

## Rekomendacja nr 55/2019

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 bez delecji 17p lub mutacji 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 bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o zużycie zasobów 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 obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił pierwotne badanie z randomizacją porównujące wenetoklaks+rytuksymab (VEN+RTX) z bendamustyna+rytuksymab (BEND+RTX) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez względu na obecność delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Zgodnie z uzyskanymi wynikami stosowanie wnioskowanego schematu względem komparatora wiązało ze statystycznie istotnym wydłużeniem zarówno przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji jak i przeżycia wolnego od zdarzeń. Dodatkowo stosowanie wnioskowanej interwencji skutkowało wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano jednakże różnic istotnych statystycznie w zakresie jakości życia. Ograniczeniami towarzyszącymi powyższym wynikiom jest między innymi fakt, iż omawiane badanie to niezakończona, wielośrodkowa randomizowana próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Dodatkowo badanie to zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczyła obecności zaburzeń cytogenetycznych (obecność del17 i/lub mTP53). Tym niemniej, w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ten czynnik, a uzyskane wyniki analizy w podgrupach potwierdzają, że przewaga schematu VEN + RTX nad BEND + RTX nie zależy od obecności lub braku del17p.

Analiza ekonomiczna wykazała, iż

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**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 50), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są metyloprednizolon, ibrutynib (wyłącznie 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. Za technologię alternatywną wnioskodawca uznał terapię skojarzoną bendamustą z rytuksymabem. 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 wskazanie dotyczy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji 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 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO). Jest to niezaślepienie badanie, do którego włączono 391 pacjentów, okres obserwacji wynosił:

- 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).

W związku z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym obszarze oceniono jako wysokie. Dodatkowo 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.

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.
- przeżycia wolnego od zdarzeń – ang. *Event free survival (EFS)* definiowanych jako wystąpienie progresji choroby/oporności, zgonu lub rozpoczęcie nowej terapii w zakresie leczenia PBL.
- 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*).
- Minimalna choroba resztkowa – ang. *Minimal residual disease (MRD)*

#### Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania MURANO stosowanie VEN+RTX w porównaniu z BEN+RTX wiązało się ze statystycznie istotnym (wyniki podano dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji):

- Wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji:
  - W ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 36 msc, mediana PFS w grupie VEN+RTX nie została osiągnięta, a w grupie BEND+RTX wynosiła 17,0 msc – HR=0,16 (95% CI: 0,12; 0,23). 2-letni odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił:
    - 84,9 (95% CI: 79,1; 90,6) – dla grupy VEN+RTX;
    - 36,3 (95% CI: 28,5; 44,0) – dla grupy BEND +RTX.
  - W ocenie niezależnej komisji (IRC – ang. *Independent review committee*) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23,8 msc, mediana PFS w grupie VEN+RTX nie została osiągnięta, a w grupie BEND+RTX wynosiła 18,1 msc – HR=0,19 (95% CI: 0,13; 0,28). 3-letni odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił:
    - 71,4 (95% CI: 64,8; 78,1) – dla grupy VEN+RTX;
    - 15,2 (95% CI: 9,1; 21,0) – dla grupy BEND +RTX.
- Wydłużeniem przeżycia całkowitego:

- W ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23,8 msc, mediana EFS w grupie VEN+RTX nie została osiągnięta, a w grupie BEND+RTX wynosiła 16,4 msc – HR=0,17 (95% CI: 0,11; 0,25). 3-letni odsetek przeżyć całkowitych wynosił:
  - 87,9 – dla grupy VEN+RTX;
  - 79,5 – dla grupy BEND +RTX.
- Wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń:
  - W ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23,8 msc, mediany OS nie zostały osiągnięte w obu ramionach – HR=0,50 (95% CI: 0,30; 0,85). 2-letni odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń wynosił:
    - 84,9 – dla grupy VEN+RTX;
    - 34,8 – dla grupy BEND +RTX.
- Wyższego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi:
  - W ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23,8 msc:
    - O 38% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR – RR=1,38 (95% CI: 1,24; 1,53), a NNT=4 (95% CI: 4; 6);
    - Ponad trzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CR+CRi – RR=3,27 (95% CI: 1,93; 5,52), a NNT=6 (95% CI: 4; 9);
    - O 19% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania PR – RR=1,19 (95% CI: 1,004; 1,41), a NNT=10 (95% CI: 6; 310);
    - O 91% niższe prawdopodobieństwo uzyskania SD – RR=0,09 (95% CI: 0,03; 0,25), a NNT=5 (95% CI: 4; 7);
  - W ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23,8 msc:
    - O 28% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR – RR=1,28 (95% CI: 1,16; 1,40), a NNT=6 (95% CI: 4; 8);
    - O 21% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania PR – RR=1,21 (95% CI: 1,08; 1,36), a NNT=8 (95% CI: 5; 18);
    - O 69% niższe prawdopodobieństwo uzyskania SD – RR=0,31 (95% CI: 0,17; 0,54), a NNT=7 (95% CI: 5; 11);
- Prawie czterokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania negatywizacji choroby resztkowej – RR=3,62 (95% CI: 2,78; 4,71), a NNT=2 (95% CI: 2; 2).

Wyniki nie wykazały różnic istotnych statystycznie dla porównania VEN+RTX vs BEND+RTX w zakresie:

- CR+CRi w ocenie IRC;
- nPR w ocenie badacza oraz IRC;
- PD w ocenie badacza oraz IRC.

Ocena jakości życia po 24 mies. obserwacji wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Do oceny wykorzystano kwestionariusze: M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CLL 16 (EORTC-QLQ-CLL16).

Ze względu na fakt, iż w badaniu MURANO delecja 17p lub mutacja w genie TP53 nie stanowiła kryterium wykluczenia, wnioskodawca przedstawił analizę w podgrupach dla PFS oraz MRD. Wskazują

one na istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX niezależnie od wyodrębnionej podgrupy. Stosowanie VEN+RTX w porównaniu z BEN+RTX wiązało się ze statystycznie istotnym (wyniki podano dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla subpopulacji najbliższej wnioskowanej):

- Wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji:
  - W ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 36 msc, mediana PFS w grupie VEN+RTX nie została osiągnięta, a w grupie BEND+RTX wynosiła:
    - Pacjenci bez delecji 17p – 21,4 msc – HR=0,19 (95% CI: 0,13; 0,29). 2-letni odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił:
      - 85,9 – dla grupy VEN+RTX;
      - 41,0 – dla grupy BEND +RTX.
    - Pacjenci bez mutacji w genie TP53– 21,2 msc – HR=0,16 (95% CI: 0,10; 0,24).
  - ponad trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania negatywizacji choroby resztkowej u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 – RR=3,30 (95% CI: 2,16; 5,05), a NNT=3 (95% CI: 2; 3).

### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z wynikami badania MURANO stosowanie VEN+RTX w porównaniu z BEN+RTX wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wyższym o 17% ryzykiem zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – RR=1,17 (95% CI: 1,04; 1,31), a NNH=8 (95% CI: 4; 30);
- niższym o 46% ryzykiem zgonu ogółem – RR=0,54 (95% CI: 0,30; 0,98), a NNH=16 (95% CI: 8; 275).

Dodatkowo w grupie VEN + RTX istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu BEND + RTX było ryzyko wystąpienia nudności, trombocytopenii, gorączki neutropenicznej oraz reakcji nadwrażliwości przy wlewie, natomiast wyższe było ryzyko neutropenii, biegunki oraz zapalenia nosogardzieli. Z kolei spośród zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych do stopnia 3. i 4. w grupie VEN + RTX rzadziej niż w ramieniu BEND + RTX raportowano gorączkę neutropeniczną, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie, częściej natomiast neutropenię.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Venclxyto 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.

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*

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.
- badanie MURANO zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczyła obecności zaburzeń cytogenetycznych (obecność del17 i/lub mTP53). Tym niemniej, w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ten czynnik, a uzyskane wyniki analizy w podgrupach potwierdzają, że przewaga schematu VEN + RTX nad BEND + RTX nie zależy od obecności lub braku del17p. W badaniu nie były dostępne także wyniki w populacji bez del17p i/lub mTP53 z opornością lub wczesnym nawrotem.
- W opinii wnioskodawcy wyniki skuteczności VEN+RTX nie zależą od obecności lub braku del17p. Jednak analizę w podgrupach przeprowadzono jedynie dla oceny PFS oraz minimalnej choroby resztkowej. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki dostępne są jedynie dla populacji ogólnej.
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

### 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 dożywotnym (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 content]



## Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Efektywność wenetoklaksu w zakresie PFS i OS oraz PFS schematu BEN+RTX zostały oszacowane 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.
- Skuteczność schematu BEN+RTX w modelu oryginalnym oszacowano na podstawie danych pacjentów z badania MURANO. W badaniu MURANO w ramieniu BEN+RTX (195 pacjentów), po progresji choroby znaczna liczba pacjentów otrzymała leczenie ibrutynibem (33 pacjentów spośród 54, którzy otrzymali kolejne linie leczenia – Seymour 2018). Biorąc pod uwagę skuteczność ibrutynibu oraz fakt, że nie jest on obecnie refundowany w warunkach polskich w przypadku populacji bez obecności delecji 17p oraz bez mutacji TP53, oszacowane przeżycie po progresji schematu BEN+RTX jest najprawdopodobniej zawyżone. Dlatego efektywność schematu BEN+RTX w zakresie OS oszacowano na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego VEN+RTX vs IBR z dostosowaniem (MAIC) oraz danych z badania HELIOS. Oszacowania te wiążą się jednak ze zwiększoną niepewnością.
- Czas trwania leczenia wenetoklaksem określono w oparciu o krzywą PFS ograniczoną do dwóch lat, co maksymalizuje odsetek pacjentów leczonych (w okresie dwóch lat).
- 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.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3. zostało oszacowane na podstawie odsetków pacjentów doświadczających danego zdarzenia, co może zaniżyć rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, jeśli pacjenci doświadczają ich kilkakrotnie. Należy jednak zaznaczyć, że przy przyjętej strukturze modelu zdarzenia niepożądane wpływają w stosunkowo niewielkim stopniu na wyniki analizy.

**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 nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

### **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 3 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 nowo włączana do wnioskowanego programu wynosiłaby:

[redacted]

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- [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 [redacted]

- bez uwzględnienia RSS:

[redacted]

- z uwzględnieniem RSS:



### Ograniczenia

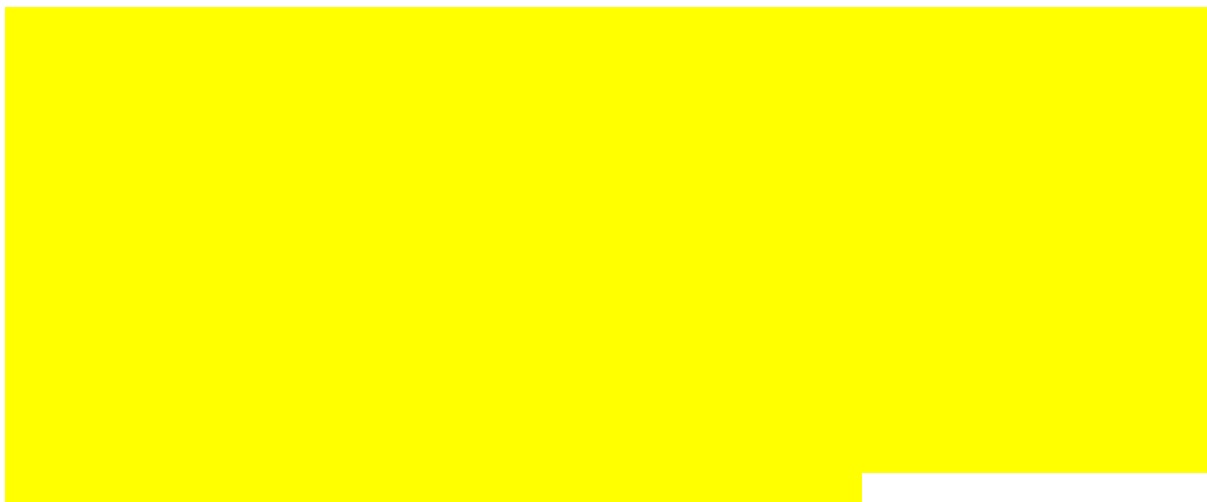
Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wnioskodawca założył, że schemat VEN + RTX, jako opcja skuteczniejsza od obecnie dostępnych terapii stosowanych wśród pacjentów z populacji docelowej (bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego) będzie leczeniem z wyboru, tzn. jego rozpowszechnienie będzie docelowo wynosiło 100%.



- 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 BR, 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.

### Obliczenia własne Agencji



### 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 rezygnację z badania LDH, zmniejszenie częstości badań: ocena kardiologiczna w tym EKG (proponowane co 3 miesiące), tak częsta ocena wydaje się zbędna.

### 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 rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem Venclyxto ze środków publicznych będzie możliwość obniżenia limitu finansowania w następujących grupach limitowych: 1050.4 blokery TNF – golimumab (część B wykazu leków refundowanych), 1126.0 Pleryksafor (część C wykazu leków refundowanych), 1102.0 Omalizumabum (część B wykazu leków refundowanych), 162.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne (część A wykazu leków refundowanych), spowodowanych wprowadzeniem do refundacji pierwszych odpowiedników po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, obniżeniem cen preparatów po wygaśnięciu wyłączności rynkowej oraz obniżeniem cen realnych leków w kolejnych decyzjach refundacyjnych.

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 u których nie występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53, w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zalecane jest stosowanie ibrutynibu lub idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem (terapia BCRI). Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 rok, oprócz zastosowania ibrutynibu, wskazują na możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej-wenetoklaks + rytuksymab. Monoterapia wenetoklaksem zalecana jest w przypadku odpornej/nawrotowej postaci CLL jako opcja terapeutyczna przez wytyczne ESMO 2015-2017 oraz NICE 2019.

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 oceniającego technologię 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.4600.4273.2018.16.AP; PLR.4600.4272.2018.15.AP; PLR.4600.4271.2018.15.AP; PLR.4600.4270.2018.15.AP; PLR.4600.4269.2018.15.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 bez delecji 17p lub mutacji 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 57/2019 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 57/2019 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.4331.27.2019. 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 bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Analiza weryfikacyjna