



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.35.2020

Data ukończenia: 30.04.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AbbVie Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag International NV

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag International NV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o., Janssen-Cilag International NV

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AML	ostra białaczka szpikowa
Auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
Bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	całkowita remisja (ang. complete remission)
CRi	całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną
CTH/ChT	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
ELN	European Leukemia Network
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-CSF	czynnik wzrostu kolonii granulocytów
HMA	leki hipometylujące (ang. hypomethylating agents)
HR	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IDAC	średnie dawki cytarabiny
IS	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LD-AraC/LDAC	małe dawki cytarabiny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
Nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	objektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PL	program lekowy

PR	częściowa odpowiedź
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PS	stan sprawności (ang. performance status)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
SD	choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2.3 Dodatkowe informacje	14
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	15
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1. Kryteria włączenia do programu lekowego	23
9.2 Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.04.2020 r. [znak PLD.4530.837.2020.AK](#) (data wpływu do Agencji 06.04.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Venclyxto, (venetoclaxum) tabletki powlekane, 100 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: „dotychczasowe leczenie: hydroksymocznik, ze względu na wiek (81 lat) pacjent nie jest kandydatem do leczenia radykalnego”.

Problem zdrowotny

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.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok)

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 2 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dwóch badań rejestracyjnych FDA (M14-358, NCT02203773 oraz M14-387, NCT02287233 odpowiednio publikacja Dinardo 2018 oraz Wei 2019).

Wyniki badania publikacja Wei 2019

Skuteczność: Spośród 82 pacjentów włączonych do analizy, 54% z nich uzyskało CR/CRi (95%CI: 42%; 65%), w tym 26% stanowili chorzy z CR, a 28% badanych uzyskało 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 miesiąca (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 (13,5 miesiąca; 95% CI: 7,0; 18,4 miesiąca) w porównaniu do pacjentów, którzy stosowali uprzednio HMA (4,1 miesiąca; 95% CI, 2,9; 10,1 miesiąca).

Bezpieczeństwo: 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.

Wyniki badania Dinardo 2018

Wskaźnik CR + CRi wyniósł 73% w grupie wenetoklaksu 400 mg + HMA, natomiast 65% dla wenetoklaksu 800 mg + HMA (p = 0,35). ORR dla grupy wenetoklaksu 400 mg + HMA wyniósł 73% w porównaniu z 68% w grupie wenetoklaks 800 mg + HMA, (p = 0,57). Wskaźniki odpowiedzi (ang. response rate) były podobne

w grupie wenetoklaksu 400 mg + azacytydyna oraz w grupie wenetoklaks 400 mg + decytabiny (odpowiednio 76% vs 71%).

Bezpieczeństwo: Częste zdarzenia niepożądane (> 30%) obejmowały nudności 88 (61 %), biegunkę 76 (52%), zaparcia 70 (48%), gorączkę neutropeniczną 63 (43%), zmęczenie 54 (37 %), hipokaliemia 49 (34%), zmniejszenie apetytu 48 (33%), zmniejszenie liczby białych krwinek 45 (31%). Ogółem 46 pacjentów (32%) zmarło podczas okresu obserwacji > 30 dni, po ostatniej dawce badanego leku.

Relacji 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 podkreślić, że FDA w procedurze przyspieszonej zarejestrowało stosowanie substancji czynnej venetoclaxum (produktu Venclexta) u pacjentów w ostrej białaczce szpikowej (dodatkowe informacje przedstawiono w rozdziale „2.3.Oceniana technologia”).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz informacje wskazane w zleceniach MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna (decytabina).

Skuteczność decytabiny

„Stosowanie produktu Dacogen było przedmiotem otwartego, randomizowanego, wielośrodowego badania III fazy (DACO-016) u pacjentów z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Dacogen (n=242) porównywano z terapią z wyboru (TC, n=243), na którą składały się wybrane przez pacjenta po radzie lekarza: sama terapia wsparcia (n=28; 11,5%) lub cytarabina podawana podskórnie w dawce 20 mg/m² raz na dobę, przez kolejnych 10 dni, powtarzane co 4 tygodnie (n=215; 88,5%). Dacogen podawano w dawce 20mg/m² raz na dobę w 1godzinnym dożylnym wlewie przez kolejnych 5 dni, powtarzane co 4 tygodnie.

Mediana całkowitego czasu przeżycia w populacji ITT wyniosła 7,7 miesięcy u osób leczonych produktem Dacogen w porównaniu do 5,0miesiący u osób w grupie TC (współczynnik ryzyka HR=0,85; 95%CI: 0,69; 1,04; p=0,1079). Ta różnica nie uzyskała znamienności statystycznej, jednakże stwierdzono trend w kierunku poprawy przeżywalności z 15% zmniejszeniem ryzyka zgonu u osób w grupie otrzymującej produkt Dacogen. Gdy usunięto terapie potencjalnie modyfikujące chorobę (np.: indukcja chemioterapii lub czynnik hipometylujący) analiza całkowitej przeżywalności wykazała 20% zmniejszenie ryzyka zgonu u osób w grupie otrzymującej produkt Dacogen [HR=0,80; (95%CI: 0,64; 0,99), wartość p=0,0437].

W analizie danych dojrzałej przeżywalności z dodatkowym 1 rokiem, wpływ produktu Dacogen na całkowity czas przeżycia, wykazano kliniczną poprawę w porównaniu do grupy TC (7,7 miesięcy vs. 5,0 miesięcy, odpowiednio, współczynnik ryzyka=0,82; 95%CI: 0,68; 0,99; nominalna wartość p=0,0373).

Konkurencyjność cenowa

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

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest decytabina (produkt leczniczy Dacogen). Koszt 3 cykli terapii tym lekiem wynosi: ██████████ PLN brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano dane pochodzące ze zlecenia MZ nr [084/2019](#) w BIP AOTMiT (Raport AOTMiT nr OT.422.35.2019). Produkt Dacogen nie jest obecnie finansowany na terenie Polski, w związku z czym brak jest alternatywnych danych dotyczących kosztów leku.

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową

w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.04.2020 r. znak PLD.4530.837.2020.AK (data wpływu do Agencji 06.04.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Venclyxto, (venetoclaxum) tabletki powlekane, 100 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: „dotychczasowe leczenie: hydroksymocznik, ze względu na wiek (81 lat) pacjent nie jest kandydatem do leczenia radykalnego”.

W Agencji nie oceniano produktu leczniczy Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa.

Produkt leczniczy Venclyxto jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)” (rozdział „9.1.Kryteria włączenia do programu lekowego”).

2.1. Problem zdrowotny

ICD10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa

Definiowanie problemu zdrowotnego

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 (PTOK 2013).

Epidemiologia

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.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok) (PTOK 2013).

Etiologia i patogeneza

Przyczyna choroby nie jest dotychczas znana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne itp.) oraz genetyczne. Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Na podstawie badań na modelach zwierzęcych wysunięto hipotezę tak zwanych dwóch uderzeń („two-hit model”), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w loci genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy. Wyniki badań wskazują, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek (PTOK 2013).

Tabela 1. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
Rozpuszczalniki (benzen) Promieniowanie jonizujące Palenie tytoniu Cytostatyki • leki alkilujące • inhibitory topoizomerazy II Inne leki • chlorambucyl • fenylobutazon	Zespół Downa Zespół Blooma Zespół monosomii chromosomu 7. Zespół Klinefeltera (XXY) Zespół Turnera (X0) Nerwiakowłókniakowatość Wrodzone zespoły dysmorficzne	Niedokrwistość Fanconiego Dyskeratoza wrodzona Zespół Shwachmana-Diamonda Małopłytkowość amegakariocytowa Zespół Blackfana-Diamonda Agranulocytoza Kostmanna Rodzinna anemia aplastyczna

Obraz kliniczny

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, acute promyelocytic leukemia). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej.

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrażeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych mogą się objawiać naciekami skórnymi (płaskie lub drobnoguzkowe), przerostem dziąseł, naciekami w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (meningitis leucaemica) lub neurologicznymi objawami ogniskowymi w OUN albo w innych tkankach.

Do innych, mniej specyficznych, objawów AML zalicza się zmniejszenie masy ciała, poty, bóle kostne. W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (błądź) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne). W podtypach M4 i M5 często stwierdza się objawy pozaszpikowej lokalizacji choroby (m.in. nacieki skórne, przerost dziąseł, limfadenopatię, hepatomegalię, nacieki w OUN) (PTOK 2013).

Czynniki rokownicze

Czynniki rokownicze można podzielić na zależne od pacjenta oraz zależne od charakterystyki klonu białaczkowego. Czynniki rokownicze zależne od pacjenta to: stan ogólny chorego [PS (performance status) 0–1 vs. 2 vs. ≥ 3], wiek (≤ 60 lat vs. > 60 lat), choroby współistniejące oceniane według Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI). Czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cyto-genetyczne i anomalie molekularne.

W praktyce klinicznej do oceny ryzyka najczęściej wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN (tab. 52). Kariotyp monosomalny, definiowany jako obecność co najmniej 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z co najmniej 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należą MDS lub MPN poprzedzający wystąpienie AML, a także wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii) (PTOK 2013).

Tabela 2. Znaczenie prognostyczne aberracji molekularnych w ostrej białaczce szpikowej

Aberracje molekularne	Znaczenie prognostyczne	Komentarz
FLT3-ITD (FLT3-internal tandem duplication)	Niekorzystne	
NPM1 (nucleophosmin 1)	Korzystne	Gdy brak FLT3-ITD
CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein alpha)	Korzystne	Zwłaszcza gdy mutacja jest obecna w obu allelach
WT1 (Wilms tumor gene)	Niekorzystne	
KIT	Niekorzystne	W AML z t(8;21) lub inv(16)/t(16;16)
MLL (mixed lineage leukemia)	Niekorzystne	
TET2	Niekorzystne	
IDH1	Niekorzystne	
IDH2	Korzystne	
DNMT3A (DNA methyltransferase 3A)	Niekorzystne	

Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR 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. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna (PTOK 2013).

Źródło AWA OT.4331.1.2019_Rydyapt_AML (zlecenie nr 10/2019 w BIP Agencji)

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 2 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Venclyxto, (venetoclaxum) tabletki powlekane, 100 mg: 112 tabl. powl.; kod EAN:08054083013916
Wnioskowane wskazania	ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)
Wskazania zarejestrowane	Produkt Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL: <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Wnioskowane dawkowanie	1 tabletki 100 mg / dobę w pierwszym dniu; 2 tabletki 100 mg / dobę w kolejnych dniach
Droga podania	Doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Venclyxto (dostęp 20.04.2020 r.); Zlecenia MZ;

Komentarz

Produkt leczniczy Venclyxto jest zarejestrowany przez EMA u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL):

- którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii (w skojarzeniu z rytuksymabem) lub
- uprzednio nieleczonych (w skojarzeniu z obinutuzumabem) lub
- bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się i/lub u których nie powiodła się immunochemioterapia.

Zarejestrowana przez EMA dawka produktu Venclyxto we wskazaniu PBL to 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni, dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg, natomiast zgodnie ze wnioskiem RDTL dawka wynosi 100 mg w pierwszej dobie oraz 200 mg w kolejnych dobach. ChPL Venclyxto nie opisuje specjalnego dostosowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku ≥ 65 lat

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

21 listopada 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 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. Skuteczność ustalono na podstawie całkowitej remisji (CR) i czasu trwania CR (rozdział „3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu”). 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.

źródło: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults>; ChPL VENCLEXTA (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208573s009lbl.pdf);

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania leku **Venclyxto** we wskazaniu **ostra białaczka szpikowa** przeprowadzono wyszukiwania w dniu 22.04.2020 r., w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.2 niniejszego opracowania.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką szpikową nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii	ostra białaczka promielocytowa, ostra białaczka szpikowa w populacji pediatrycznej i osób dorosłych poniżej 60 roku życia, ostra białaczka szpikowa u pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii
Interwencja (I)	Venclyxto w dawce 200mg na dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipometylującymi (azacytydyna, decytabina) lub z cytarabiną	-
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Rodzaj badania (S)	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	W przypadku braku dowodu wysokiej jakości danych, włączano dowody niższej jakości.
Inne	Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim lub angielskim	-

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, odrzucono badania ze względu na zastosowanie wenetoklaksu w szerszej populacji (kryterium włączenia do badania od 18 roku życia) oraz braku zgodności w dawce wenetoklaksu (w badaniach stosowano dawkę co najmniej 400 mg).

Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań, zdecydowano się na przedstawienie wyników dwóch badań rejestracyjnych FDA (M14-358, NCT02203773 oraz M14-387, NCT02287233 odpowiednio publikacja Dinardo 2018 oraz Wei 2019). W badaniach rejestracyjnych FDA (M14-358, NCT02203773 oraz M14-387, NCT02287233) zastosowano wenetoklaks w dawkach odpowiednio 400mg/800 mg oraz 600 mg, co stanowiło powód wykluczenia z przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania.

Dodatkowo w rozdziale „3.2.3 Dodatkowe informacje” przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego Bewersdorf 2020 oraz badania (VIALE-C - NCT03069352) opisanego w publikacji Wei 2020.

Do przeglądu systematycznego Bewersdorf 2020 włączono badania oceniające stosowanie wenetoklaksu w monoterapii i w skojarzeniu z lekami hipometylującymi lub cytarabiną w niskich dawkach w populacji pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową.

Wei 2019 – międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy Ib/II (M14-387, NCT02287233). Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności wenetoklaksu stosowanego w skojarzeniu z cytarabiną w niskich dawkach (LDAC) u starszych pacjentów z AML.

Do badania włączano chorych ≥ 60 r.ż. z wcześniej nieleczoną AML i nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Dopuszczalny był udział pacjentów z wtórną AML lub leczonych uprzednio lekami hipometylującymi (HMA) z powodu zespołu mielodysplastycznego (MDS).

Wenetoklaks podawany był doustnie, raz dziennie w początkowej dawce 50 mg lub 100 mg. Następnie dawka ta była zwiększana przez 4 lub 5 dni, aż do osiągnięcia docelowej dawki wynoszącej 600 mg, która była kontynuowana w kolejnych 28-dniowych cyklach. LDAC podawano w podskórnych wstrzyknięciach w dawce 20 mg/m² raz na dobę w dniach 1-10.

Dinardo 2018 - wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne, badanie fazy 1 b (M14-358, NCT02203773). Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu z decytabiną lub azacytydyną u pacjentów (N = 145) ≥ 65 lat z wcześniej nieleczoną AML (nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii).

Na początku wenetoklaks podawano w 1 cyklu w dawce od 20 mg lub 100 mg. Podczas etapu zwiększania dawki podawano doustnie wenetoklaks w dawkach dobowych 400 mg (60 pacjentów), 800 mg (74 pacjentów), lub 1200 mg (11 pacjentów), w skojarzeniu z decytabiną (20 mg / m², w dniu 1-5 dożylnie) lub azacytydyną (75 mg / m², w dniu 1-7 podskórnie). Dodatkowo wenetoklaks w dawce 400 mg lub 800 mg podawano ze środkiem hipometylującym (HMA). Mediana wieku pacjentów wynosiła 74 lata (zakres 65-86).

Bewersdorf 2020 - Przegląd systematyczny z metaanalizą, który miał na celu ocenę ogólnych wskaźników odpowiedzi (ORR) i wskaźników CR / CRi u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową R/R-AML leczonych wenetoklaksem w monoterapii oraz w połączeniu ze środkami hipometylującymi HMA lub cytarabiną LDAC. Włączono 7 badań, 5 badań retrospektywnych, 1 badanie prospektywne kohortowe i jedno badanie kliniczne fazy I / II próba. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii (w 2 badaniach) i wenetoklaksem w połączeniu z HMA lub LDAC (w 5 badaniach).

Przegląd systematyczny obejmował 7 badań z udziałem 224 pacjentów, spośród których 219 miało R/R-AML, 3 pacjentów z MDS i 2 pacjentów z blastycznym plazmacytoidalnym nowotworem komórek dendrytycznych (BPDCN). 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. Średni mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres 1,8-15,8 miesięcy).

Wei 2020 – międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 3 (VIALE-C - NCT03069352). Głównym celem badania była ocena, czy wenetoklaks przy jednoczesnym podawaniu z małą dawką cytarabiny poprawia całkowite przeżycie (OS) w porównaniu z LDAC i placebo u wcześniej nieleczonych pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

Do badania włączano chorych ≥ 18 lat z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. 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).

Ograniczenia jakości badań

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników są następujące:

- 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;

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki badania publikacja Wei 2019: 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%.

Skuteczność: Spośród 82 pacjentów włączonych do analizy, 54% z nich uzyskało CR/CRi (95%CI: 42%; 65%), w tym 26% stanowili chorzy z CR, a 28% badanych uzyskało 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 miesiąca (95%CI: 5,7; 14,2 miesiąca). 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 (13,5 miesiąca; 95% CI: 7,0; 18,4 miesiąca) w porównaniu do pacjentów, którzy stosowali uprzednio HMA (4,1 miesiąca; 95% CI, 2,9; 10,1 miesiąca).

Bezpieczeństwo: 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.

Wyniki badania Dinardo 2018: Do analizy włączono 145 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 74 lata (zakres 65-86). U 51% pacjentów odnotowano umiarkowane ryzyko cytogeniczne, u 49% pacjentów niskie ryzyko cytogeniczne. 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).

Skuteczność: W populacji ITI wskaźnik CR wynosił 37%, a wskaźnik CRi wynosił 30%. Odsetek odpowiedzi (CR + CRi) wyniósł 97/145 (67%), 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]).

Wskaźnik CR + CRi wynosił 73% w grupie wenetoklaksu 400 mg + HMA, natomiast 65% dla wenetoklaksu 800 mg + HMA ($p = 0,35$). ORR dla grupy wenetoklaksu 400 mg + HMA wyniósł 73% w porównaniu z 68% w grupie wenetoklaksu 800 mg + HMA, ($p = 0,57$). Wskaźniki odpowiedzi (ang. response rate) były podobne w grupie wenetoklaksu 400 mg + azacytydyna oraz w grupie wenetoklaksu 400 mg + decytabiny (odpowiednio 76% vs 71%).

Bezpieczeństwo: Częste zdarzenia niepożądane ($> 30\%$) obejmowały nudności 88 (61%), biegunkę 76 (52%), zaparcia 70 (48%), gorączkę neutropeniczną 63 (43%), zmęczenie 54 (37%), hipokaliemia 49 (34%), zmniejszenie apetytu 48 (33%), zmniejszenie liczby białych krwinek 45 (31%). Ogółem 46 pacjentów (32%) zmarło podczas okresu obserwacji > 30 dni, po ostatniej dawce badanego leku.

3.2.3 Dodatkowe informacje

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL

„Podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxto oparte jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 546 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii. Analizą bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z jednego badania III fazy (MURANO), dwóch badań II fazy (M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z PBL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniach fazy II i I uczestniczyło 352 wcześniej leczonych pacjentów z PBL, w tym 212 pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p i 146 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii.

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 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 TLS. W badaniach stosowania w monoterapii najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna”.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

Wyniki przeglądu systematycznego Bewersdorf 2020 - Na podstawie wszystkich 7 badań włączonych do przeglądu systematycznego, ORR wyniósł 31,1% (95% CI: 21,8% - 42,2%, dla wenetoklaksu w monoterapii ORR wyniósł 20,7% (95% CI: 10,7% - 36,3%) i dla wenetoklaksu + HMA / LDAC 38,7% (95% CI: 25,5% - 53,9%). Odnotowano istotnie statystycznie heterogeniczność wśród badań oceniających wenetoklaks + HMA / LDAC ($Q = 11,8$; $I^2 = 66,2\%$; $p = 0,02$).

Wskaźnik CR / CRi dla wszystkich badań łącznie wynosił 26,7% (95% CI: 17,6% - 38,3%), dla wenetoklaksu w monoterapii 20,7% (95% CI: 10,7% - 36,3%) oraz dla wenetoklaksu + HMA / LDAC 32,8% (95% CI 19,1% - 50,3%). Istniała istotnie statystyczna niejednorodność pomiędzy badaniami wenetoklaks + HMA / LDAC ($Q = 15,1$; $I^2 = 73,5\%$; $p = 0,004$).

Współczynnik CR dla wszystkich badań łącznie wyniósł 18,3% (95% CI: 11,3% - 28,4%), dla wenetoklaksu w monoterapii 13,5% (95% CI 2,6% - 47,4%) oraz dla wenetoklaksu + HMA / LDAC 19% (95% CI: 11,4% - 29,9%). Występowała istotnie statystyczna niejednorodność badań badanie samego wenetoklaksu ($Q = 2,6$, $I^2 = 61,6\%$, $p = 0,11$).

Mediana OS zgłaszana w poszczególnych badaniach dla wszystkich pacjentów leczonych wenetoklaksem w monoterapii wynosiła 1,8 - 7,8 miesiący, wenetoklaksem + HMA / LDAC wynosiła 3,0 - 6,6 miesiąca. Mediana OS w poszczególnych badaniach z zastosowaniem wenetoklaksu w monoterapii wynosiła od 12,1 do 16,6, z zastosowaniem wenetoklaksu + HMA / LDAC wynosiła 4,8 do 12,1 miesiąca.

We wszystkich badaniach ORR dla pacjentów wcześniej leczonych HMA wynosił 29% (95% CI: 19,7% - 40,4%), dla wenetoklaksu w monoterapii 25,9% (95% CI: 13,5% - 43,9) i dla wenetoklaksu + HMA / LDAC 31,1% (95% CI: 19% - 46,6%).

Wybrane ograniczenia przedstawione przez autorów przeglądu: Heterogeniczność pomiędzy badaniami pod względem liczby pacjentów włączonych do każdego ramienia i raportowania wyników, wykluczała porównanie

odsetka odpowiedzi. Brak wystarczających danych do oceny zdarzeń niepożądanych w ramach przeprowadzonej metaanalizy. Nie możliwe było ustalenie, czy określone mutacje mogłyby służyć jako biomarkery do przewidywania odpowiedzi na leczenie wenetoklaksem. Ponadto nie możliwe było dokonanie rozróżnienia między pierwotnymi nawrotami, wczesnymi i późnymi opornościami, jak również pierwszymi lub zaawansowanymi nawrotami oraz wpływu wcześniejszego otrzymania SCT lub czasu trwania leczenia HMA. Nie możliwa była ocena wpływu leczenia opartego na wenetoklaksie na OS.

Wyniki badania Wei 2020 (na podstawie abstraktu)

Mediana wieku wynosiła 76 lat (zakres 36–93), 38% miało wtórną AML, a 20% miało wcześniejsze leczenie środkiem hipometylującym (HMA).

Skuteczność: Planowa analiza wykazała, że w grupie otrzymującej wenetoklaks (Ven) zaobserwowano 25% zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu z Placebo + LDAC (współczynnik ryzyka [HR] 0,75 [95% CI 0,52–1,07], $p = 0,11$), wartość nie była istotna statystycznie. Mediana OS wyniosła 7,2 miesiąca i 4,1 miesiąca odpowiednio dla Ven + LDAC i Placebo + LDAC. Nieplanowana analiza z dodatkowymi 6 miesiącami okresu obserwacji wykazała 30% zmniejszenie ryzyka zgonu u osób w grupie otrzymującej Ven (HR 0,70; 95% CI 0,50–0,98; $p = 0,04$). Wskaźniki całkowitej remisji CR / CRi wyniosły odpowiednio 48% i 13% dla ramienia Ven + LDAC i Placebo + LDAC.

Bezpieczeństwo: 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%).

Informacje ze stron URPL, EMA, FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA (nie ujętych w ChPI) na temat leku Venclyxto.

21 marca 2019 FDA opublikowała oświadczenie o bezpieczeństwie, dotyczące zwiększonego ryzyka śmierci u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim otrzymujących Venclexta w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z grupą kontrolną.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-risks-associated-investigational-use-venclexta-multiple-myeloma>

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski (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 podkreślić, że FDA w procedurze przyspieszonej zarejestrowało stosowanie substancji czynnej venetoclaxum (produktu Venclexta) u pacjentów w ostrej białaczce szpikowej (dodatkowe informacje przedstawiono w rozdziale „2.3.Oceniana technologia”).

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 2 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 21.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa. Zgodnie z zawartymi w zleceniu MZ informacjami na temat pacjenta, przy opisie wytycznych skupiono się na leczeniu chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_stan_dardy
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology* <https://www.esmo.org/guidelines>.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne za pomocą wyszukiwarki internetowej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: polskie PTOK 2013 oraz dwie europejskie ESMO 2020 i ELN 2017. Polskie wytyczne dla chorych >60 r.ż. zalecają udział w badaniach klinicznych,

chemioterapię w niskich dawkach lub BSC. 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 hipometylujące HMA (azacytydyna lub decytabina), cytarabina w niskich dawkach LDA, 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 w/w opcji można rozważyć przeprowadzenie HSCT.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd rekomendacji klinicznych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
PTOK 2013 (Polska)	Wytyczne opublikowane przed pierwszą europejską rejestracją wenetoklaksu. <u>Leczenie AML u chorych powyżej 60. roku życia</u>					
	Wiek powyżej 60 lat jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w AML. U starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową (MDR, multidrug resistance). Ze względu na niezadowolające dotychczasowe wyniki leczenia chorych powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego.					
	U chorych, którzy po standardowej chemioterapii indukującej uzyskali CR, należy stosować leczenie konsolidujące za pomocą 1–2 cykli średnich dawek cytarabiny oraz rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, reduced-intensity conditioning).					
	Wiek 60-75 lat			Wiek >75 lat		
	PS 0-2			PS >2		
	Ryzyko niskie ¹	Ryzyko pośrednie I i II	Ryzyko wysokie ⁴	PS >2	PS 0-2	PS >2
	Leczenie indukujące lub LD-Ara-C lub badania kliniczne	Badania kliniczne lub leczenie indukujące lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³)	Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³) lub leczenie indukujące	Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³) lub BSC	Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³) lub BSC	BSC lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³)
	¹ Z wyjątkiem AML poprzedzonej MDS i AML zależnej od terapii; ² odpowiedź najczęściej obserwuje się dopiero po 3–4 kursach leczenia; ³ azacytydyna jest zarejestrowana dla AML z odsetkiem blastów w szpku w przedziale 20–30%; ⁴ chory z AML poprzedzoną MDS i AML zależną od terapii są kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka					
	Leczenie indukujące — Ara-C 100–200 mg/m ² /d. przez 7 dni + DNR 45–60 mg/m ² /d. przez 3 dni lub IDA 10 mg/m ² /d. przez 3 dni lub MIT 12 mg/m ² /d. przez 3 dni					
	Postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie Mimo istotnego postępu w leczeniu AML 20–40% chorych nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej chemioterapii indukującej. U chorych w częściowej remisji (PR, <i>partial remission</i>) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2–3 g/m ²) lub średnie (1–1,5 g/m ²) dawki Ara-C. U około 50–70% chorych, u których uzyskano CR, w ciągu 3 lat dochodzi do nawrotu. Czas trwania pierwszej remisji jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych. U chorych pierwotnie opornych na standardową chemioterapię oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 miesięcy) rokowanie jest znacznie gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Dotychczas nie opracowano zasad standardowego postępowania w tej grupie pacjentów. Propozycje postępowania w nawrocie choroby przedstawiono w tabeli poniżej.					
Chorzy >60 r.ż.						
Nawrót <12 mies.			Nawrót >12 mies.			
Badania kliniczne lub BSC lub			Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii ¹ + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawka alternatywny) lub			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) ²	chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) ² lub BSC
	<p>¹ Można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję; ² wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych</p> <p>Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>	
ESMO 2020 (Europa)	<p>Pacjenci niekwalifikujący się do indukcji i konsolidacji z zastosowaniem chemioterapii – I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Azacytydyna i decytabina są obecnie pierwszym wyborem [II, B]. Chociaż uważa się, na podstawie wstępnych wyników, że wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną lub cytarabiną w niskich dawkach (LDAC) będzie bardziej skuteczny od aktualnie dostępnych opcji leczenia wśród chorych niekwalifikujących się do indukcji i konsolidacji z zastosowaniem ChT, to trzeba poczekać na ostateczne wyniki trwających badań RCT, zanim będzie można z całą pewnością zalecić jego stosowanie [III, A]. LDAC pozostaje alternatywą dla azacytydyny/decytabiny z wyjątkiem chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, u których LDAC wykazuje bardzo słabą aktywność [II, B]. Jeśli pacjent był wcześniej leczony HMA w przebiegu MDS: HMA + wenetoklaks [III, B]; opcją są również LDAC lub 6-merkaptopuryna lub hydroksymocznik [III, C]; Jeżeli uzyskano co najmniej stabilizację choroby to należy kontynuować leczenie oraz rozważyć możliwość przeprowadzenia allo-HSCT; <p>Obecne dowody wskazują, że 21%-43% pacjentów, którzy stosowali leki hipometylujące (HMA), a następnie HMA i wenetoklaks uzyskali odpowiedź na leczenie. LDAC lub BSC pozostają opcją do zastosowania, jeżeli nie ma dostępnych badań klinicznych [III, C].</p> <p>Nawrotowa/oporna AML</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z pierwotną opornością, kwalifikujący się do ChT: alloHSCT lub DLI [III, B]; chorzy z nawrotem choroby, kwalifikujący się do ChT: reindukcja z zastosowaniem cytarabiny/antracykliny [III, B]; jeżeli uzyska się odpowiedź CR/CRi/PR to w ramach konsolidacji alloHSCT lub DLI [III, B]; pozostali: HMA lub LDAC (skojarzone z wenetoklaksem jeśli dostępny) lub ivosiden b/enasidenib jeśli obecna mutacja IDH 1/2 lub melfalan lub BSC [IV, B]; w przypadku uzyskania CR/CRi/PR/SD należy kontynuować terapię [IV, B]. <p><i>Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ..), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</i></p>	
ELN 2017 (Europa)	<p>W wytycznych eksperci podkreślili, że kluczowym kryterium w wyborze terapii AML jest kwalifikacja do intensywnej chemioterapii indukującej. Natomiast wiek pacjenta jest jednym z, ale nie podstawowym, kryterium brany pod uwagę przy doborze ścieżki leczenia.</p> <p>Pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> azacytydyna do progresji; decytabina do progresji; niskie dawki cytarabiny do progresji – nie zalecane u chorych z niekorzystnym ryzykiem genetycznym; BSC, w tym hydroksymocznik – dla chorych, którzy nie tolerują bądź nie życzą sobie terapii przeciwbiałaczkowej. <p>Starsi pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii:</p> <p>Możliwości leczenia są ograniczone do BSC, terapii o małej intensywności oraz badań klinicznych. Opcją mało intensywnej terapii jest cytarabina w niskich dawkach oraz leki hipometylujące. Leczenie chorych niekwalifikujących się do intensywnej ChT i większości starszych osób z AML jest obecnie niesatysfakcjonujące. Mocno rekomendujemy włączenie takich pacjentów do badań klinicznych.</p> <p>Oporna i nawrotowa choroba – leczenie ratunkowe:</p> <p>Nie ma ustalonego standardu leczenia. Dlatego włączenie takich pacjentów do badania klinicznego powinno być priorytetem, jeśli możliwe. U młodych dorosłych (16-49 lat) drugie CR może być osiągnięte po zastosowaniu intensywnej terapii ratunkowej. Korzyści mogą zostać osiągnięte także po przeprowadzeniu allo-HCT. Innym podejściem może być zastosowanie krótkiego kursu chemioterapii (fludarabina, cytarabina, amsakryna) bezpośrednio przed kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC) i allo-HCT. W przypadku chorych niekwalifikujących do intensywnej ChT ratunkowej brakuje skutecznych metod leczenia.</p> <p>Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>	

* idarubicynę można zastąpić mitoksantronem (FLAG-MITO) lub amsakryną (FLAG-AMSA); **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **ELN** – European Leukemia Network; **ChT** – chemioterapia; **AML** – ostra białaczka szpikowa; **PS**- stan sprawności (ang. performance status); **CR** – całkowita remisja (ang. complete remission); **LD-AraC/LDAC** – małe dawki cytarabiny; **allo-HSCT** – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; **autoHSCT** - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; **BSC** – najlepsze leczenie wspomagające; **MRD** – zgodny dawca rodzinny; **MUD** – zgodny dawca niespokrewniony; **HMA** – leki hipometylujące (hypomethylating agent); **DLI** – infuzja limfocytów dawcy; **RIC** – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności; **CRi** – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; **PR** – częściowa odpowiedź; **SD** – stabilna choroba; **IDAC** – średnie dawki cytarabiny; **G-CSF** – czynnik wzrostu kolonii granulocytów.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Na dzień zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od eksperta.

Odnalezione rekomendacje kliniczne (PTOK 2013, ESMO 2020 i ELN 2017) dla pacjentów z AML nie kwalifikujących się do chemioterapii i/lub w podeszłym wieku rekomendują zastosowanie leków hipometylujących HMA (azacytydyna lub decytabina) i cytarabinę w niskich dawkach.

Warto zauważyć, że produkty lecznicze zawierające azacytydynę i cytarabinę są aktualnie finansowane ze środków publicznych. Cytarabina finansowana jest w ostrej białaczce szpikowej (Załącznik C.14. Obwieszczenia MZ), natomiast azacytydyna finansowana jest w ostrej białaczce szpikowej z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (Załącznik C.69.a Obwieszczenia MZ).

Produkt leczniczy Dacogen (decytabina) zarejestrowany przez EMA do leczenia pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia, którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii. Decytabina nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych na terenie Polski. W związku z powyższym w opinii analityków substancja czynna decytabina stanowi technologię alternatywną.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne kliniczne oraz informacje wskazane w zleceniach MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna (decytabina).

Skuteczność i bezpieczeństwo alternatywnej technologii medycznej - decytabina

Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie ChPL Dacogen

Skuteczność: „Stosowanie produktu Dacogen było przedmiotem otwartego, randomizowanego, wielośrodowego badania III fazy(DACO-016) u pacjentów z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). 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 podawana podskórnie w dawce 20 mg/m² raz na dobę, przez kolejnych 10 dni, powtarzane co 4 tygodnie (n=215; 88,5%). Dacogen podawano w dawce 20mg/m² raz na dobę w 1godzinnym dożylnym wlewie przez kolejnych 5 dni, powtarzane co 4 tygodnie.

Osoby, które uznano za kandydatów do standardowej indukcji chemioterapii, nie zostały włączone do badania, jak wykazano w charakterystyce wyjściowej poniżej. Mediana wieku w populacji z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat,ITT) 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. 25% osób badanych miało status wydolności ECOG ≥ 2 . 81% osób badanych miało istotne choroby współistniejące (np.: zakażenie, zaburzenia serca, zaburzenia płuc). Liczebność pacjentów leczonych produktem Dacogen wyniosła: rasa biała 209 (86,4%) i rasa azjatycka 33 (13,6%)”.

„Pierwszorzędowym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek całkowitych remisji oceniany przez niezależnych ekspertów. Trzeciorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia bez progresji i czas przeżycia bez wystąpienia zdarzenia.

Mediana całkowitego czasu przeżycia w populacji ITT wyniosła 7,7 miesięcy u osób leczonych produktem Dacogen w porównaniu do 5,0miesiący u osób w grupie TC (współczynnik ryzyka HR=0,85; 95%CI: 0,69; 1,04; p=0,1079). Ta różnica nie uzyskała znamienności statystycznej, jednakże stwierdzono trend w kierunku poprawy przeżywalności z 15% zmniejszeniem ryzyka zgonu u osób w grupie otrzymującej produkt Dacogen. Gdy usunięto

terapię potencjalnie modyfikującą chorobę (np.: indukcja chemioterapii lub czynnik hipometylujący) analiza całkowitej przeżywalności wykazała 20% zmniejszenie ryzyka zgonu u osób w grupie otrzymującej produkt Dacogen [HR=0,80; (95%CI: 0,64; 0,99), wartość p=0,0437].

W analizie danych dojrzałej przeżywalności z dodatkowym 1 rokiem, wpływ produktu Dacogen na całkowity czas przeżycia, wykazano kliniczną poprawę w porównaniu do grupy TC (7,7 miesiący vs. 5,0 miesiący, odpowiednio, współczynnik ryzyka=0,82; 95%CI: 0,68; 0,99; nominalna wartość p=0,0373)".

„W oparciu o wstępną analizę w populacji ITT, osiągnięto statystycznie znaczącą różnicę w całkowitym odsetku odpowiedzi (CR+CRp) na korzyść osób w grupie Dacogen, 17,8% (43/242), w porównaniu do grupy TC, 7,8% (19/243); różnica terapii 9,9% (95%CI: 4,07; 15,83), p=0,0011. 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 miesiący. Czas przeżycia bez progresji był znacząco dłuższy u osób z grupy Dacogen, 3,7 miesiący (95%CI: 2,7; 4,6), w porównaniu z osobami z grupy TC, 2,1 miesiący (95%CI: 1,9; 3,1); współczynnik ryzyka 0,75 (95%CI: 0,62; 0,91), p=0,0031”.

„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.

Stosowanie produktu Dacogen jako terapii wstępnej badano również w otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy (DACO-017) u 55 osób >60 lat z ostrą białaczką szpikową zgodnie z klasyfikacją WHO. Pierwszorzędownym punktem końcowym była pełna remisja (CR), oceniana przez niezależnych ekspertów. Drugorzędownym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia. Dacogen podawano w dawce 20mg/m² raz na dobę w 1-godzinnym dożylnym wlewie przez kolejnych 5 dni, co powtarzano co 4 tygodnie. W analizie ITT, odsetek CR 23,6% (95%CI: 13,2; 37) stwierdzono u 13/55 osób otrzymujących Dacogen. Mediana czasu do osiągnięcia CR wyniosła 4,1 miesiący, a mediana czasu trwania CR wyniosła 18,2 miesiący. Mediana całkowitego czasu przeżycia w populacji ITT wyniosła 7,6 miesiący (95%CI: 5,7; 11,5)”.

Bezpieczeństwo: „Najczęściej (≥35%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były gorączka, niedokrwistość i małopłytkowość.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4 (≥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%)”.

6. Konkurencyjność cenowa

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Venclyxto oraz technologii alternatywnej

Produkt leczniczy	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Venclyxto (wenetoklaks)	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████ (netto) ██████████ (brutto) ^{A*}
	według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	24 766,56 ^B	24 766,56 (brutto) ^B
Dacogen (decytabina)	Raport AOTMiT nr OT.422.35.2019	██████████	██████████ (brutto)**

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

* zgodnie z wnioskiem w ramach 3-miesięcznej terapii wnioskuje się o 1 opakowanie leku.

** koszt 15 fiolek

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

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest decytabina (produkt leczniczy Dacogen). Koszt 3 cykli terapii tym lekiem wynosi: ██████████ PLN brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano dane pochodzące ze zlecenia MZ nr [084/2019](#) w BIP AOTMiT (Raport AOTMiT nr OT.422.35.2019). Produkt Dacogen nie jest obecnie finansowany na terenie Polski, w związku z czym brak jest alternatywnych danych dotyczących kosztów leku.

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Bewersdorf 2020	Bewersdorf JP et al. Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. <i>Haematologica</i> . 2020 Jan 23. pii: haematol.2019.242826
Dinardo 2018 (M14-358, NCT02203773)	DiNardo CD et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. <i>Blood</i> . 2019 Jan 3;133(1):7-17.
Dinardo 2018a (M14-358, NCT02203773)	DiNardo CD et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. <i>Lancet Oncol</i> . 2018 Feb;19(2):216-228
Wei 2019 (M14-387, NCT02287233)	Wei AH et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2019 May 20;37(15):1277-1284.
Wei 2020 (VIALE-C - NCT03069352)	Wei AH et al. Venetoclax plus LDAC for patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy: phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood blood.2020004856 . (dostęp: https://ashpublications.org/blood/article-abstract/doi/10.1182/blood.2020004856/454176/Venetoclax-plus-LDAC-for-patients-with-untreated?redirectedFrom=PDF)
Kantarjian 2012	Kantarjian et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 30:2670-2677
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2013	Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
ESMO 2020	Heuser M et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> (2020); 31(0): 0-0.
ELN 2017	Dohner M et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. <i>BLOOD</i> , 26 JANUARY 2017, VOLUME 129, NUMBER 4.
Pozostałe publikacje	
ChPL Venclyxto (wenetoklaks)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) (dostęp 25.04.2020 r.)
ChPL Dacogen (decytabina)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacogen (decytabina) (dostęp 27.04.2020 r.) https://www.esmo.org/oncology-news/FDA-Approves-Venetoclax-in-Combination-for-AML-in-Adults
FDA Venclexta (wenetoklaks)	https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208573s009lbl.pdf
AWA OT.4331.1.2019_Rydapt_AML	Rydapt, midostaurinum, kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., EAN: 5909991353995; Rydapt, midostaurinum, kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., EAN: 5909991341527, w ramach programu lekowego: "Modostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0)" (zlecenie nr 10/2019 w BIP Agencji)
Raport AOTMiT nr OT.422.35.2019	Dacogen, decytabinum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 50 mg, 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 lekových (zeczenie nr 084/2019 w BIP AOTMiT)

9. Załączniki

9.1. Kryteria włączenia do programu lekowego

Tabela 7. Kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.103. „leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)”

„Część I: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy bez delecji 17p lub/i mutacji TP53)”
<p>1) Kryteria kwalif kacji: Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności wg ECOG 0–1; 3) brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych. 4) brak del17p lub/i mutacji TP53 (mTP53); 5) stwierdzona: <ol style="list-style-type: none"> a) oporność PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) lub b) wczesny nawrót PBL po pierwszej 1 linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia). <p>Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci leczeni wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w ramach innych sposobów finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalif kacji wskazane w punkcie 1. oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalif kowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w pkt 3.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem i 12 mies. po zakończeniu leczenia rytuksymabem.</p> <p>2) Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.</p> <p>3) Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu; 2) jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny; 3) aktywne, ciężkie zakażenia; 4) stan silnie obniżonej odporności; 5) ciąża lub karmienie piersią; 6) nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów; 7) aktywne zapalenie wątroby typu B. <p>4) Kryteria wyłączenia z udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka lub 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu; 3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL; 4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) podczas okresu leczenia rytuksymabem; 5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii; 6) ciąża lub karmienie piersią; 7) rezygnacja pacjenta.
Część II: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53)
<p>1) Kryteria kwalif kacji: Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej 2) stan sprawności wg ECOG 0–1 3) brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wyn kają z Charakterystyk Produktów Leczniczych 4) potwierdzona obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53). <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem i 12 mies. po zakończeniu leczenia rytuksymabem.</p> <p>2) Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie w programie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu , o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.</p> <p>3) Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu 2) jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny 3) aktywne, ciężkie zakażenia 4) stan silnie obniżonej odporności 5) ciąża lub karmienie piersią 6) nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów 7) aktywne zapalenie wątroby typu B. <p>4) Kryteria wyłączenia z udziału w programie:</p>

<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu 3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL. 4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) podczas okresu leczenia rytuksymabem 5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii 6) ciąża lub karmienie piersią 7) rezygnacja pacjenta.
<p>Część III: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem)</p>
<p>1. Kryteria kwalifikacji: Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) obecność wskazań do leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL); 3) pacjenci z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem 4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego. <p>lub</p> <p>B. Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wenetoklaksem w ramach innych źródeł finansowania pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji (pkt A) przed pierwszorazowym podaniem wenetoklaksu.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia.</p> <p>Do programu lekowego nie kwalifikuje się kobiet w ciąży.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieakceptowalna toksyczność; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) ciąża lub karmienie piersią; 4) rezygnacja pacjenta.

9.2 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 22.04.2020 r.)

Search (((((((Acute myeloblastic leukemia) OR Acute nonlymphoblastic leukemia) OR Acute myelogenous leukemia) OR aml) OR "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Acute myeloid leukemia) AND ((((((Venclxyto) OR "venetoclax" [Supplementary Concept]) OR venetoclax) OR ABT-199) OR RG7601) OR RG-7601) OR GDC-0199)	225
Search (((((((Acute myeloblastic leukemia) OR Acute nonlymphoblastic leukemia) OR Acute myelogenous leukemia) OR aml) OR "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Acute myeloid leukemia)	85653
Search Acute myeloblastic leukemia	78283
Search Acute nonlymphoblastic leukemia	77973
Search Acute myelogenous leukemia	80548
Search aml	31944
Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	54638
Search Acute myeloid leukemia	77729
Search ((((((Venclxyto) OR "venetoclax" [Supplementary Concept]) OR venetoclax) OR ABT-199) OR RG7601) OR RG-7601) OR GDC-0199	1021
Search GDC-0199	911
Search RG-7601	906
Search RG7601	906
Search ABT-199	1020
Search venetoclax	906
Search "venetoclax" [Supplementary Concept]	412
Search Venclxyto	2

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 22.04.2020 r.)

#1	Acute myeloid leukemia	4362	
#2	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees		1485
#3	Acute myelogenous leukemia	681	

#4	Acute nonlymphoblastic leukemia	68
#5	Acute myelocytic leukemia	90
#6	Acute myeloblastic leukemia	336
#7	AML	3943
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	5960
#9	Venclyxto6	
#10	venetoclax	214
#11	ABT-199	44
#12	GDC-0199	23
#13	#9 or #10 or #11 or #12	218
#14	#8 and #13	39

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 22.04.2020 r.)

1	venetoclax.af.	3224
2	Venclyxto.af.	13
3	exp venetoclax/	3117
4	GDC-0199.af.	158
5	RG-7601.af.	5
6	RG7601.af.	3
7	ABT-199.af.	1187
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	3452
9	Acute myeloid leukemia.af.	54006
10	exp acute myeloid leukemia/	34879
11	acute myelogenous leukemia.af.	5714
12	Acute nonlymphoblastic leukemia.af.	87
13	Acute myeloblastic leukemia.af.	11907
14	aml.af.	59508
15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	95675
16	8 and 15	867