



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, kod EAN: 8054083013718, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. W badaniach przedklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.*

*Lek zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:*

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

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniano w badaniu II fazy M14-032 u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem Inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi: ibrutinib, idelasilib ) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutynibu. Rada zwraca uwagę, że 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. Ponadto w trakcie analizy opublikowanych dotychczas danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów co znacząco obniża wiarygodność tych doniesień. W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Najnowsza publikacja (Jones 2017) dokumentuje, że okres obserwacji chorych włączonych do badania jest nadal bardzo krótki (mediana 12-19 miesięcy dla różnych podgrup).

Zgodnie z wynikami tych badań stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W pracach na których oparto analizę wnioskodawcy i analizę weryfikacyjną w okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, w badaniu Jones 2017 mediana wyniosła 24.7 miesiąca.

Istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stanowi to, że w przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delekcji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delekcji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów.

Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4 były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania wenetoklaksu i terapii wspomagającej znajduje się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, obliczenia obarczone są znaczną niepewnością i obliczony ICUR należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Proponowany program lekowy ma objąć populację chorych zbliżoną do opisanej we wskazaniach rejestracyjnych. W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się przy tym niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość

*dalszego leczenia. Należy też 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 delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.*

#### Główne argumenty decyzji

*Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.