



## Rekomendacja nr 56/2019

z dnia 16 lipca 2019 r.

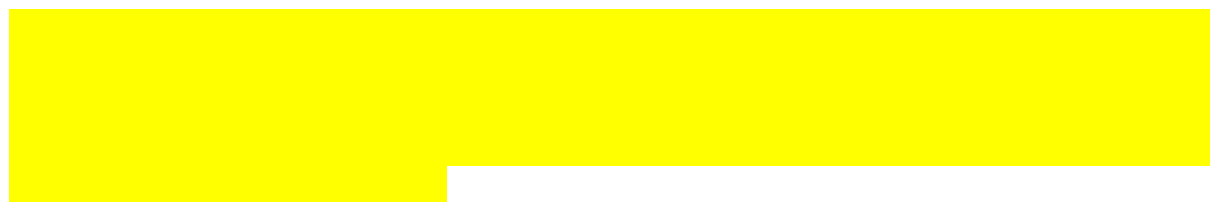
### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

Za komparator dla wnioskowanej technologii należy uznać monoterapię ibrutynibem. Brak jest jednak badań bezpośrednio porównujących te stosowanie terapii skojarzonej wenetoklaks (VEN) + rytuksymab (RTX) z monoterapią ibrutynibem (IBR). Natomiast dostępne badania zdaniem wnioskodawcy nie pozwalały na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. Dlatego też przedstawił



Interpretując powyższe wyniki należy mieć na względzie, iż zgodnie z dokumentem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 wyniki porównania wskazującego na wyższość VEN+RTX nad IBR zostały zakwestionowane przez recenzentów. Wskazywali oni, że w przedstawionym modelu skuteczność IBR została niedoszacowana. Przeprowadzili więc własne porównanie pośrednie w oparciu o badanie Hillmen 2015 i MURANO. Zgodnie z jego wynikami nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami zarówno w zakresie przeżycia całkowitego jak też przeżycia wolnego od progresji. Jednakże komitet wskazał, że ich porównanie również jest obarczone niepewnością. Uznał więc, że zarówno ich porównanie jak i wnioskodawcy nie jest idealne, ale ze względu na fakt, że nie było innych rozwiązań wzięto je pod uwagę przy podejmowaniu decyzji.

W odniesieniu do oceny ekonomicznej wskazano, że bazując na modelu przedstawionym przez wnioskodawcę VEN+RTX był interwencją tańszą i skuteczniejszą w porównaniu z IBR. Natomiast analiza przeprowadzona przez recenzentów wskazała, że VEN+RTX był tańszy i mniej skuteczny niż IBR. Jednakże komitet wskazał, że ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te technologie oraz ograniczenia związane z przeprowadzonymi porównaniami nie jest możliwe określenie, które wyniki są bardziej wiarygodne. Wskazali również, że niezależnie od przyjętego sposobu wyliczenia wartości ICER, jego wynik był na akceptowalnym poziomie.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej interwencji. Obydwie pozytywnie odnosiły się do finansowania leku Venclyxto w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Odnalezione rekomendacje nie wyszczególniają przypadku gdy występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916 –
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701 –
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695 –
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718 –
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688 –

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach nowej grupy limitowej.

### **Problem zdrowotny**

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) 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). Gen TP53, zlokalizowany jest na chromosomie 17 (17p13.1), odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie rozrostu nowotworowego zarówno guzów litych jak i białaczek. 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. Obecność mutacji TP53 uważa się obecnie za jeden z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników u chorych z CLL.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są metyloprednizolon, ibrutynib (pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53), rytuksymab, wenetoklaks (pacjenci po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem, z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53), bendamustyna, cyklofosfamid i fludarabina. Zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej oraz wymieniony w opinii eksperta klinicznego idelalizyb nie jest aktualnie refundowany w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z del17p i/lub mutacją w genie TP53. Za technologię alternatywną wnioskodawca uznał terapię ibrutynibem. Wybór ten należy uznać za zasadny i potwierdzony wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Wenetoklaks jest selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki.

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Natomiast w monoterapii wnioskowany lek jest wskazany w leczeniu PBL:

- 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, lub
- u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Wnioskowanie wskazuje na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1) u pacjentów z delecją 17p / mutacją w genie TP53. Jest ono spójne z rejestracyjnym.

### **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.

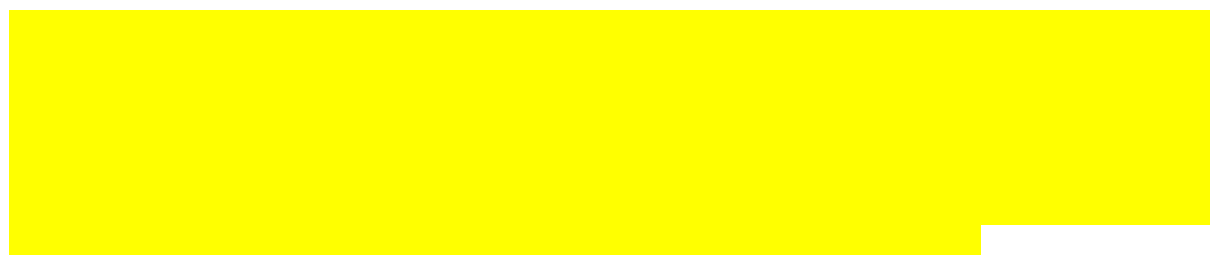
Celem oceny skuteczności wnioskowanej interwencji włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym badanie porównujące:

- VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO) – randomizowane, niezaślepienie badanie, do którego włączono 391 pacjentów, okres obserwacji wyniósł:
  - Analiza I: 23,8 (0,0–37,4) mies. (cut-off: 08.05.2017)  
VEN + RTX: 24,8 mies., BEND + RTX: 22,1 mies.
  - Analiza II: 36,0 (bd) (cut-off: 08.05.2018).
- IBR z OFA (RESONATE) – randomizowane niezaślepienie badanie do którego włączono 391 pacjentów, okres obserwacji wyniósł:
  - Analiza I: 9,4 (0,1–16,6) mies. (cut-off: 06.11.2013)  
IBR: 9,6 (0,33–16,62), OFA: 9,2 (0,07–16,49)
  - Analiza II: 16,0 (bd) mies.  
IBR:16,4 (bd–24,0) mies., OFA 11,9 (bd–24,0)
  - Analiza III: 19 (bd–26) mies.
  - Analiza IV: 48 (bd) mies.  
IBR: 44 (bd-53) mies.

W obu badaniach związku z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym obszarze oceniono jako wysokie. Dodatkowo w badaniu MURANO wyniki dla bezpieczeństwa były oceniane przez badacza, w związku z tym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny wyników dotyczących bezpieczeństwa uznano za wysokie. Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

Wszystkie zakwalifikowane badania zostały przeprowadzone u pacjentów z nawrotową/oporną PBL, czyli populacją szerszą niż populacja docelowa (pacjenci z del17 i/lub mTP53). Jednak we wszystkich badaniach zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność del17p, a uzyskane wyniki potwierdziły, że efekt terapeutyczny zarówno VEN + RTX, jak również IBR nie zależy od obecności w/w zaburzenia cytogenetycznego.

W opinii wnioskodawcy różnice w charakterystykach wyjściowych odnalezionych badań nie pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.



W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- MD – ang. *Mean difference*, różnica średnich;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall survival (OS)*, czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji – ang. *Progression free survival (PFS)*, czas od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Ogólna odpowiedź na leczenie – ang. *Overall response ratio (ORR)*, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR – ang. *Complete response*), całkowitą niepotwierdzoną (CRu) oraz odpowiedzią częściową (PR – ang. *Partial response*).

*Skuteczność*

[Redacted content]

### Bezpieczeństwo

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Venclyxto najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących produkt Venclyxto 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.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2015–2019 zgłoszono łącznie 6 185 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wenetoklaksu (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

#### Ograniczenia

Zgodnie z dokumentem NICE 2019 wyniki porównania wskazujące na wyższość VEN+RTX nad IBR zostało zakwestionowane przez recenzentów. Wskazywali oni, że w przedstawionym modelu skuteczność została niedoszacowana. Przeprowadzili więc własne porównanie pośrednie w oparciu o badanie Hillmen 2015 i MURANO. Zgodnie z jego wynikami nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie:

- przeżycia całkowitego – HR= 1,12 (95% CI: 0,48; 2,63);
- przeżycia wolnego od progresji – HR=1,20 (95% CI 0,68; 2,12).

Jednakże komitet wskazał, że ich porównanie również jest obarczone niepewnością. Uznał więc, że zarówno ich porównanie jak i wnioskodawcy nie jest idealne, ale ze względu na fakt, że nie było innych rozwiązań wzięli je pod uwagę przy podejmowaniu decyzji.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie MURANO to niezakończona, wielośrodkowa randomizowana próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Należy jednak pamiętać, że VEN + RTX został zarejestrowany w ramach tzw. warunkowej rejestracji (conditional approval), a to oznacza, że dane kliniczne dla ocenianej interwencji choć jeszcze niekompletne, w ocenie EMA wskazują na istotną korzyść terapeutyczną przewyższającą potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania leku.

- W opinii wnioskodawcy wyniki skuteczności nie zależą od obecności lub braku del17p. Jednak w badaniu MURANO analizę w podgrupach przeprowadzono jedynie dla oceny PFS oraz minimalnej choroby resztkowej. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki dostępne są jedynie dla populacji ogólnej. Co więcej odsetek pacjentów z del17p był znacząco niższy (ok. 27% w badaniu MURANO i ok. 32% w badaniu RESONATE).

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji z komparatorami, co implikuje konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.

- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.
- Dla części punktów końcowych wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów z del17p. Jednak porównanie pośrednie wyników badania MURANO i RESONATE było możliwe jedynie dla populacji ogólnej.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### 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 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w dożywotnim (30 lat) horyzoncie czasowym. W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia uznano, że perspektywa ta jest równoważna perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków oraz ich podania,
- koszty kwalifikacji i monitorowania w programie,
- koszty działań niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

[Redacted text block]

#### Ograniczenia

W ramach oceny NICE 2019 wskazano, że bazując na modelu przedstawionym przez wnioskodawcę VEN+RTX był interwencją tańszą i skuteczniejszą w porównaniu z IBR. Natomiast analiza



przeprowadzona przez recenzentów wskazała, że VEN+RTX był tańszy i mniej skuteczny niż IBR. Jednakże komitet wskazał, że ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te technologie oraz ograniczenia związane z przeprowadzonymi porównaniami nie da się zdecydować, które wyniki są bardziej wiarygodne. Wskazano również, że niezależnie od przyjętego sposobu wyliczenia wartości ICER, jego wynik był na akceptowalnym poziomie.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- efektywność wenetoklaksu została oszacowana na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów z badania MURANO. Dane te w zakresie przeżycia całkowitego nie są dojrzałe. Ponadto oszacowania zakładają model proporcjonalnych hazardów w odniesieniu do ramienia badania MURANO, punktu końcowego PFS/OS oraz dodatkowych zmiennych związanych z obecnością delecji, linią leczenia, wiekiem rozpoczęcia terapii a także wyrażających interakcje między zmiennymi.
- Efektywność ibrutynibu nie została wyznaczona w ramach badania randomizowanego, co więcej oszacowano ją na podstawie porównania pośredniego metodą MAIC, bez wspólnego komparatora co jest związane z dodatkową niepewnością. Z drugiej strony metoda MAIC dostosowuje porównywaną populację w celu zmniejszenia potencjalnego błędu wynikającego z różnic w zaobserwowanych charakterystykach pacjentów.
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania Beusterien 2010 odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. Przyjęto przy tym, że najbardziej odpowiednimi wartościami określającymi stany PFS i PPS w modelu będą wartości użyteczności dla odpowiednio drugiej oraz trzeciej linii leczenia. Natomiast pacjenci w populacji docelowej znajdują się na co najmniej drugiej linii leczenia, wobec czego użyteczność reprezentująca PFS na drugiej linii leczenia i PPS po niepowodzeniu drugiej linii leczenia mogą zawyżać ocenę ich jakości życia. Dodatkowo użyteczność trzeciej linii leczenia reprezentująca stan po progresji drugiej linii leczenia, również może być zawyżona.
- W modelu przyjęto, że koszt opieki terminalnej naliczany jest w cyklu w momencie wystąpienia zgonu. Z uwagi na powyższe założenie oraz niemożność rozróżnienia czy zgon wystąpił u pacjentów przed czy po progresji, pacjenci mają naliczony koszt stanów zdrowia (w trakcie ostatniego cyklu przed zgonem) wraz z kosztem opieki terminalnej. Ze względu na ograniczenia strukturalne modelu nie jest możliwe inne postępowanie.
- W ramach analizy postępowanie z pacjentami po progresji obejmuje stosowanie jednego ze schematów: BR, FCR, CLD+RTX, CLD, R-HDMP. Jednak w rzeczywistości w rozważanej populacji docelowej u pewnego odsetka pacjentów, którzy doświadczą progresji po terapii VEN+RTX możliwe będzie zastosowanie leczenia ibrutynibem w ramach programu lekowego B.92. W analizie nie uwzględniono takiej możliwości, gdyż ze względu na strukturę modelu możliwe byłoby wyłącznie naliczenie kosztów leczenia bez uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego wynikającego z zastosowania IBR;

•



[Redacted]

**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 2019 r., poz. 784 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.*

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie przedstawiono randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○ [Redacted]

## 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.

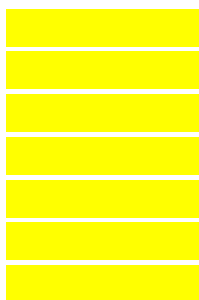
Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 7 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą NFZ. Oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów z PBL z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53 rozpoczynająca leczenie Venclxyto w skojarzeniu z rytuksymabem wynosić będzie:

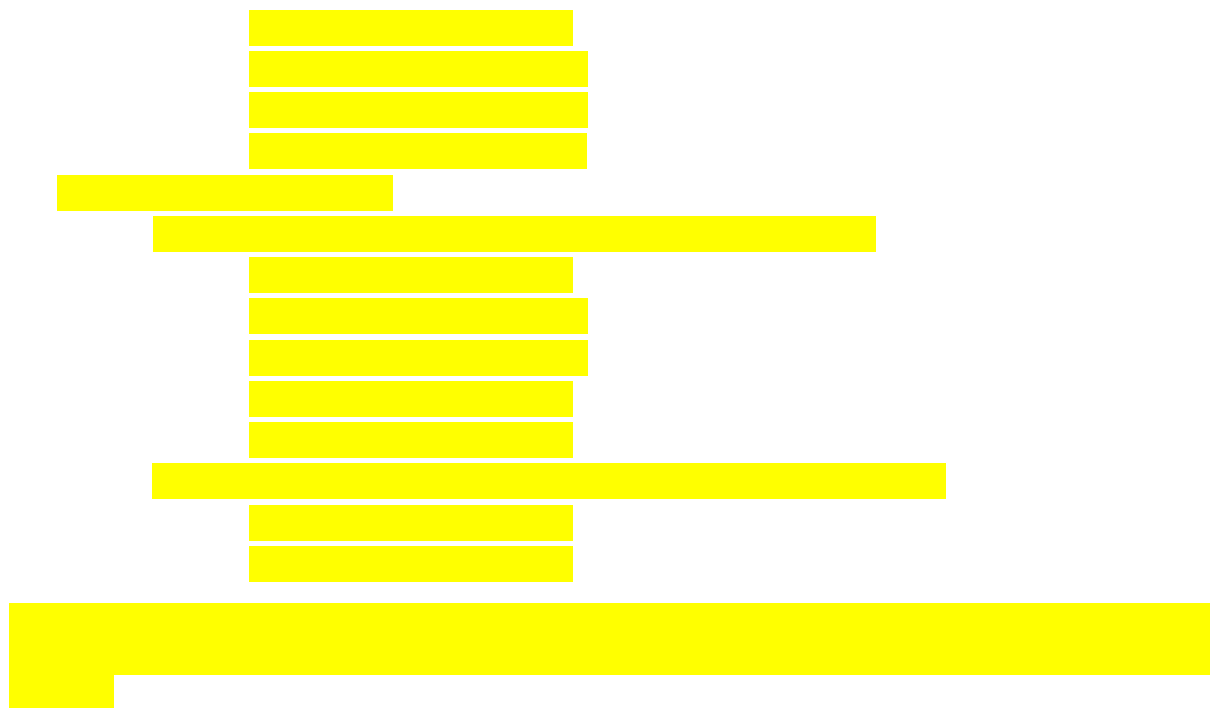


W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- [redacted]
- [redacted]
- koszty podania leków, koszty monitorowania,
- koszty diagnostyki,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt leczenia po progresji,
- koszty podania leków, koszty monitorowania),
- koszty monitorowania bez aktywnego leczenia, koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie:



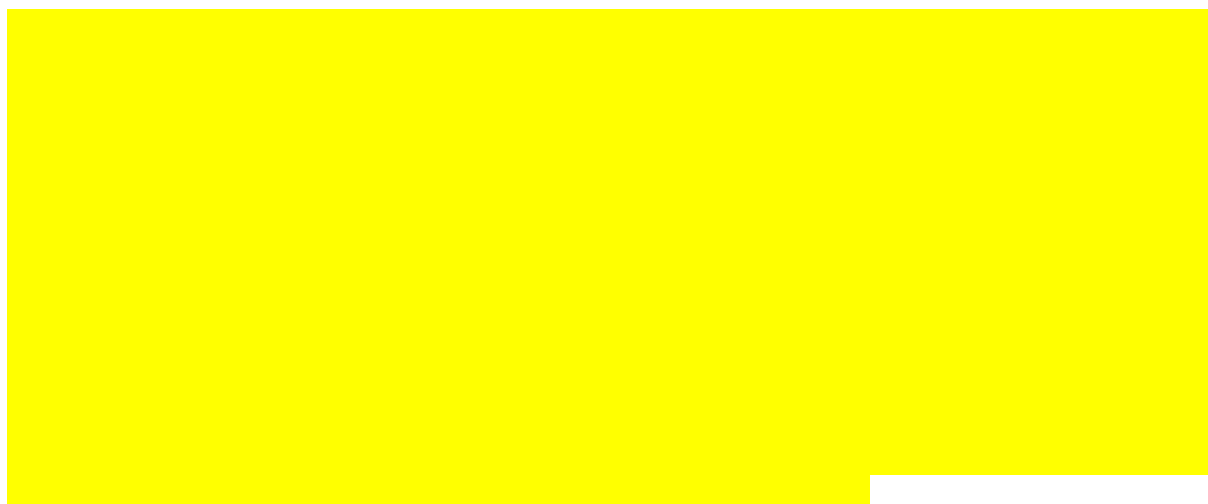


#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Celem oszacowania populacji docelowej wnioskodawca przyjął arbitralnie, że 2/3 (66,67%) pacjentów z populacji docelowej z PBL z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53 będzie stosować VEN + RTX, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać ibrutynib. Brak jest danych uzasadniających powyższe założenie o podziale rynku.
- Koszty leków zawierających rytuksymab, bendamustynę, fludarabinę, cyklofosfamid oraz chlorambucyl w opcji bez uwzględnienia RSS wnioskodawca oszacował na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. Koszty tych leków w opcji z uwzględnieniem RSS wnioskodawca określił na podstawie danych sprzedażowych przedstawionych w komunikatach DGL z okresu od 09.2017 do 08.2018 (wnioskodawca dane wykorzystane w obliczeniach uzyskał z serwisu IKAR pro). Wydaje się, że analizy w wersji „bez uwzględnienia RSS” powinny opierać się na danych DGL dla komparatorów, jako na danych najbardziej zbliżonych do rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ.
- W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby część pacjentów będzie otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać leczenie paliatywne. Odsetek pacjentów, którzy będą otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w rzeczywistości, w warunkach polskich ten odsetek może być inny;
- Nowe przypadki w populacji docelowej oszacowano w oparciu o skuteczność schematu BEN+RTX, który uznano jako reprezentatywny dla skuteczności chemioimmunoterapii. W rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci z PBL otrzymują również inne schematy leczenia, których skuteczność może wpływać na rzeczywistą liczbę nowych pacjentów w każdym roku.
- Ze względu na ograniczenia techniczne i brak danych pozwalających wykonać takie oszacowania, w niniejszej analizie nie uwzględniono wpływu wprowadzenia ibrutynibu do refundacji w 2018 r. na liczbę nowych przypadków. Biorąc pod uwagę, że ibrutynib jest opcją bardziej skuteczną od standardowej chemioterapii, w rzeczywistości w prognozowanym horyzoncie czasowym analizy prawdopodobnie będzie pojawiać się mniej nowych przypadków ze względu na opóźnioną progresję choroby.

### Obliczenia własne Agencji



- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



### Uwagi do programu lekowego

Ekspert kliniczny poproszony o opinię zgłosił następujące uwagi odnośnie wnioskowanego programu lekowego:

- Nawiązując do badań przy kwalifikacji do leczenia zaproponował rezygnację z badania LDH, którego wynik nie wpływa na wynik leczenia;
- Nawiązując do monitorowania skuteczności leczenia zaproponował usunięcie punktu odnoszącego się do aktywności dehydrogenazy mleczanowej oraz określenie częstotliwości oceny kardiologicznej w tym EKG – na co 3 miesiące, nie co 28 dni.

## **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.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował dwa źródła oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Venclyxto w ramach programu lekowego. Pierwszym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją produktu Venclyxto w populacji docelowej stanowią zmiany związane z objęciem refundacją pierwszych odpowiedników preparatu Aranesp (obniżenie limitu finansowania o 25% po wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika). Natomiast drugim źródłem oszczędności będzie obniżenie cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dla których wydane zostaną kolejne decyzje administracyjne.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Venclyxto we wnioskowanych wskazaniach.

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

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- British Society for Haematology (BSH) 2018;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015-2017;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) + Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL) 2016;
- Alberta Health Services (AHS) 2018.

Przedstawiono wyłącznie dokumenty opublikowane nie wcześniej niż w 2016 roku. Venclyxto zostało dopuszczone do obrotu 5 grudnia 2016 roku, w związku z czym starsze dokumenty nie będą zawierały żadnych rekomendacji odnoszących się do tego leku. Dlatego też odstąpiono od opisu wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, ponieważ dokument dotyczący omawianego problemu zdrowotnego powstał w 2013 roku.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53 w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zalecane jest stosowanie ibrutynibu lub idelalazybu w połączeniu z rytuksymabem (terapia BCRI). Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 rok, oprócz zastosowania ibrutynibu, wskazują na możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej- wenetoklaks + rytuksymab. Polskie wytyczne w przypadku braku dostępności do nowych leków u pacjentów z del17p i/lub mTP53 zalecają rozpoczęcie terapii poprzez podanie alemtuzumabu lub dużych dawek glikokortykosteroidów z rytuksymabem. Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie nie zawierające tego leku.

W przypadku gdy terapia BCRi nie przynosi rezultatów lub wystąpiła nietolerancja na leczenie nowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie wenetoklaksu w monoterapii. U młodszych pacjentów, w dobrym stanie ogólnym i w stanie remisji można rozważyć allo-HSCT.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące wnioskowanej interwencji:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019
- NICE 2019

Obie pozytywnie odnosiły się do finansowania leku Venclyxto w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Odnalezione rekomendacje nie wyszczególniają przypadku gdy występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53.

Dodatkowo zidentyfikowano dokument All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) w 2019 r. W którym to wskazano na odstąpienie od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełnia kryteria wykluczenia, z powodu oceny wykonanej przez NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniania technologia nie jest aktualnie finansowana w żadnym kraju.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4235.2018.13.AP; PLR.4600.4234.2018.13.AP; PLR.4600.4233.2018.13.AP; PLR.4600.4232.2018.13.AP; PLR.4600.4231.2018.13.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53, 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”
2. Raport nr OT.4331.30.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53. Analiza weryfikacyjna