

Opinia nr 48/2020

z dnia 7 maja 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka
szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu
do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) za zasadne.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dwóch jednoramiennych badań, w których zastosowano wenetoklaks w skojarzeniu z środkami hipometylującymi (HMA – ang. *hypomethylating agents*) lub cytarabiną w niskich dawkach (LDAC – ang. *Low dose cytarabine*) u pacjentów z ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. Wyniki pierwszego badania (Dinardo 2018) wskazują, że remisję całkowitą (CR – ang. *Complete remission*) lub remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi – ang. *Complete remission with incomplete count recovery*) uzyskało 73% pacjentów stosujących wenetoklaksu w dawce 400 mg + HMA, oraz 65% pacjentów stosujących wenetoklaksu w dawce 800 mg + HMA. Natomiast ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR – ang. *Objective response ratio*) wynosił odpowiednio 73% oraz 68%.

Wyniki drugiego badania (Wei 2019) wskazują, że spośród 82 pacjentów włączonych do badania, 54% z nich uzyskało CR/CRi, w tym 26% uzyskało CR, a 28% CRi. Mediana czasu trwania remisji (CR/CRi) wyniosła 8,1 miesiąca. Natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. *Overall survival*) w analizowanej kohorcie wyniosła 10,1 miesięcy. Wskaźnik 12-

miesięcznego przeżycia wśród pacjentów z CR, CRi, CR/CRi oraz bez odpowiedzi wyniósł odpowiednio: 100%, 49%, 73% oraz 5%.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach aktualnie zarejestrowanych w EMA. Natomiast w listopadzie 2018 FDA w trybie przyśpieszonym zatwierdziła stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z azacytydyną lub decytabiną lub małą dawką cytarabiny w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej u dorosłych w wieku 75 lat lub starszych lub z chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej. FDA oparło rejestrację na dwóch wyżej przytoczonych badaniach. Kontynuacja zatwierdzenia tego wskazania przez FDA, może zależeć od weryfikacji i opisu korzyści klinicznych w badaniach potwierdzających. Aktualnie prowadzone są dwa randomizowane badania 3 fazy, oceniające wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną lub małą dawką cytarabiny z oceną przeżycia całkowitego jako głównego punktu końcowego.

Należy również wskazać, iż European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 wskazuje na możliwość dodania wenetoklaksu do HMA lub LDA w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Mając na względzie wszystkie z powyżej przytoczonych argumentów oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną w zdefiniowanej zleceniem populacji, należy uznać za zasadne finansowanie wenetoklaksu w ostrej białaczce szpikowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357).

Zgodnie ze zleceniem populację docelową stanowią pacjenci dotychczas leczeni hydroksymocznikiem, u których ze względu na wiek nie można zastosować leczenia radykalnego.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa (AML – ang. *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące, odpowiedź całkowitą uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Bezpośrednią przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne jako leczenie dla pacjentów z AML nie kwalifikujących się do chemioterapii lub w podeszłym wieku, oprócz leków aktualnie finansowanych oraz wenetoklaksu wymieniają decytabinę.

Produkt leczniczy Dacogen (decytabina) jest zarejestrowany przez EMA do leczenia pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny, ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii. W związku z powyższym substancja czynna decytabina stanowi dla ocenianej technologii komparator.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Wenetoklaks jest inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL – ang. *chronic lymphocytic leukemia*), w których jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak aktywatorowe białko proapoptotyczne z podrodziny BH3-only (BIM – ang. *Bcl-2 interacting mediator of cell death*), co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (MOOP – ang. *mitochondrial outer membrane permeabilization*), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki.

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Venclyxto jest wskazany:

- w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL – ang. *chronic lymphocytic leukaemia*).
- w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu CLL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii;
- w monoterapii w leczeniu CLL:
 - 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,
 - u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Biorąc pod uwagę powyższe wskazanie z wniosku RDTL (tj.: ostra białaczka szpikowa) jest wskazaniem off-label dla produktu leczniczego Venclyxto.

W 2018 FDA w trybie przyśpieszonym zatwierdziła stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z azacytydyną lub decytabiną lub małą dawką cytarabiny w leczeniu nowo zdiagnozowanej AML u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych lub z chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej. FDA oparło rejestrację na dwóch otwartych, nierandomizowanych badaniach klinicznych (M14-358, NCT02203773 oraz M14-387, NCT02287233) z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy byli w wieku > 75 lat lub mieli choroby współistniejące, co wykluczało stosowanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Kontynuacja zatwierdzenia tego wskazania przez FDA, może zależeć od weryfikacji i opisu korzyści klinicznych w badaniach potwierdzających. Aktualnie prowadzone są dwa randomizowane badania potwierdzające 3 fazy (VIALE-A - NCT02993523 i VIALE-C - NCT03069352), oceniające wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną lub małą dawką cytarabiny z całkowitym przeżyciem jako głównym punktem końcowym.

Rekomendowane przez FDA dawkowanie we wskazaniu AML to 100 mg w pierwszej dobie zwiększane co 100 mg aż do osiągnięcia dawki 400 mg lub 600 mg w zależności czy wenetoklaks jest podawany w skojarzeniu z azacytydyną/ decytabiną lub cytarabiną.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dwóch badań rejestracyjnych FDA dla wenetoklaksu w AML:

- M14-358, NCT02203773 – wyniki przedstawiono w publikacji Dinardo 2018. Otwarte, jednoramienne, badanie fazy 1 b mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu z decytabiną lub azacytydyną u pacjentów ≥ 65 lat z wcześniej nieleczoną AML (nie kwalifikujących się do intensywnej chemoterapii). Wenetoklaks podawany był w początkowej dawce 20 mg lub 100 mg. Następnie dawka ta była zwiększana, maksymalna dawka w badaniu wynosiła 1200 mg. Do analizy włączono 145 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 74 lata (zakres 65-86). U 51% pacjentów odnotowano umiarkowane ryzyko cytogenetyczne, u 49 % pacjentów niskie ryzyko cytogenetyczne. Mediana czasu trwania badania wynosiła 8,9 miesiąca (zakres 0,2 - 31,7), mediana okresu kontrolnego „follow-up” wynosiła 15,1 miesiąca (zakres 9,8 - 31,7).
- M14-387, NCT02287233 – wyniki przedstawiono w publikacji Wei 2019. Otwarte, jednoramienne badanie fazy Ib/II mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności wenetoklaksu stosowanego w skojarzeniu z cytarabiną w niskich dawkach (LDAC – ang. *Low dose cytarabine*) u osób ≥ 60 r.ż. z wcześniej nieleczoną AML i nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Wenetoklaks podawany był w początkowej dawce 50 mg lub 100 mg. Następnie dawka ta była zwiększana do osiągnięcia docelowej dawki wynoszącej 600 mg. Do analizy włączono 82 chorych. Mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres 63-90 lat). Odsetek pacjentów z wtórną postacią AML wynosił 49%. 29% badanych stosowało wcześniej leki hipometylujące. Udział chorych z pośrednim i niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym wynosił odpowiednio 60% oraz 32%.

W ramach analizy dodatkowej przedstawiono abstrakt Wei 2020 dotyczący randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy 3 (VIALE-C - NCT03069352). Głównym celem badania była ocena, czy wenetoklaks przy jednoczesnym podawaniu z małą dawką cytarabiny poprawia przeżycie całkowite (OS – ang. *Overall survival*) w porównaniu z LDAC i placebo u wcześniej nieleczonych pacjentów z ostrą białaczką szpikową. 211 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy stosującej wenetoklaks w dawce 600 mg/d w skojarzeniu z cytarabiną w niskich dawkach (N = 143) lub do grupy stosującej placebo w skojarzeniu z cytarabiną w niskich dawkach (N = 68). Mediana wieku wynosiła 76 lat (zakres 36–93), 38% miało wtórną AML, a u 20% pacjentów w ramach poprzednich linii leczenia zastosowano środki hipometylujące (HMA – ang. *hypomethylating agents*).

Odnaleziono również przegląd systematyczny z metaanalizą Bewersdorf 2020, który miał na celu ocenę ogólnych wskaźników odpowiedzi (ORR – ang. *Objective response ratio*) i wskaźników odnoszących się do całkowitej remisji (CR – ang. *complete remission*) oraz całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi – ang. *Complete remission with incomplete count recovery*) u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie AML leczonych wenetoklaksem w monoterapii oraz w połączeniu z HMA lub LDAC. Włączono 7 badań, 5 badań retrospektywnych, 1 badanie prospektywne kohortowe i jedno badanie kliniczne fazy I/II. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii (w 2 badaniach) i wenetoklaksem w połączeniu z HMA lub LDAC (w 5 badaniach). Łącznie w badaniach wzięło udział 224 pacjentów, większość z nich (N=219) miało nawrotową/oporną AML. Średnia mediana wieku wynosiła 68,9 lat (zakres 59–76) lat. W sumie 156 pacjentów (69,6%) otrzymało wcześniej HMA, a 48 pacjentów (21,4%) miało wcześniej allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Średnia mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres

1,8-15,8 miesięcy). Jednakże ze względu na fakt iż w przeglądzie nie podano jaki odsetek pacjentów nie kwalifikuje się do chemioterapii (populacja zgodna z wnioskiem), a tym bardziej, że nie podano wyników dla tak zdefiniowanej subpopulacji, odstąpiono od prezentacji wyników tego przeglądu.

Celem oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *Risk ratio*, ryzyko względne.

W ramach powyżej przytoczonych badań posłużono się następującymi punktami końcowymi:

- CR – ang. *Complete remission*, remisja całkowita;
- CRi – ang. *Complete remission with incomplete count recovery*, całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną;
- MLFS – ang. *Morphologic leukemia-free state*, stan morfologiczny wolny od białaczki
- ORR – ang. *Objective response ratio*, ogólny wskaźnik odpowiedzi;
- OS – ang. *Overall survival*, przeżycie całkowite;
- PR – ang. *Partial remission*, remisja częściowa;

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z publikacją Wei 2019, spośród 82 pacjentów włączonych do analizy, 54% z nich uzyskało CR/CRi (95%CI: 42%; 65%), w tym 26% uzyskało CR, a 28% CRi. Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi CR/CRi wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 0,8; 14,9 miesięcy). Najwyższe wskaźniki remisji CR/CRi odnotowano u chorych z AML de novo, z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym oraz bez uprzedniej ekspozycji na HMA: kolejno 71%, 63% i 62%. Mediana czasu trwania remisji (CR/CRi) wyniosła 8,1 miesiąca (95%CI: 5,3; 14,9 miesięcy). Natomiast mediana OS w analizowanej kohorcie wyniosła 10,1 miesięcy (95%CI: 5,7; 14,2 miesięcy). Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wśród pacjentów z CR, CRi, CR/CRi oraz bez odpowiedzi wyniósł odpowiednio: 100%, 49%, 73% oraz 5%. Zaobserwowano dłuższą medianę OS wśród chorych nieleczonych wcześniej HMA w porównaniu z pacjentami, którzy stosowali uprzednio HMA – 13,5 miesiąca (95% CI: 7,0; 18,4) vs 4,1 miesiąca (95% CI, 2,9; 10,1)

Zgodnie z publikacją Dinardo 2018 wskaźnik CR wynosił 37%, a wskaźnik CRi wynosiły 30%. Odsetek odpowiedzi (CR + CRi) wyniósł 67% (97/145), ogólny wskaźnik odpowiedzi ([ORR] = CR + CRi + PR) 68%(99/145), ogólny wskaźnik odpowiedzi na białaczkę (CR + CRi + PR + MLFS) wynosił 83% (120/145). Mediana czasu trwania CR + CRi (n = 97) dla wszystkich pacjentów wyniosła 11,3 miesiąca (95% CI: 8,9 - [nie osiągnięto]). Przy medianie czasu obserwacji 15,1 miesiąca, mediana OS dla wszystkich pacjentów wyniosła 17,5 miesiąca (95% CI, 12,3- [nie osiągnięto]).

Różnica Ven 400 mg + HMA vs Ven 800 mg + HMA w skuteczności w zakresie wskaźnika CR + CRi oraz ORR nie była istotna statystycznie. Porównanie odsetków wynosiło odpowiednio: 73% vs 65%; 73% vs 68%. Wskaźniki odpowiedzi były podobne w grupie wenetoklaksu 400 mg + azacytydyna oraz w grupie wenetoklaks 400 mg + decytabina (odpowiednio 76% vs 71%).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Wei 2019 do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia należały zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (42%), małopłytkowość (38%), neutropenia (27%) i anemia (27%). Natomiast najczęściej występującymi zdarzeniami niehematologicznymi dowolnego stopnia i przyczyny były: nudności (70%), biegunka (49%), hipokalemia (48%) oraz zmęczenie (43%). Ciężkimi AE, które odnotowano u co najmniej 5% badanych były: anemia (31%), gorączka neutropeniczna (27%), zapalenie płuc (10%) i sepsa (7%). U 55%

pacjentów doszło do przerwania leczenia wenetoklaksem z powodu AE, a u 7% chorych konieczne było zmniejszenie dawki leku.

Zgodnie z publikacją Dinardo 2018 częste zdarzenia niepożądane (> 30%) obejmowały nudności (61%), biegunkę (52%), zaparcia (48%), gorączkę neutropeniczną (43%), zmęczenie (37%), hipokaliemię (34%), zmniejszenie apetytu (33%), zmniejszenie liczby białych krwinek (31%). Ogółem 46 pacjentów (32%) zmarło podczas okresu obserwacji > 30 dni, po ostatniej dawce badanego leku.

Zgodnie z ChPL leku Venclyxto najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniu leczenia skojarzonego z rytuksymabem były neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych. W badaniach stosowania leku w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem były zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna i zespół rozpadu guza (TLS – ang. *tumor lysis syndrome*). W badaniach stosowania leku w monoterapii najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna.

Dodatkowa analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa

Zgodnie z publikacją Wei 2020 planowa analiza nie wykazała różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania wenetoklaks (Ven) +LDAC vs Placebo + LDAC. Mediana OS wyniosła 7,2 miesiąca i 4,1 miesiąca odpowiednio dla Ven + LDAC i Placebo + LDAC. Natomiast nieplanowana analiza z dodatkowymi 6 miesiącami okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie 30% zmniejszenie ryzyka zgonu u osób w grupie otrzymującej Ven (HR 0,70; 95% CI 0,50–0,98). Wskaźniki całkowitej remisji CR / CRi wyniosł odpowiednio 48% i 13% dla ramienia Ven + LDAC i placebo + LDAC.

Głównymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia (Ven + LDAC vs. PLC + LDAC) były gorączka neutropeniczna (32% vs 29%), neutropenia (47% vs. 16%) i trombocytopenia (45% vs 37%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek (ostra białaczka szpikowa) nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Venclyxto. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Należy jednak wskazać iż FDA w procedurze przyspieszonej zarejestrowało stosowanie substancji czynnej venetoclaxum (produktu Venclexta) u pacjentów w ostrej białaczce szpikowej należy więc uznać, że urząd uznał relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania za pozytywną.

Nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów do których wystąpiono z prośbą o opinię.

Ograniczenia analizy

- dawka wenetoklaksu stosowana w badaniach Wei 2019, Wei 2020 i Dinardo 2018 nie odpowiadała wnioskowanej w ramach RDTL dawce leku;
- w badaniach Wei 2019, Wei 2020 i Dinardo 2018 wenetoklaks podawano w skojarzeniu z HMA lub LDAC. natomiast w zleceniu MZ nie zawarto informacji, czy wenetoklaks będzie stosowany w połączeniu z inną terapią;
- w badaniu Wei 2020 kwalifikowano pacjentów powyżej 18 roku życia;
- badania Wei 2019 i Dinardo 2018 były otwartymi, jednoramiennymi, badaniami 1b/2 fazy;

- przegląd systematyczny Bewersdorf 2020 dotyczy pacjentów z AML ale z postacią nawrotową/ oporną, brak informacji jaki odsetek pacjentów nie kwalifikuje się do chemioterapii;
- wśród badań włączonych do przeglądu Bewersdorf 2020 istniała duża rozbieżność zastosowanej dawki wenetoklaksu od 50 mg/d do 800 mg/d.

Efektywność technologii alternatywnych

Badaniem rejestracyjnym dla leku Dacogen było otwarte, randomizowane badanie III fazy (DACO-016) przeprowadzone u pacjentów z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny AML. Dacogen (n=242) porównywano z terapią z wyboru (TC, n=243), na którą składały się wybrane przez pacjenta po poradzie lekarza: sama terapia wsparcia (n=28; 11,5%) lub cytarabina (n=215; 88,5%). Osoby, które uznano za kandydatów do standardowej indukcji chemioterapii, nie zostały włączone do badania. Mediana wieku wyniosła 73 lata (zakres od 64 do 91 lat). 36% osób badanych miało niekorzystne rokowanie cytogenetyczne w punkcie wyjścia. Pozostałe osoby badane miały pośrednie rokowanie cytogenetyczne. Pacjentów z korzystnym rokowaniem cytogenetycznym nie włączono do badania.

W analizie danych z dodatkowym 1 rokiem, wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego o 2,7 miesiąca (7,7 vs 5,0) w grupie decytabiny w porównaniu z grupą TC – HR=0,82 (95%CI: 0,68; 0,99).

Wstępna analiza wskazuje na statystycznie znamiennej różnicę w całkowitym odsetku odpowiedzi (CR+CRp) na korzyść osób w grupie Dacogen, 17,8% (43/242), w porównaniu z grupą TC, 7,8% (19/243); różnica terapii 9,9% (95%CI: 4,07; 15,83). Mediany czasu do najlepszej odpowiedzi i czasu trwania najlepszej odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRp wynosiły, odpowiednio, 4,3 miesiące i 8,3 miesiące. Czas przeżycia bez progresji był istotnie statystycznie dłuższy o 1,6 miesiąca (3,7 vs 2,1) u osób z grupy Dacogen w porównaniu z osobami z grupy TC – HR=0,75 (95%CI: 0,62; 0,91).

Odsetki całkowitej przeżywalności i pełnej remisji w wybranych wcześniej podgrupach chorobowych (tj. ryzyka cytogenetycznego, punktacji Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], wieku, typu ostrej białaczki szpikowej i wyjściowej liczby blastocytów w szpiku kostnym) były spójne z wynikami w całej badanej populacji.

Najczęściej ($\geq 35\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były gorączka, niedokrwistość i małopłytkowość. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4 ($\geq 20\%$) były zapalenie płuc, małopłytkowość, neutropenia, neutropenia gorączkowa i niedokrwistość.

W badaniach klinicznych, 30% pacjentów stosujących Dacogen i 25% pacjentów z grupy kontrolnej miało zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku.

W grupie badanej otrzymującej Dacogen, częstość rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była większa u kobiet niż u mężczyzn (43% vs 32%).

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Celem wyliczenia kosztów terapii przy użyciu decytabiny wykorzystano dane pochodzące ze zlecenia dotyczące zastosowania leku Dacogen we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9 / C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wyliczony koszt 3 cykli terapii tym lekiem wyniósł: ██████████ PLN brutto.

Ograniczenia

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na zawarte umowy RSS, nieuwzględnienie innych kosztów ponoszonych przez NFZ oraz niepewność co do skuteczności i czasu trwania terapii u wnioskowanego pacjenta.

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

W literaturze brak jest danych epidemiologicznych odnoszących się do populacji zgodnej ze zleceniem. Nie otrzymano również opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Dlatego też odstąpiono od wyliczenia ewentualnego wpływu na budżet płatnika związanego z finansowaniem leku Venclyxto w populacji zdefiniowanej w ramach zlecenia w liczbie >1.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- European Leukemia Network (ELN) 2017.

Polskie wytyczne dla chorych >60 r.ż. zalecają udział w badaniach klinicznych, chemioterapię w niskich dawkach lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *Best supportive care*). Rekomendacje europejskie rozróżniają zalecenia ze względu na możliwość zastosowania intensywnej chemioterapii. W przypadku pacjentów nie będących kandydatami do leczenia z zastosowaniem chemioterapii do opcji leczenia należą: leki HMA (azacytydyna lub decytabina), cytarabina w niskich dawkach, BSC lub udział w badaniach klinicznych. Dodatkowo w ESMO 2020 wskazuje się na możliwość dodania do HMA lub LDA wenetoklaksu. W przypadku nawrotu lub oporności choroby możliwości terapii są ograniczone – oprócz wyżej wymienionych opcji można rozważyć przeprowadzenie HSCT.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 06.04.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.837.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Venclyxto, (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2020 z dnia 4 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (venetoclaxum), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) oraz Raportu nr OT.422.35.2020. Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/