



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 4/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane à 100 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Przebieg naturalny przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Zgodnie z informacjami ujętymi w zleceniu, u pacjenta, którego dotyczy wniosek, chorobę podstawową rozpoznano ponad 9 lat temu. Pacjent dotychczas leczony był lekami przeciwnowotworowymi (Leukeran + Encorton, R-CHOP, ibrutynib, ponownie R-COP, R-B) oraz otrzymał zgody w trybie RDTL na wnioskowany lek Venclyxto w niższych dawkach (obecny wniosek dotyczy dawki 100 mg). Zgodnie z informacją od lekarza prowadzącego wnioskowana terapia jest najbardziej racjonalną opcją terapeutyczną, ponieważ leczenie chlorambucylem i kombinacjami z cyklofosfamidem okazało się mało skuteczne, fludarabina w monoterapii lub w kombinacji może być bardziej toksyczna, a obinatuzumab nie ma również finansowania i istnieje znaczne ryzyko niepowodzenia. Z kolei skojarzenie obinatuzumabu z wenetoklaksem znacznie podniosłoby koszty. Optymalnym postępowaniem wydaje się być zastosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem (jak w programie



lekowym NFZ), jednak z powodu ograniczenia w zakresie stanu ogólnego ocenianego skalą WHO, pacjent nie może być do niego włączony.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dostępne dane naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii w przypadku pacjentów z PBL. W badaniu M14-032 potwierdza aktywność wenetoklaksu zarówno w populacji z del17p i/lub mTP53 (odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną: 70%), jak i w populacji bez del17p i/lub mTP53 (odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną: 66%). W retrospektywnym badaniu Mato 2017 stosowanie VEN w populacji uprzednio leczonej inhibitorem receptora limfocytów B wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów, odpowiedź całkowitą raportowano u 32% pacjentów, a odpowiedź częściową u 42% chorych. W badaniu MURANO wykazano, że wenetoklaks z rytuksymabem istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji (PFS), w porównaniu z komparatorem, a także wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz istotnie większym odsetkiem pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (92% vs 72% wg niezależnej komisji). Odsetek pacjentów z negatywną chorobą resztkową we krwi obwodowej był istotnie statystycznie wyższy w grupie wenetoklaksu z rytuksymabem niż w grupie stosującej komparator.

Wytyczne praktyki klinicznej również wymieniają możliwość stosowania wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w przypadku odpornej/nawrotowej postaci PBL.

Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) we wnioskowanym wskazaniu był już oceniany przez Agencję, uzyskując w roku 2019 pozytywną opinię, także u pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia oraz leczenie ibrutynibem.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu M14-032 wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Odnotowano 6 zgonów, spośród których dwa były następstwem zdarzeń niepożądanych (AE). 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.

W grupie obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3. i 4. niż w grupie leczonej komparatorami. Mimo to stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem. Dla pozostałych wyników z

analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Venclyxto przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Znaczna część pacjentów reagowała na lek Venclyxto po tym jak inne sposoby leczenia nie sprawdziły się lub okazały się nieskuteczne. Działania niepożądane leku uznaje się za dopuszczalne.

Konkurencyjność cenowa

Koszt koszt 90-dniowej terapii obejmującej zużycie trzech opakowań Venclyxto (wenetoklaks) jest wysoki. Należy również zwrócić uwagę, że cena opakowania leku Venclyxto, oszacowana na podstawie kosztu 3-miesięcznej terapii podanego w zleceniu Ministra Zdrowia (MZ), jest wyższa od ceny leku wynikającej z aktualnego Obwieszczenia MZ.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zaleca się leczenie dobrane indywidualnie do każdego pacjenta i do typu komórek białaczkowych. W związku z tym, iż u wnioskowanego pacjenta stosowano terapię ibrutynibem, został on wykluczony jako alternatywna forma leczenia. Przyjęto, że w analizowanym przypadku technologią alternatywną może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem. Należy jednak wziąć pod uwagę, że w przypadku idelalizybu podobny mechanizm działania do ibrutynibu (którym pacjent wcześniej był nieskutecznie leczony) nie daje podstaw, aby oczekiwać skutecznego leczenia.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: WS.422.4.2019, „Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rituksimabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2”, data ukończenia: 2 stycznia 2020 r.