyniki:

- W ramach odpowiedzi na leczeniu:
  - w populacji post – IBR:
    - ORR uzyskało 70% pacjentów;
    - CR uzyskało 2% pacjentów;
    - PR uzyskało 67% pacjentów;
    - w populacji z PBL z/bez del17p odpowiedź uzyskało – 71%;
    - w populacji z PBL Mtp53 odpowiedź uzyskało – 68%
  - w populacji post – IDE:
    - ORR uzyskało 62% pacjentów;
    - CR uzyskało 0% pacjentów;
    - PR uzyskało 62% pacjentów;
    - w populacji z PBL z/bez del17p odpowiedź uzyskało – 50%;
    - w populacji z PBL Mtp53 odpowiedź uzyskało – 63%
  - w populacji post-BCRi:
    - ORR uzyskało 67% pacjentów;
    - CR uzyskało 2% pacjentów;
    - PR uzyskało 66% pacjentów;
    - w populacji z PBL z/bez del17p odpowiedź uzyskało – 70%;
    - w populacji z PBL Mtp53 odpowiedź uzyskało – 66%;
- czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (miesiące):
  - w populacji post – IBR – 1,6 (95% CI: 1,0; 5,5);
  - w populacji post IDE – 1,6 (95% CI: 1,6; 2,2);
- odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie:
  - w populacji post IBR – 92,2 (95% CI: 71,8; 98,0);
  - w populacji post IDE – 100 (95% CI: brak danych);
- odsetek pacjentów z negatywną MRD dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (z datą odcięcia – czerwiec 2016) wynosił 33%.

#### Zestawienie wyników BSC vs VEN

W badaniu M14-032 dotyczącym skuteczności VEN w populacji chorych z PBL leczonych wcześniej BCRi nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, natomiast mediana przeżycia całkowitego oszacowana dla polskich pacjentów przerywających terapię IBR wynosiła      dni. W obu analizach badane interwencje stanowiły II lub kolejną linię leczenia. W grupie post-IBR badania M14-032 analizie podlegało 64 pacjentów, natomiast w drugim badaniu analiza objęła      osób. Porównanie w zakresie

innych ocenianych w analizie punktów końcowych nie jest możliwe z uwagi na brak danych dla polskiej populacji post-BCRi.

#### *Skuteczność praktyczna*

Informacje na temat skuteczności praktycznej zaczerpnięto z retrospektywnego badania Mato 2017. Informację na temat odsetka pacjentów z PBL przerywających terapię BCRi, przyczyn przerwania terapii, wyników w grupie przerywającej leczenie oraz określenie algorytmu postępowania z wykorzystaniem leków z grupy BCRi i wenetoklaksu uzyskano na podstawie danych z 9 amerykańskich ośrodków akademickich oraz rejestru Connect CLL Registry. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy stosowanie VEN w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Odpowiedź całkowitą raportowano u 32% pacjentów, a odpowiedź częściową u 42% chorych. Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. W badaniu Mato 2017 raportowano wynik w grupie post-IBR, nie raportowano natomiast wyników z grupy wcześniej leczonej idelalizybem. Odsetek odpowiedzi ogólnych w grupie post-IBR był nieznacznie wyższy (79%) w porównaniu do pozostałych BCRi, a mediana przeżycia całkowitego, podobnie jak w przypadku całej populacji badania stosującej VEN, nie została osiągnięta.

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa wenetoklaksu w populacji post-BCRi raportowano w badaniu M14-032 oraz w ramach dodatkowej zintegrowanej analizy bezpieczeństwa, w której uwzględniono wyniki wszystkich zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań dla wenetoklaksu.

W badaniu M14-032, w którym mediana czasu trwania leczenia dla grupy pacjentów po wcześniejszej terapii ibrutynibem wynosiła 13 mies., a dla grupy pacjentów po wcześniejszej terapii idelalizybem wynosiła 9 mies., wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE – ang. *adverse events*). Odnotowano 6 zgonów, spośród których dwa były następstwem zdarzeń niepożądanych. Zaprzeszczenie leczenia z powodu AE odnotowano u 2 pacjentów.

Najczęściej raportowanymi AE ( $\geq 25\%$ ) były: biegunka, nudności, neutropenia, anemia, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz trombocytopenia. Z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ( $\geq 15\%$ ) były neutropenia, anemia, trombocytopenia. Ponadto w badaniu M14-032 odnotowano po 2 przypadki TLS, spośród których jeden miał charakter laboratoryjny a drugi kliniczny.

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono także wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa, która została przygotowana na podstawie raportu EMA, zawierającego dane z populacji post-BCRi pochodzące z dwóch badań oceniających VEN (M14-032 - Roberts 2016, Jones 2016 oraz M13-982 - Stilgenbauer 2016) obejmujących łącznie 94 pacjentów leczonych przez okres 7,8 mies. (mediana) (data analizy pośredniej 10 lutego 2016).

Prezentowane dane wskazują, że co najmniej jednego AE doświadczały wszyscy pacjenci. Zdarzenia w stopniu 3./4. raportowano u 71% pacjentów, a SAE u 49% pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE ( $\geq 25\%$ ) były: anemia, neutropenia, biegunka, nudności, zmęczenie, z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ( $\geq 15\%$ ) były neutropenia, anemia, trombocytopenia i zmniejszenie liczby neutrofilii.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Venclxyto działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających wenetoklaks zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); Bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących produkt Venclxyto były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności,

niedokrwistość, zakażenie górnych dróg oddechowych, uczucie zmęczenia, hiperfosfatemia, wymioty i zaparcia.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) były zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna i TLS.

#### Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników stanowi fakt iż zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL (brak publikacji pełnotekstowej). W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.

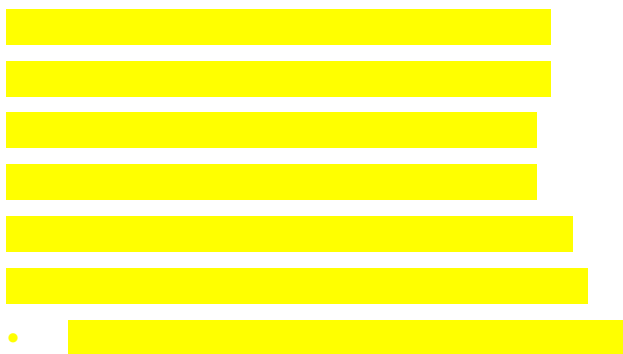
Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. W analizie klinicznej wnioskodawcy oba włączone badania były próbami jednoramiennymi bez porównania do komparatorów. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod takich jak np. proste zestawienie badań. Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił właśnie proste zestawienie wyników, mimo iż nazwał je porównaniem pośrednim. Populacja z badania M14-032 oraz polska populacja post-BCRi (BSC) różniły się średnim wiekiem i odsetkiem mężczyzn w grupach. W polskiej populacji post-BCRi oznaczano jedynie delecję w obszarze 17p, tj. nie oceniano ekspresji mutacji TP53. Ponadto nie oceniano sprawności wg skali ECOG. Wieloośrodkowe badanie M14-032 zostało ocenione na 6/8 w skali NICE oraz jako typ II D wg wytycznych AOTMiT – czyli jednoramienne badanie eksperymentalne. Natomiast dane od pacjentów post-BCR, zostały ocenione jedynie na 2/8 w skali NICE oraz jako typ IVC wg wytycznych AOTMiT – inne badanie opisowe grupy pacjentów;
- badanie kliniczne M14-032 jest prowadzone w USA, natomiast zestawione z nimi wyniki pacjentów post BCRi odnoszą się tylko do polskiej populacji. BSC w warunkach polskich może różnić się od BSC w krajach bardziej rozwiniętych, przez co porównanie do wyników badania M14-032 może dawać niezgodną z rzeczywistością większą korzyść na rzecz wnioskowanej technologii.
- W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dane z analiz wstępnych (ang. *interim analysis*) M14-032 raportowane w abstraktach konferencyjnych. Często wyniki te były przedstawione w niezrozumiały sposób – analizy pośrednie zostały nazwane w ten sam sposób, mimo że dotyczyły różnych dat odcięcia danych;
- wnioskodawca przedstawił jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delecji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono powodów, dla których nie złączono wyników dla tej subpopulacji;

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*) wnioskodawca zobowiązuje się do





### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę ekonomiczną stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu z BSC, które należy rozumieć jako brak aktywnego leczenia, przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów, w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak odpłatności po stronie pacjenta perspektywa płatnika publicznego była tożsama z perspektywą wspólną.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków i ich podania,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania terapii, progresji choroby i opieki terminalnej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztu (ICUR) wynosi:

- u pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53
  - bez uwzględnienia RSS – 207 779 PLN/QALY;
  - z uwzględnieniem RSS – [redacted] PLN/QALY.

- u pacjentów po niepowodzeniu leczenia BCRI (ibrutynib lub idelalizyb):
  - bez uwzględnienia RSS – 216 438 PLN/QALY;
  - z uwzględnieniem RSS – ████████ PLN/QALY.

Biorąc pod uwagę aktualną wysokość proggu opłacalności, w żadnym z wariantów obliczeń wnioskowana technologia nie jest kosztowo użyteczna.

Na podstawie powyższych wartości ICUR, oszacowana cena progowa wynosi:

- po niepowodzeniu leczenia BCRI:
  - 10 tab. à 10 mg – 137,33 PLN;
  - 14 tab. à 10 mg – 192,27 PLN;
  - 5 tab. à 50 mg – 343,33 PLN;
  - 7 tab. à 50 mg – 480,66 PLN;
  - 7 tab. à 100 mg – 961,33 PLN;
  - 14 tab. à 100 mg – 1 922,65 PLN;
  - 112 tab. à 100 mg – 15 381,20 PLN;
- po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53:
  - 10 tab. à 10 mg – 142,76 PLN;
  - 14 tab. à 10 mg – 199,86 PLN;
  - 5 tab. à 50 mg – 356,90 PLN;
  - 7 tab. à 50 mg – 499,65 PLN;
  - 7 tab. à 100 mg – 999,31 PLN;
  - 14 tab. à 100 mg – 1 998,62 PLN;
  - 112 tab. à 100 mg – 15 988,95 PLN.

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę deterministyczną obejmującą 15 scenariuszy i analizę probabilistyczną. Brak wykresów tornado utrudnia wnioskowanie. Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla zaktualizowanych analiz, tj. dla subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53.

Największa zmiana na korzyść VEN wiązała się ze zmianą rozkładu opisującego przeżycie całkowite w ramieniu VEN. Największa zmiana na niekorzyść VEN wiązała się z wykorzystaniem alternatywnych wartości użyteczności oraz modelowania PFS w ramieniu VEN na podstawie badania Mato 2017.

Analiza probabilistyczna wskazuje na ok. 11% prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej z RSS i ok. 4% prawdopodobieństwo bez RSS.

#### *Ograniczenia analizy*

Ze względu na fakt, iż podstawą analizy ekonomicznej jest analiza kliniczna, wszystkie ograniczenia odnoszące się do efektywności klinicznej mają również zastosowanie do oceny opłacalności. Dlatego też z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, przedstawiony wyżej ICUR należy traktować wyłącznie orientacyjnie i z dużą dozą ostrożności.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt iż użyteczności wykorzystane przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej wydają się zbyt wysokie. W badaniu M14-032 użyteczność pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą oceniono na 1,000, częściową odpowiedź

na 0,893, a nieuzyskujących odpowiedzi na 0,823. Jest zupełnie nieprawdopodobne, że pacjenci w podeszłym wieku po niepowodzeniu ibrutynibu, niemal natychmiast do rozpoczęciu stosowania VEL osiągają tak wysokie wartości użyteczności, w szczególności znajdują się w najlepszym wyobraźnym stanie zdrowia. Średnia ważona liczbą pacjentów użyteczność w badaniu M14-032 wyniosła 0,859.

**Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem. Dlatego też zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

Jednakże we wnioskowanym wskazaniu brak jest aktywnego leczenia, a pacjenci z obydwu ramion modelu mieli zapewnioną opiekę paliatywną. Dlatego też nie jest możliwe wskazanie ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

W przypadku zrównania wartości CUR, cena VEN wynosi:

- po niepowodzeniu leczenia BCRi:
  - 10 tab. à 10 mg – 7,50 PLN;
  - 14 tab. à 10 mg – 10,50 PLN;
  - 5 tab. à 50 mg – 18,74 PLN;
  - 7 tab. à 50 mg – 26,24 PLN;
  - 7 tab. à 100 mg – 52,48 PLN;
  - 14 tab. à 100 mg – 104,96 PLN;
  - 112 tab. à 100 mg – 839,70 PLN;
- po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53:
  - 10 tab. à 10 mg – 7,40 PLN;
  - 14 tab. à 10 mg – 10,36 PLN;
  - 5 tab. à 50 mg – 18,49 PLN;
  - 7 tab. à 50 mg – 25,89 PLN;
  - 7 tab. à 100 mg – 51,78 PLN;
  - 14 tab. à 100 mg – 103,55 PLN;
  - 112 tab. à 100 mg – 828,42 PLN.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca oszczoł, że liczba pacjentów włączana do programu będzie wynosić:

- 91 osób w 1 roku;
- 68 osób w 2 roku;
- 66 osób w 3 roku.

Większa liczba pacjentów włączona w 1 roku roku analiza wynika z faktu iż przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy zakończyli udział w programie wczesnej dostępności (z/bez del17p lub mutacją mTP53), kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego otrzymają leczenie VEN.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, ponoszonych przez płatnika w okresie stosowania uwzględnionych interwencji:

- koszty wenetoklaksu,
- koszty podania leku,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty po progresji choroby i koszty opieki terminalnej.

Wprowadzenie finansowania VEN w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
  - 14,32 mln PLN w 1. roku;
  - 32,95 mln PLN w 2. roku;
  - 38,42 mln PLN w 3. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:
  - [redacted] mln PLN w 1. roku;
  - [redacted] mln PLN w 2. roku;
  - [redacted] mln PLN w 3. roku.

### Ograniczenia analizy

Niepewność przedstawionych wyników związana jest z następującymi ograniczeniami:

- nie jest dokładnie znany rozmiar populacji docelowej, w szczególności w grupie pacjentów uczestniczących w programie wczesnej dostępności do ibrutynibu, m.in. ze względu na uruchomienie programu lekowego, obejmującego część pacjentów leczonych ibrutynibem. Dodatkowo, przyjęty w analizie podstawowej odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL, leczonych w  $\geq$ II linii (41%, dane na podstawie czeskiego raportu), wydaje się niższy, niż wskazują na to inne dane literaturowe;
- w analizie przyjęto założenie, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia wenetoklaksem będą równomiernie w kolejnych cyklach włączani do programu lekowego (tj. w danym roku co 28 dni leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim cyklu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku). W ramach analizy wrażliwości natomiast, wnioskodawca przetestował alternatywne założenie, że pacjenci będą rozpoczynać leczenie na początku każdego roku horyzontu czasowego analizy, co wykazało wzrost wydatków w I roku refundacji o ok. 80% (12% w II oraz 1% w III roku refundacji). Wydaje się, że po uruchomieniu przedmiotowego programu lekowego, zdiagnozowani chorzy kwalifikujący się do tego leczenia będą włączani szybciej, niż założono w ramach analizy podstawowej. Z drugiej strony jednak, należy mieć na uwadze, że jednoczesne rozpoczynanie leczenia przez wszystkich chorych w pierwszym cyklu każdego roku refundacji, jest założeniem dość nierealistycznym ze względu na uwarunkowania organizacyjne i techniczne.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Przedstawiona analiza ekonomiczna wykazała, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej. Dlatego też zasadnym wydaje się pogłębienie instrumentu w celu zapewnienia opłacalności wnioskowanej terapii.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRI, wydaje się niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość dalszego leczenia.

Należy zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delekcji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskanym w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.

Dodatkowo, należy zauważyć, że odnalezione rekomendacje refundacyjne odnoszą się do wskazań rejestracyjnych leku Venclyxto, m.in. do niepowodzenia leczenia BCRI ogółem, bez wskazywania wyłącznie na ibrutynib, a więc w szerszym zakresie, niż jest to określone w proponowanym programie lekowym.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawił rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w danej grupie o co najmniej 25%. Dotyczyłyby to następujących grup:

- 1057.0 Cetuximab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1082.0 Trastuzumabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1035.0 Rituximabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1102.0 Omalizumabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1076.0 Sildenafilum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1019.0 Fulvestrant (część C wykazu leków refundowanych),
- 1053.0 Anagrelidum (część C wykazu leków refundowanych).

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych:

- European Society For Medical Oncology (ESMO) z 2015 roku (ESMO 2015);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2017 roku (NCCN 2018);
- Alberta Health Services (AHS) z 2017 roku (AHS 2017);
- Polskie Towarzystwo Hepatologów i Transfuzjologów (PTHiT 2015);
- Brytyjski Komitet Standardów Hematologii (BSCH 2012);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017.

Większość z nich (5 z 6) wskazuje, że w leczeniu CLL u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii bez względu na obecność delekcji 17p lub mutacji TP53, należy stosować produkty lecznicze zawierające wenetoklaks. W rekomendacji Brytyjskiego Komitetu Standardów Hematologii z 2012 nie wymieniono wenetoklaksu, gdyż jest to nowy produkt leczniczy, który podczas wydawania rekomendacji z 2012 nie był jeszcze dopuszczony do obrotu.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- 3 pozytywne:
  - NICE 2017 – agencja uznała za zasadne finansowanie wenetoklaksu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B oraz u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B było nieodpowiednie lub nie powiodło się, pod warunkiem spełnienia warunków określonych w Cancer Drugs Fund Managed Access Agreement (lek dostępny w

ramach Cancer Drugs Fund – Managed Access Agreement, zamiast w ramach Patient Access Scheme ze względu na wysoki koszt terapii);

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017 – agencja pozytywnie zarekomendowała stosowanie wenetoklaksu w pełnym zakresie wskazania rejestracyjnego tego leku, przy założeniu poprawy efektywności kosztowej preparatu w ramach Patient Access Scheme;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017 – agencja zarekomendowała finansowanie wenetoklaksu w monoterapii u pacjentów z oporną/nawrotową PBL, u których doszło do niepowodzenia leczenia BCRI. Swoje stanowisko komisja uzasadniła wynikami analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej względem idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem (PBAC na podstawie ograniczonych dowodów naukowych wnioskuje o porównywalnej skuteczności wenetoklaksu i idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem we wspomnianej populacji, w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów).

Uwaga dodatkowa: przedłożony wniosek obejmował także II linię leczenia (u pacjentów z PBL uprzednio leczonych, ale bez wcześniejszego leczenia ibrutynibem lub idelalizybem), jednak agencja nie zarekomendowała finansowania wenetoklaksu u tych pacjentów, ze względu na niewystarczające dowody naukowe, wskazujące by preparat ten mógł zastąpić w tym miejscu ibrutynib.

- 1 pozytywna dla części wskazań:
  - Haute Autorité de Santé (HAS) 2017:
    - Rekomendacja pozytywna: komisja zarekomendowała finansowanie wenetoklaksu u pacjentów z progresją choroby po leczeniu BCRI oraz u pacjentów bez obecności del17p i/lub mTP53 i progresją choroby zarówno po chemioterapii, jak i leczeniu BCRI. Proponowany poziom refundacji wynosi 100%. SMR (rzeczywista korzyść kliniczna) na poziomie: ważny (important); ASMR (poprawa korzyści rzeczywistej/innowacyjność) na poziomie niewystarczającym (IAB V).
    - Rekomendacja negatywna: komisja uznała za niezasadne finansowanie leczenia wenetoklaksem u pacjentów z PBL i del17p i/lub mTP53, dla których leczenie inhibitorem BCRI jest nieodpowiednie (HAS wskazuje na możliwe leczenie u tych pacjentów skojarzeniem idelalizybu z rytuksymabem, oraz wskazuje na niezasadność stosowania wenetoklaksu u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których leczenie BCRI byłoby nieodpowiednie). SMR – na poziomie: niewystarczający (insufficient).
- 1 negatywna
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017 – Agencja nie rekomenduje finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych w populacji z PBL z del17p i po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, a swoje stanowisko uzasadnia brakiem możliwości oceny korzyści klinicznych płynących z zastosowania wenetoklaksu względem komparatorów. Niepewność odnośnie wyników dotyczących bezpieczeństwa nie pozwala jednocześnie sformułować wniosku odnośnie efektywności kosztowej leku, ponadto potencjalny wpływ na budżet ocenianej technologii wydaje się być niedoszacowany i ostatecznie może okazać się znaczny.

Według zaktualizowanych informacji przedstawionych przez wnioskodawcę w listopadzie 2017 r., lek Venclyxto jest refundowany w następujących krajach: Niemcy, Francja, Wielka Brytania, Włochy,

Dania, Holandia, Norwegia, Austria, Grecja, Belgia, Węgry, Czechy, Słowacja - nie dołączono jednak informacji o poziomie oraz warunkach/ograniczeniach refundacji, a także o instrumentach dzielenia ryzyka. Jest finansowana w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Węgry, Słowacja, Grecja.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.09.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLA.4604.743.2017.2.PP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 156/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013688 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 157/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013695 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013701 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 159/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013718 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013725 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013732 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013916 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 156/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013688 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 157/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013695 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013701 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 159/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013718 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013725 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”



6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013732 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”
7. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013916 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”
8. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.1.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)