

## Opinia nr 83/2020

z dnia 15 lipca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: pierwotna białaczka plazmocytova (ICD-10 C90.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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 (wenetoklaks) we wskazaniu: pierwotna białaczka plazmocytova (ICD-10 C90.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku

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

we wskazaniu: pierwotna białaczka plazmocytova (ICD-10 C90.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W opiniowanym przypadku wzięto pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu w ocenianej populacji. Niemniej ze względu na fakt, iż wnioskowaną technologię można rozumieć jako terapię celowaną, a oceniane wskazanie jest chorobą ultrazadką, prowadzenie badań może być ograniczone.

W ramach oceny efektywności klinicznej odnaleziono 3 opisy przypadków: Jelinek 2019, w którym wenetoklaks stosowany był w monoterapii oraz Gonsalves 2017 i Nalghranyan 2019, w których pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną z wenetoklaksem.

We wszystkich 3 przypadkach terapię wenetoklaksem rozpoczęto ze względu na obecność translokacji pomiędzy chromosomami 11 i 14 pary.

U wszystkich pacjentów po zastosowanym leczeniu nie wykazano obecności choroby resztkowej. W badaniu Jelinek 2019 po ok. 7 mies. od rozpoczęcia stosowania wenetoklaksu w monoterapii, nadal kontynuowano leczenie, nie obserwując przy tym występowania zdarzeń niepożądanych innych niż trombocytopenia 1-go stopnia. W badaniu Gonsalves 2017 pacjentka była obserwowana jedynie przez miesiąc od rozpoczęcia terapii. W opisie przypadku Nalghranyan 2019 pacjent pozostawał w całkowitej remisji po 10 mies. od rozpoczęcia schematu zawierającego wenetoklaks. W badaniach Gonsalves 2017 i Nalghranyan 2019 nie raportowano zdarzeń niepożądanych. Przy czym należy zaznaczyć, że analizowanych badaniach stosowano lek Venclxyto w innym dawkowaniu niż wnioskowane.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Venclxyto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN 8054083013688,
- Venclxyto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, kod EAN 8054083013718,
- Venclxyto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN 8054083013695,
- Venclxyto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN 8054083013701,
- Venclxyto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN 8054083013916,

we wskazaniu: pierwotna białaczka plazmocytoza (ICD-10 C90.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Białaczka plazmatycznokomórkowa (ang. *plasma cell leukemia*, PCL) (ICD10 C90.1) to rzadka i agresywna białaczka i dyskracja plazmocytoz, stanowiąca agresywną formę szpiczaka mnogiego. Wyróżnia się białaczkę plazmatycznokomórkową pierwotną i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka mnogiego (ang. *multiple myeloma*, MM). Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu postaciach obserwuje się częstą inaktywację genu TP53 przez mutację lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim okresem przeżycia.

Szacuje się, że rozpowszechnienie PCL w Europie wynosi 4/10 000 000 osób na rok i dotyczy 0,5% pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W przeszłości pierwotna PCL występowała częściej niż wtórna postać choroby (60-70%). Niemniej w ostatnich latach liczba przypadków wtórnej PCL wzrasta, prawdopodobnie w związku z poprawą przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Stąd przyjmuje się, iż obecnie dystrybucja pacjentów pomiędzy obydwoimi typami choroby jest podobna.

Translokacja t(11;14) występuje wg. różnych autorów u 26-60% pacjentów z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową i wiąże się z wysoką ekspresją bcl-2.

Mediana czasu przeżycia wynosi 1-2 lata u starszych pacjentów i 3 lata u pacjentów, u których przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych.

## Alternatywne technologie medyczne

Najnowsze wytyczne amerykańskie wskazują schemat VTD-PACE (bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) jako możliwą opcję leczenia białaczki plazmatycznokomórkowej. Natomiast najnowsze wytyczne europejskie rekomendują u pacjentów z nawrotem lub opornością choroby leczenie skojarzone lenalidomidem lub bertozomibem lub wykorzystanie nowych terapii tj.: kenalidomid lub pomalidomid z deksametazonem i karfilzomibem lub przeciwciałami monoklonalnymi (daratumumab lub elotuzumab), a także przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Należy zauważyć, iż w ocenianej populacji zastosowano już rekomendowane przez wytyczne terapie tj. schemat VDT-PACE oraz leczenie immunomodulujące (talidomid) w połączeniu z inhibitorem proteasomu (bortezomib). Ponadto z potencjalnych komparatorów wykluczono również nowe terapie tj.: inhibitory proteasomów: karfilzomib i icksazomib ze względu na fakt, iż należą one do tej samej grupy leków co wykorzystany już w terapii bortezomib oraz immunoterapie: lenalidomid, pomalidomid i kenalidomid ze względu na wykorzystanie w terapii talidomidu.

Podkreślić jednocześnie należy, iż potencjalne działanie wenetoklaksu w analizowanym wskazaniu wynikać mogłoby z jego działania cytotoksycznego w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2, co świadczy o tym, iż terapia ta miałaby charakter celowany. Żadna z terapii wymienianych przez wytyczne nie jest ukierunkowana molekularnie.

Podsumowując, mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) brak jest możliwości wskazania technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie 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 BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Venclyxto wskazania rejestracyjne leku obejmują:

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

Wskazania zarejestrowane przez EMA nie obejmują wskazania wnioskowanego, zatem stanowi ono wskazanie off-label.

Warto wspomnieć, że w pierwotnej białaczce plazmatycznokomórkowej może dochodzić do nadekspresji Bcl-2 w związku z istnieniem translokacji pomiędzy chromosomami 11 i 14 pary. Zaburzenie tego typu występuje w populacji, której dotyczy analizowany wniosek. Potencjalna rola wenetoklaksu w tym wskazaniu może wynikać z faktu, iż produkt ten jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2). W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono trzy opisy przypadków dotyczące wnioskowanej technologii:

- Jelinek 2019 – 58-letni mężczyzna z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową z współistniejącą ostrą niewydolnością nerek, z obecnością zmian osteolitycznych w obrębie układu szkieletowego. Historia leczenia: bortezomib i deksametazon (VD); intensyfikacja leczenia po 2 cyklach VD z zastosowaniem hyperCVAD-VD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon). Następnie przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych z melfalanem w zredukowanej dawce (140 mg/m<sup>2</sup>). Uzyskano bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, ang. *very good partial response*). Pierwsze objawy nawrotu wystąpiły 6 miesięcy po przeszczepie. Monoterapię wenetoklaksem rozpoczęto ze względu na obecność translokacji t(11; 14) oraz bezpłatny dostęp do leku (w ramach *pre-approval access program*). Okres obserwacji wynosił ok. 7 miesięcy.
- Gonsalves 2017 – 55-letnia kobieta z nawrotową pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową z translokacją t(11;14). Historia leczenia: karfilomib, lenalidomid i deksametazon (łącznie 4 cykle). Po 14. dniach od odstawienia terapii, w związku z przygotowaniem do mobilizacji komórek krwiotwórczych, u pacjentki nastąpił nagły nawrót. Zastosowano terapię ratunkową schematem VDT-PACE. Następnie przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych z wysoką dawką melfalanu – nawrót po 30 dniach. Terapia ratunkowa schematem z przeciwciałem monoklonalnym: daratumumab, dokosrubicyna, cyklofosfamid i deksametazon. U pacjentki stosowano leczenie skojarzone: wenetoklaks z daratumumabem. Terapię wenetoklaksem włączono ze względu na obecność translokacji pomiędzy chromosomami 11 i 14 pary. Okres obserwacji wynosił 1 miesiąc.
- Nalghranyan 2019 – 74-letni mężczyzna z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową z translokacją t(11;14) i mutacją TP53 z zaburzoną czynnością nerek. Historia leczenia: terapia ratunkowa schematem VDT-ACE. U pacjenta stosowano leczenie skojarzone: wenetoklaks z daratumumabem. Terapię wenetoklaksem włączono ze względu na obecność translokacji pomiędzy chromosomami 11 i 14 pary. Okres obserwacji: 10 miesięcy od włączenia schematu opartego na wenetoklaksie.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Jelinek 2019

Zgodnie z wynikami badania po pierwszym cyklu terapii z wenetoklaksem nastąpił szybki spadek poziomu łańcuchów lambda i normalizacja poziomu wskaźnika wolnych łańcuchów lekkich (FLC).

Odpowiedź na leczenie oceniano po 9 cyklach terapii wenetoklaksem. Ocena poziomu minimalnej choroby resztkowej wykazała wynik ujemny (negative response, czułość 10<sup>-6</sup>, badanie przeprowadzono z zastosowaniem cytometrii przepływowej nowej generacji (ang. *next gene-ration flow*)).

W wynikach badania tomografii komputerowej obserwowano zanik zmian patologicznych.

#### Gonsalves 2017

Zgodnie z wynikami badania po pierwszym cyklu terapii z wenetoklaksem doszło do poprawy poziomu wolnych łańcuchów kappa i lambda.

Po 3 cyklach biopsja szpiku kostnego, badanie morfologiczne i immunofenotypowe nie wykazały obecności komórek plazmatycznych.

W ocenie minimalnej choroby resztkowej z zastosowaniem 6-kolorowej cytometrii nie zidentyfikowano plazmocytów klonalnych.

Autorzy badania wskazali, iż wprawdzie odpowiedzi hematologicznej nie można przypisywać jedynie produktowi wenetoklaks jednak należy mieć na względzie oporność pacjenta na inhibitory proteasomu i uzyskanie jedynie stabilizacji choroby po pierwszym cyklu leczenia opartym na daratumumabie.

#### Nalghranyan 2019

Zgodnie z wynikami badania po zastosowaniu schematu zawierającego wenetoklaks u pacjenta doszło do istotnego zmniejszenia masy guza, a co za tym idzie poprawy funkcji nerek.

2 mies. od rozpoczęcia terapii u pacjenta wystąpiła rygorystycznie zdefiniowana całkowita remisja.

W 4 mies. terapii przeprowadzona 8-kolorowa cytometria nie wykazała obecności minimalnej choroby resztkowej (1 komórka szpiczaka/ 105 komórek).

Pacjent pozostawał w całkowitej remisji po 10 mies. terapii.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Jelinek 2019

Zgodnie z wynikami badania wenetoklaks był dobrze tolerowany. Nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Trombocytopenia 1-go stopnia stanowiła jedyne raportowane zdarzenie niepożądane.

W okresie ok. 7 miesięcy od rozpoczęcia stosowania wenetoklaksu w monoterapii, nadal kontynuowano leczenie, nie obserwując przy tym występowania dodatkowych zdarzeń niepożądanych.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

W ChPL Venclyxto podano, że sumaryczny profil bezpieczeństwa leku oparty jest na danych pochodzących od 546 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem były: neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych. W badaniach, w których wenetoklaks był podawany w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów 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. U pacjentów poddanych monoterapii wenetoklaksem najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie rejestracyjne dla leku Venclyxto nie obejmuje wskazania wnioskowanego (pierwotna białaczka plazmatycznokomórkowa). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

Tym samym brak jest możliwości oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT, lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu w ocenianej populacji. Do analizy włączono 3 opisy przypadków, które stanowią dowody naukowe o najniższym poziomie wiarygodności;
- historia leczenia pacjentów w badaniach różni się od uprzednio stosowanych terapii w populacji, której dotyczy wnioski. Dodatkowo w uwzględnionych badaniach pacjenci otrzymywali inne niż wnioskowana dawki wenetoklaksu. Ponadto w jednym badaniu wenetoklaks stosowany był w monoterapii (Jelinek 2019), natomiast w dwóch pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną, w tym z daratumumabem (Gonsalves 2017, Nalghranyan 2019). Tym samym wyniki badania w zakresie skuteczności stosowania ocenianej technologii mogą nie przekładać się na wnioskowaną populację;
- w badaniach Gonsalves 2017 i Nalghranyan 2019 nie odniesiono się do oceny profilu bezpieczeństwa wenetoklaksu.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. produkt leczniczy Venclyxto (venetoclaxum) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.103 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1). Obecnie dostępnych jest 5 refundowanych prezentacji leku Venclyxto:

- Venclyxto, tabletki powlekane 100 mg, opakowania: 112 tabl., 14 tabl., 7 tabl.;
- Venclyxto, tabletki powlekane 50 mg, opakowanie 7 tabl.;
- Venclyxto, tabletki powlekane 10 mg, opakowanie 14 tabl.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 cykli leczenia wynosi: [REDAKTOWANE]. Koszt wyliczony na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia wynosi: 55,3 tys. zł brutto. Należy zauważyć, iż ceny hurtowe brutto (CHB) leku Venclyxto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia są [REDAKTOWANE] od CHB obliczonych na podstawie danych przedstawionych w ocenianym wniosku. [REDAKTOWANE]

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

W celu przeprowadzenia oszacowań w zakresie wpływu finansowania ocenianej technologii na wydatki płatnika publicznego przyjęto następujące założenia:

- Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie oceny Agencji dla produktu Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa z 2019, zgodnie z którą, całkowita liczba pacjentów z rozpoznaniem C90.1 wg kodu ICD-10 na podstawie danych NFZ, wyniosła w 2018 r. 257 pacjentów. Następnie, biorąc pod uwagę odnalezione dane literaturowe przyjęto, iż około 50% populacji pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową stanowią pacjenci z postacią pierwotną (Rajkumar 2019). Otrzymaną liczebność skorygowano o średni odsetek pacjentów, u których występuje translokacja między chromosomami 11 i 14 pary (43%) obliczony na podstawie danych raportowanych w publikacjach Kumar 2017, Nalghranyan 2019 i Gundesen 2019.
- Schemat dawkowania wenetoklaksu oparto o ChPL Venclxyto.
- W obliczeniach wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz ceny przedstawione w ocenianym wniosku ( [REDACTED] )

Zgodnie z wynikami oszacowań, przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii wenetoklaksem dla płatnika publicznego dla 56 pacjentów wyniesie odpowiednio:

- ok. [REDACTED] przy uwzględnieniu ceny z wniosku,
- ok. 16,96 mln PLN przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Należy jednak podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać potencjalnych, rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewności dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej. Brak jest pełnych danych epidemiologicznych dotyczących pierwotnej i wtórnej białaczki plazmatycznokomórkowej. Dodatkowo, istnieje również niepewność co do czasu trwania terapii i wielkości stosowanych dawek w realnej praktyce medycznej.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego wskazania, w tym 1 polskie, dotyczące terapii nawrotowego/opornego na leczenie PTCL-NOS:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) USA, 2020;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO/CCO) Amerykańsko-kanadyjskie, 2019
- European Society for Medical Oncology (ESMO) Europa, 2017;
- European Myeloma Network (EMN) Europa 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania, 2016;
- Giannopoulos K. et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGS) Polska, 2018.

W odnalezionych polskich wytycznych – Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 r. dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytozy i innych dyskracji plazmocytozy nie odnaleziono szczegółowych zaleceń dotyczących terapii pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową.

W odnalezionych wytycznych NCCN 2020 dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytozy odnaleziono jedynie informacje, iż terapia rekomendowana w przypadku leczenia agresywnej postaci szpiczaka plazmocytozy, oparta na schemacie VTD-PACE (bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) może być opcją terapeutyczną dla pacjentów

nowo zdiagnozowanych, z grupy wysokiego ryzyka, z agresywną postacią choroby pozaszpikowej lub białaczką plazmatycznokomórkową.

Europejskie wytyczne EMN 2018 wskazują na możliwość zastosowania u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową przeciwciał monoklonalnych i leków immunomodulujących, natomiast w wytycznych ESMO 2017 wskazano na konieczność przeprowadzenia badań nad tymi technologiami. Wytyczne EMN 2018 wymieniają również m.in. wenetoklaks jako możliwą przyszłą opcję terapeutyczną dla pacjentów z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową (PPCL), ze względu na potencjalne korzyści szczególnie, u pacjentów z obecnością translokacji t(11; 14), ale nie odnoszą się do niej jako terapii rekomendowanej.

Wytyczne NICE 2016 rekomendują u pacjentów z PPCL zastosowanie chemioterapii w przypadku, jeśli nie było wcześniej zastosowane inne leczenie lub chemioterapii i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.

W wytycznych ASCO/CCO 2019 odnaleziono jedynie informacje, iż u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową lub chorobą pozaszpikową konwencjonalna chemioterapia może odgrywać pewną rolę.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1578.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN 8054083013688, Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, kod EAN 8054083013718, Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN 8054083013695, Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN 8054083013701, Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN 8054083013916, we wskazaniu: pierwotna białaczka plazmocytoza (ICD-10 C90.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 173/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: pierwotna białaczka plazmocytoza (ICD-10 C90.1) oraz raportu nr OT.422.72.2020 „Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: pierwotna białaczka plazmocytoza (ICD-10 C90.1)”, data ukończenia: 9 lipca 2020 r.