



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Venclyxto (wenetoklaks)**  
**we wskazaniu:**  
pierwotna białaczka plazmocytowa (ICD-10 C90.1)

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.72.2020

Data ukończenia: 9.07.2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 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 Deutschland GmbH & Co. KG

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Ara-C</b>	Cytarabina
<b>Bcl-2</b>	(ang. B-cell lymphoma 2)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>EMN</b>	European Myeloma Network
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MM</b>	szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma)
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PBL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
<b>PCL</b>	białaczka plazmatycznokomórkowa (ang. plasma cell leukemia)
<b>PPCL</b>	pierwotna białaczka plazmatycznokomórkowa
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>VDT-ACE</b>	schemat: bortezomib, deksametazon, talidomid, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
<b>VDT-PACE</b>	schemat: bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
<b>VGPR</b>	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.4. Dodatkowe informacje .....	13
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>15</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>18</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>22</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	22

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15 czerwca 2020 r., znak PLD.4530.1578.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 15.06.2020 r.) 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 (wenetoklaks) (5 prezentacji) we wskazaniu: pierwotna białaczka plazmocytoza (ICD-10 C90.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zgodnie ze zleceniem wenetoklaks miałby być stosowany u pacjenta, który stosował m.in. łącznie 3 cykle VDT-PACE, uzyskując bardzo dobrą odpowiedź częściową. Jednakże u pacjenta brak jest możliwości przeprowadzenia autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Istotną informację stanowi, fakt, iż u pacjenta wykazano istnienie translokacji pomiędzy chromosomami 11 i 14 pary w regionie prążków 11q13 i 14q32.

Lek Venclyxto nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu. Podlegał natomiast ocenie Agencji 7-krotnie we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa, chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy, białaczka limfocytowa.

## Problem zdrowotny

Białaczka plazmatycznokomórkowa (ang. plasma cell leukemia, PCL) (ICD10 C90.1) to rzadka i agresywna białaczka i dyskracja plazmocytoz. Wyróżnia się białaczkę plazmatycznokomórkową pierwotną i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka mnogiego. 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. Niemniej w ostatnich latach liczba przypadków wtórnej PCL wzrasta, prawdopodobnie w związku z poprawą przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Przyjmuje się, iż obecnie dystrybucja pacjentów pomiędzy obydwoma 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.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii wenetoklaksem u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi od ankietowanych ekspertów klinicznych.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu 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.

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.

Ważnym ograniczeniem analizy jest fakt włączenia badań o innym dawkowaniu leku Venclyxto niż wnioskowane.

## Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

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

## Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu pierwotnej białaczki plazmatycznokomórkowej zalecają: chemioterapię, chemioterapię opartą na schemacie VTD-PACE. Europejskie wytyczne EMN 2018 w przypadku choroby nawrotowej lub opornej na leczenie zalecają stosowanie terapii skojarzonej lenalidomidem lub bortezomibem, oraz rozważenie stosowania nowych terapii takich jak: kenalidomid lub pomalidomid z deksametazonem i karfilzomibem lub przeciwciałami monoklonalnymi (daratumumab lub elotuzumab).

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, stąd z porównania wykluczono schematy klasycznej chemioterapii.

U analizowanego pacjenta zastosowano już rekomendowane przez wytyczne terapie tj. schemat VDT-PACE, oraz leczenie immunomodulujące (talidomid) w połączeniu z inhibitorem proteasomu (bortezomib). W związku z powyższym z potencjalnych komparatorów wykluczono również nowe terapie tj.: inhibitory proteasomów: karfilzomib 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. Tymczasem żadna z terapii wymienianych przez wytyczne nie jest ukierunkowana molekularnie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jako komparator dla technologii wnioskowanej przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

## Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia wskazano, iż łączny koszt 3-mies. terapii wenetoklaksem w ocenianym wskazaniu wyniesie ████████ netto, co przy uwzględnieniu podatku VAT oraz marży hurtowej daje koszt brutto w wysokości ████████. Koszt ten jest ████████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ (55,3 tys. PLN brutto).

Natomiast roczny koszt terapii brutto, oszacowany przy wykorzystaniu cen ze zlecenia MZ i Obwieszczenia MZ wyniesie odpowiednio ok. ████████ oraz 302,9 tys. PLN brutto.

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

Oszacowania populacji mogącej stosować produkt Venclyxto w analizowanym wskazaniu oparto o dane NFZ otrzymane w ramach zlecenia z 2019 roku dotyczącego produktu Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (raport AOTMiT nr OT.422.106.2019).

Następnie, na podstawie odnalezionych danych literaturowych przyjęto, iż około 50% populacji pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową (kod C90.1 wg ICD 10) stanowią pacjenci z postacią pierwotną a średni odsetek pacjentów, u których występuje translokacja między chromosomami 11 i 14 pary wynosi ok. 43%.

W obliczeniach wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz ceny ze zlecenia MZ (████████████████████). Schemat dawkowania wenetoklaksu oparto o ChPL Venclyxto.

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

- ████████ PLN przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ
- ok. 16,96 mln PLN przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ

Należy 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.

**Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15 czerwca 2020 r., znak PLD.4530.1578.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 15.06.2020 r.) 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 leków:

- 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 lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia przedstawiono informacje dotyczące dotychczasowej terapii: I cykl VDT-PACE (bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) (powikłanie – aspergiloza płucna – leczona przeciwwgrzybiczo wirykonazolem); chemioterapia Ara-C (cytarabina); II dawki Velcade (bortezomib) w podtrzymaniu + talidomid a la longues; 2 cykl VDT-PACE z odpowiedzią na stosowane leczenie: VGPR (bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie; ang. very good partial response).

Dodatkowo wskazano, iż w rozpatrywanej sytuacji brak jest możliwości przeprowadzenia autologicznego przeszczepienia szpiku (nieudana mobilizacja komórek krwiotwórczych).

W badaniu cytogenetycznym wykazano kariotyp 46,XY z obecnością translokacji pomiędzy chromosomami 11 i 14 pary w regionie prążków 11q13 i 14q32 oraz translokacji pomiędzy chromosomami 3 i 18 pary w regionie prążków 3p21 i 18q21.

W zleceniu nie doprecyzowano czy lek Venclyxto będzie stosowany u pacjenta w monoterapii, czy w ramach terapii złożonej.

Produkt nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu. Podlegał natomiast ocenie Agencji 7-krotnie w innych wskazaniach:

- w 2020 r.
  - w ramach RDTL – ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) – pozytywna Opinia Rady Przejrzystości i Agencji
  - w ramach RDTL – chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5) – pozytywna Opinia Rady Przejrzystości i Agencji
- w 2019 r.
  - w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10:C91.1)” – u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 – Stanowisko Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT pozytywne warunkowo
  - w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C91.1)” u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 - negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości pozytywna warunkowa Rekomendacja Prezesa AOTMiT
  - w ramach RDTL – przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) u pacjenta bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 – pozytywna Opinia Agencji
  - w ramach RDTL – przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2 – pozytywna Opinia Rady Przejrzystości i Agencji
- w 2017 r. w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)" – negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa AOTMiT



## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Białaczka plazmatycznokomórkowa (ang. plasma cell leukemia, PCL) (ICD10 C90.1) to rzadka i agresywna białaczka i dyskracza plazmocytów, stanowiąca agresywną formę szpiczaka mnogiego.

Źródło: Gundersen 2019

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.

Źródło: Szczeklik 2018

### Epidemiologia

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 obydwooma 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.

Źródło: Sant 2010, Gundersen 2019, Kumar 2017, Nalghranyan 2019, Rajkumar 2019

### Diagnostyka

Według definicji Kyle z 1974 r. rozpoznanie białaczki plazmatycznokomórkowej ustala się gdy liczba nowotworowych plazmocytów we krwi przekracza 2000/uł lub > 20% krążących leukocytów. Najnowsze wytyczne International Myeloma Working Group (IMWG) i WHO wskazują jednak, iż wystarczające dla postawienia diagnozy jest występowanie jednej z ww. nieprawidłowości.

Źródło: Gundersen 2019

### Rokowanie i leczenie

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

Z powodu agresywnego przebiegu choroby leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej. Leczenie PCL klasyczną chemioterapią wiąże się z niską skutecznością. Natomiast stosowanie nowych terapii (bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu) i przeszczepu autologicznego wpłynęło na poprawę rokowania, niemniej pozostaje ono złe.

Źródło: Szczeklik 2018, Gundersen 2019

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii wenetoklaksem u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi od ankietowanych ekspertów klinicznych.

## 2.3. Oceniana technologia

**Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Venclyxto]**

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venclyxto (wenetoklaks) 10 mg, opakowanie 14 tabletek powlekanych,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks) 50 mg, opakowanie 7 tabletek powlekanych;</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks) 100 mg, opakowanie 112 tabletek powlekanych;</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks) 100 mg, opakowanie 14 tabletek powlekanych;</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks) 100 mg, opakowanie 7 tabletek powlekanych</li> </ul>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Pierwotna białaczka plazmocytoza (ICD-10 C90.1)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>W skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL);</p> <p>W skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii;</p> <p>W monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub</li> <li>• u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B</li> </ul>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	<p>1 tydzień: 2 x 10 mg/dobę;</p> <p>2 tydzień: 1 x 50 mg/dobę;</p> <p>3 tydzień: 1 x 100 mg/dobę;</p> <p>4 tydzień: 2 x 100 mg/dobę;</p> <p>5-12 tydzień: 4 x 100 mg/dobę</p>
<b>Droga podania</b>	Do podawania doustnego
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące (12 tygodni)

Źródło: ChPL Venclyxto, zlecenie MZ  
PBL – przewlekła białaczka limfocytowa

### Komentarz Agencji

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez EMA dla leku Venclyxto.

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 u pacjenta, którego 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.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania wenetoklaksu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej PubMed,. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.06.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Dodatkowo wraz ze zleceniem otrzymano listę publikacji dołączoną do wniosku.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Wenetoklaks w monoterapii lub w skojarzeniu (nie ograniczono dawki)	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu lub listu</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

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. 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).

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż żadna z publikacji wymienionych we wniosku nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu dotyczyły populacji ze szpiczakiem mnogim.

Charakterystykę badań włączonych do analizy zaprezentowano wraz z wynikami w kolejnym rozdziale opracowania.

### Ograniczenia badań i analizy

- Dostępne dowody naukowe obejmują jedynie opisy przypadków.
- W badaniach pacjenci otrzymywali inne niż wnioskowana dawki wenetoklaksu.
- Historia leczenia pacjentów w badaniach różni się od historii leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Charakterystyka i wyniki dodatkowego badania opisowego włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta	Wyniki
<p><b>Jelinek 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania ze strony przemysłu farm. Realizacja w ramach funduszy europejskich i rządowych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenetoklaks – monoterapia, 1200 mg/ dobę w 21-dniowych cyklach</li> </ul> <p>Monoterapię wenetoklaksem rozpoczęto ze względu na obecność translokacji t(11; 14) oraz bezpłatny dostęp do leku (w ramach <i>pre-approval access program</i>)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> ok. 7 mies.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maj 2017 r. – diagnoza</li> <li>• marzec 2018 r. – rozpoczęcie terapii wenetoklaksem</li> <li>• październik 2018 r. – ostatnie raportowanie wyników w publikacji</li> </ul>	<p>58-letni mężczyzna z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową z współistniejącą ostrą niewydolnością nerek. W badaniu cytogenetycznym wykazano obecność translokacji t(11; 14) oraz translokacji t(9; 14). Wyniki tomografii komputerowej wykazały obecność zmian osteolitycznych w obrębie układu szkieletowego.</p> <p>Historia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib i deksametazon (VD)</li> <li>• intensyfikacja leczenia po 2 cyklach VD z zastosowaniem hyperCVAD-VD (hiperfrakcjonowany cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) – nastąpiła normalizacja funkcji nerek. Następnie przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych z zredukowaną dawką melfalanu (140 mg/m<sup>2</sup>). Uzyskano bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, ang. very good partial response).</li> </ul> <p>Pierwsze objawy nawrotu wystąpiły 6 miesięcy po przeszczepie (luty 2018 r.)</p>	<p>Po pierwszym cyklu terapii z wenetoklaksem nastąpił szybki spadek poziomu łańcuchów lambda i normalizacja poziomu wskaźnika wolnych łańcuchów lekkich (FLC).</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano po 9 cyklach terapii wenetoklaksem. Ocena poziomu minimalnej choroby resztkowej wykazała wynik ujemny (<i>negative response</i>, czułość 10<sup>-6</sup>, badanie przeprowadzono z zastosowaniem cytometrii przepływowej nowej generacji (ang. next generation flow)).</p> <p>W wynikach badania tomografii komputerowej obserwowano zmiany patologiczne.</p> <p>Wenetoklaks był dobrze tolerowany. Nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Trombocytopenia 1-go stopnia stanowiła jedyne raportowane zdarzenie niepożądane.</p> <p>W październiku 2018 r., ok. 7 mies. od rozpoczęcia stosowania wenetoklaksu w monoterapii, nadal kontynuowano leczenie, nie obserwując przy tym występowania dodatkowych zdarzeń niepożądanych.</p>
<p><b>Gonsalves 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab (1 x tydz.), bortezomib (1, 4, 8 i 11 dnia), wenetoklaks (800 mg/dzień), deksametazon (1 x tydz.).</li> </ul> <p>Terapię wenetoklaksem włączono ze względu na obecność translokacji pomiędzy chromosomami 11 i 14 pary</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grudzień 2016 r. – diagnoza</li> <li>• maj 2017 r. rozpoczęcie terapii z wenetoklaksem – czas obserwacji 1 mies.</li> </ul>	<p>55-letnia kobieta z nawrotową pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową z translokacją t(11;14)</p> <p>Historia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karfilomib, lenalidomid i deksametazon (łącznie 4 cykle) – normalizacja trombocytopenii, prawie normalizacja w zakresie plazmocytozy, obniżenie poziomu wolnych łańcuchów kappa do 2,8 mg/gL. Po 14. dniach od odstawienia terapii, w związku z przygotowaniem do mobilizacji komórek krwiotwórczych, u pacjentki nastąpił nagły nawrót.</li> <li>• terapię ratunkową schematem VDT-PACE – bardzo dobra odpowiedź częściowa. Następnie</li> </ul>	<p>Po pierwszym cyklu terapii z wenetoklaksem doszło do poprawy poziomu wolnych łańcuchów kappa i lambda.</p> <p>Po 3 cyklach biopsja szpiku kostnego badanie morfologiczne i immunofenotypowe nie wykazały obecności komórek plazmatycznych.</p> <p>W ocenie minimalnej choroby resztkowej z zastosowanej 6-kolorowej cytometrii nie zidentyfikowano plazmacytów klonalnych.</p> <p>Autorzy badania wskazali, iż wprawdzie odpowiedzi hematologicznej nie można przypisywać jedynie produktowi wenetoklaksu jednak należy mieć na względzie oporność pacjenta na inhibitory proteasomu i uzyskanie jedynie stabilizacji</p>

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta	Wyniki
		<p>przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych z wysoką dawką melfalanu – nawrót po 30 dniach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia ratunkowa schematem z przeciwciałem monoklonalnym: daratumumab, dokosrubicyna, cyklofosfamid i deksametazon – minimalna poprawa w zakresie poziomu wolnych łańcuchów kappa po 4 tyg.</li> </ul>	choroby po pierwszym cyklu leczenia opartym na daratumumabie.
<p><b>Nalghranyan 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Brak informacji</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Nie zgłoszono</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku w formie listu do redakcji</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wenetoklaks 300 mg/ dzień, daratumumab (dawka początkowa 16 mg/kg) i deksametazon (20 mg/ 1 x tydz.).</li> </ul> <p>Terapię wenetoklaksem włączono ze względu na obecność translokacji pomiędzy chromosomami 11 i 14 pary</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10 mies. od włączenia schematu opartego na wenetoklaksie</li> </ul>	<p>74-letni mężczyzna z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową z translokacją t(11;14) i mutacją TP53 z zaburzoną czynnością nerek.</p> <p>Historia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia ratunkowa schematem VDT-ACE – marginalna odpowiedź w zakresie zmniejszenia poziomu wolnych łańcuchów, zaburzenie funkcji nerek nie uległo zmianie</li> </ul>	<p>Po zastosowaniu schematu zawierającego wenetoklaks u pacjenta doszło do istotnego zmniejszenia masy guza, a co za tym idzie poprawy funkcji nerek.</p> <p>2 mies. od rozpoczęcia terapii u pacjenta wystąpiła rygorystycznie zdefiniowana całkowita remisja.</p> <p>W 4 mies. terapii przeprowadzona 8-kolorowa cytometria nie wykazała obecności minimalnej choroby resztkowej (1 komórka szpiczaka/ 10<sup>5</sup> komórek).</p> <p>Pacjent pozostawał w całkowitej remisji po 10 mies. terapii.</p>

VDT-ACE – bortezomib, deksametazon, talidomid, dokosrubicyna, cyklofosfamid, etopozyd

### 3.1.4. Dodatkowe informacje

#### Informacje na podstawie ChPL

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.

Ponadto w ChPL Venclyxto w sekcji specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano, że pacjenci leczeni produktem leczniczym Venclyxto narażeni są na:

- zespół rozpadu guza (u pacjentów z PBL z dużą masą guza, występował zespół rozpadu guza, w tym rejestrowano przypadki zgonów, gdy leczono ich wenetoklaksem);
- ryzyko wystąpienia neutropenii (u pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem oraz w badaniach dotyczących stosowania leku w monoterapii była zgłaszana neutropenia stopnia 3. lub 4. Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią. Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu. Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia.)

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

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

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

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 01.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
  - Polska Unia Onkologii (PUO)
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/guidelines>
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- inne:
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO)
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>NCCN 2020</b> <b>Stany Zjednoczone</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka plazmocytoowego</u></b></p> <p>Terapia rekomendowana w przypadku leczenia agresywnej postaci szpiczaka plazmocytoowego, 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 białaczki plazmatycznokomórkowej</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i> Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, jeśli nie podano inaczej</p>
<p style="text-align: center;"><b>Amerykańsko-kanadyjskie</b> <b>American Society of Clinical Oncology (ASCO/CCO) 2019</b></p>	<p><b><u>Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego:</u></b></p> <p>U pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową lub chorobą pozaszpikową konwencjonalna chemioterapia może odgrywać pewną rolę. (Jakość dowodów: średnia, Siła zalecenia: umiarkowanie silne)</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> Średnia – umiarkowana pewność, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość efektu zdrowotnego. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu zdrowotnego, jednak mogą zmienić jego wielkość.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> Silne – istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, co jest oparte na: a) mocnych dowodach naukowych oceniających efekt zdrowotny (np. korzyść przewyższa ryzyko); b) spójnych wynikach, bez lub z niewie kimi wyjątkami; c) niewielkich lub żadnych obawach dotyczących jakości badań; i/lub d) zakresie zgody panelistów</p> <p>Umiarkowane - istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenie najlepiej odzwierciedla najlepszą praktykę, co jest oparte na: a) dobrych dowodach naukowych oceniających efekt zdrowotny (np. korzyść przewyższa ryzyko); spójnych wynikach, z drobnymi i/lub nielicznymi wyjątkami; c) niewielkich i/lub nielicznych obawach dotyczących jakości badań; i / lub d) zakresie zgody panelistów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> przedstawiono informację o dostępie do danych dotyczących konfliktu interesów autorów</p>
<p style="text-align: center;"><b>Europa</b> <b>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i terapii podtrzymującej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim</u></b></p> <p><b><u>Leczenie pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma konkretnych zaleceń co do leczenia białaczki plazmatycznokomórkowej. Stosowanie kombinacji wielolekowych (w tym zarówno inhibitorów proteasomów, jak i leków immunomodulujących) wydaje się być logicznym wyborem wraz ze stosowaniem terapii wysokodawkowej, u kwalifikujących się pacjentów, a następnie przedłużone utrzymanie progresji. Znaczenie nowych terapii takich jak przeciwciała monoklonalne i terapie immunologiczne, a także podejście metronomiczne do chemioterapii i allo-SCT powinny zostać formalnie przebadane w tej grupie pacjentów.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła zaleceń / Jakość dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów</p>
<p><b>Europa</b></p> <p><b>European Myeloma Network (EMN)</b></p> <p><b>2018</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z rzadkimi dyskracjami komórek plazmatycznych</u></b></p> <p><b><u>Zalecenia terapeutyczne dla pierwotnej białaczki plazmatcznkomórkowej (PPCL)</u></b></p> <p>Nie ma konkretnych zaleceń dot. leczenia PPCL.</p> <p>U pacjentów z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie zalecana jest zmiana leku na inny, który nie był stosowany jako terapia początkowa. Preferowane terapie obejmują: leczenie skojarzone lenalidomidem lub bortezomibem lub rozważenie terapii skojarzonej z wykorzystaniem nowych terapii takich jak: kenalidomid lub pomalidomid z deksametazonem i karfilzomibem lub przeciwciałami monoklonalnymi (daratumumab lub elotuzumab) (konsensus ekspertów).</p> <p>Rekomenduje się przeprowadzenie allo-SCT u pacjentów poniżej 50 r.ż. z nawrotową postacią choroby, w przypadku wystąpienia jej wrażliwości po terapii ratunkowej (1B).</p> <p>U pacjentów poniżej 65 r.ż. w przypadku braku dawcy, należy przeprowadzić autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT). U pacjentów powyżej 65 r.ż. zaleca się kontynuację terapii skojarzonej.</p> <p><u>Wytyczne wymieniają m.in. wenetoklaks jako możliwą przyszłą opcje terapeutyczną dla pacjentów z PPCL, ze względu na potencjalne korzyści szczególnie, u pacjentów z obecnością translokacji t(11; 14) ale nie odnoszą się do niej jako terapii rekomendowanej.</u></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>B - Dowody z badań randomizowanych i obserwacyjnych z ważnymi wadami metodologicznymi</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>1 - Dowody zdecydowanie sugerują, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko lub ryzyko związane z procedurą przewyższa potencjalne korzyści</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów</p>
<p><b>Wielka Brytania</b></p> <p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b></p> <p><b>2016</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i terapii szpiczaka plazmocytoowego</u></b></p> <p><b><u>Zalecenia terapeutyczne dla pierwotnej białaczki plazmatcznkomórkowej (PPCL)</u></b></p> <p>Możliwa opcja terapeutyczna to zastosowanie chemioterapii w przypadku jeśli nie było wcześniej zastosowane inne leczenie lub chemioterapii i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.</p> <p><u>Siła zaleceń / Jakość dowodów:</u> brak danych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>

### Opis odnalezionych wytycznych

W odnalezionych polskich wytycznych – Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dot. leczenia szpiczaka plazmocytoowego i innych dyskracji plazmocytoowych nie odnaleziono szczegółowych zaleceń dotyczących terapii pacjentów z białaczką plazmatcznkomórkową.

W odnalezionych wytycznych NCCN 2020 dot. leczenia szpiczaka plazmocytoowego odnaleziono jedynie informacje, iż terapia rekomendowana w przypadku leczenia agresywnej postaci szpiczaka plazmocytoowego, oparta na schemacie VTD-PACE (bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosamid, etopozyd) może być opcją terapeutyczną dla pacjentów nowo zdiagnozowanych, z grupy wysokiego ryzyka, z agresywną postacią choroby pozaszpikowej lub białaczką plazmatcznkomórkową.

Europejskie wytyczne EMN 2018 wskazują na możliwość zastosowania u pacjentów z białaczką plazmatcznkomórkową przeciwciał monoklonalnych i leków immunomodulujących, natomiast w wytycznych ESMO 2017 wskazano na konieczność przeprowadzenia badań nad tymi technologiami. Wytyczne EMN 2018 wymienia również m.in. wenetoklaks jako możliwą przyszłą opcje terapeutyczną dla pacjentów z pierwotną białaczką plazmatcznkomórkową (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 plazmatcznkomórkową lub chorobą pozaszpikową konwencjonalna chemioterapia może odgrywać pewną rolę.



### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, stąd z porównania wykluczono schematy klasycznej chemioterapii.

W wytycznych NCCN 2020 schemat VTD-PACE (bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) wskazano jako możliwą opcję leczenia białaczki plazmatycznokomórkowej. Natomiast w najnowszych europejskich wytycznych EMN 2018 na podstawie opinii eksperckich rekomenduje się u pacjentów z nawrotem lub opornością choroby leczenie skojarzone lenalidomidem lub bortezomibem 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 u analizowanego pacjenta zastosowano już rekomendowane przez wytyczne terapie tj. schemat VDT-PACE, oraz leczenie immunomodulujące (talidomid) w połączeniu z inhibitorem proteasomu (bortezomib). W związku z powyższym z potencjalnych komparatorów wykluczono również nowe terapie tj.: inhibitory proteasomów: karfilzomib i iksazomib 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. Tymczasem żadna z terapii wymienianych przez wytyczne nie jest ukierunkowana molekularnie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jako komparator dla technologii wnioskowanej przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

W ramach prac nie uzyskano opinii eksperckich.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie dane dot. leku Venclyxto.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.<sup>1</sup> 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 z ChPL Venclyxto dawka początkowa leku wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg (1. tydzień – dawka dobowo 20 mg; 2. tydzień – dawka dobowo 50 mg; 3. tydzień – dawka dobowo 100 mg, 4. tydzień – dawka dobowo 200 mg; 5. tydzień – dawka dobowo 400 mg). Po zakończeniu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w monoterapii wynosi 400 mg raz na dobę.

Wskazane w zleceniu MZ dawkowanie jest zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL i obejmuje zużycie: 2 opakowań Venclyxto 100 mg po 112 tabl. oraz pojedynczych opakowań po 14 i 7 tabl.; 1 opakowania Venclyxto 50 mg po 7 tabl. oraz 1 opakowania Venclyxto 10 mg po 14 tabl. w trakcie 3-miesięcznej terapii.

W ramach zlecenia wskazano, iż łączny koszt 3-mies. terapii netto wyniesie [REDAKTOWANE], co przy uwzględnieniu podatku VAT oraz marży hurtowej daje koszt brutto w wysokości [REDAKTOWANE]. Przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ koszt brutto wyniesie około 55,3 tys. zł. Natomiast koszt roczny to ok. [REDAKTOWANE] oraz 302,9 tys. PLN brutto, oszacowany odpowiednio przy wykorzystaniu cen ze zlecenia MZ i Obwieszczenia MZ.

Należy zauważyć, iż ceny hurtowe brutto (CHB) leku Venclyxto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ są [REDAKTOWANE] od CHB obliczonych na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ. [REDAKTOWANE]

Koszt poszczególnych prezentacji leku według danych ze zlecenia MZ oraz danych z Obwieszczenia MZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Koszty 3-mies. terapii wenetoklaksem w zależności od źródła danych

Źródło danych	Prezentacja leku Venclyxto	Liczba opak. objęta ZLC MZ	Cena netto za opakowanie jednostkowe [PLN]*	CHB za opakowanie jednostkowe [PLN]**	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]	Koszt 12 mies. terapii brutto <sup>^</sup> [PLN]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	112 tabl., 100 mg	2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	14 tabl., 100 mg	1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
	7 tabl., 100 mg	1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
	7 tabl., 50 mg	1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
	14 tabl., 10 mg	1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	112 tabl., 100 mg	2	218 40,00	24 766,56	55 260,39	302 925,99
	14 tabl., 100 mg	1	2 730,00	3 095,82		
	7 tabl., 100 mg	1	1 365,00	1 547,9		
	7 tabl., 50 mg	1	682,50	773,96		
	14 tabl., 10 mg	1	273,00	309,58		

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

\*cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT i marży hurtowej; \*\*cenę hurtową obliczono na podstawie ceny netto ze zlecenia MZ z uwzględnieniem podatku VAT oraz marży hurtowej; ^oszacowanie w oparciu o dawkowanie z ChPL Venclyxto – dawka wenetoklaksu podawanego w monoterapii po zakończeniu miareczkowania dawki wynosi 400 mg raz na dobę.  
Skróty: CHB – cena hurtowa brutto

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.

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

Do momentu zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano opinii eksperckich wskazujących potencjalną liczebność populacji docelowej.

Jednocześnie w ramach zlecenia z 2019 roku dotyczącego produktu Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (raport AOTMiT nr OT.422.106.2019) pozyskano dane z bazy NFZ na temat liczby pacjentów z rozpoznaniem C90.1 wg kodów ICD-10. Całkowita liczba chorych z przedmiotowym rozpoznaniem wyniosła w 2018 r. 257 pacjentów.

Następnie, na podstawie odnalezionych danych literaturowych 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.

Korzystając z powyższych danych przeprowadzono oszacowania wydatków płatnika w wariantach zakładającym, iż wszyscy raportowani pacjenci mogą kwalifikować się do terapii wenetoklaksem.

W obliczeniach wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz ceny ze zlecenia MZ ( [REDACTED] [REDACTED] Schemat dawkowania wenetoklaksu oparto o ChPL Venclyxto.

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 ze zlecenia MZ
- ok. 16,96 mln PLN przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ.

**Tabela 6. Wyniki oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Kategoria kosztów	Venclyxto (wenetoklaks) [PLN brutto]	
	Wg zlecenia MZ [mln PLN]	Wg Obwieszczenia MZ [mln PLN]
<b>56 pacjentów</b>		
<b>Koszt 3 miesięcznej terapii</b>	[REDACTED]	3,09
<b>Koszt rocznej terapii</b>	[REDACTED]	16,96

Należy 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.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Jelinek 2019 Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, et al., Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14), 24 October 2018, Am J Hematol. 2019;94(1):E35-E37.
- Nalghranyan 2019 Nalghranyan S, Singh A, Schinke C, et al., The combination of venetoclax, daratumumab and dexamethasone for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia Am J Hematol. 2019
- Gonsalves 2018 Gonsalves WI, Buadi FK, Kumar SK. Combination therapy incorporating Bcl-2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t (11;14). Eur J Haematol. 2018; 100(2):215-217.

### Rekomendacje kliniczne

- ASCO/CCO 2019 Mikhael J. et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology 37, 2019, <https://doi.org/10.1200/JCO.18.0209>
- EMN 2018 Gavriatopoulou M. et al., European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias, 2018, <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7>
- ESMO 2017 Moreau P. et al., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv52–iv61, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx096
- NCCN 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma , wersja 4.2020, 8 maja 2020
- NICE 2016 National Institute for Health and Care Excellence, Myeloma, 10 lutego 2016
- PGS 2018 Giannopoulos K. et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019, 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine

### Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto>, data dostępu: 08.07.2020 r.
- Kumar 2017 Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as tar- geted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood, 2017;130(22):2401-2409
- Rajkumar 2019 <https://www.uptodate.com/contents/plasma-cell-leukemia>, data dostępu: 6.07.2020 r.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
26	((((((((plasma cell leukemia[MeSH Terms]) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukemia*[Title/Abstract]))) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract]))) OR (plasma cell leukemia[Title/Abstract])) OR (plasma cell leukaemia[Title/Abstract])) OR (PCL[Title/Abstract])) OR (plasmacytic leukaemia[MeSH Terms])) OR (Plasmacytic leukaemia[Title/Abstract])) OR (plasmacytic leukemia[Title/Abstract])) AND (((((((Venclyxto[MeSH Terms]) OR (venetoclaxum[MeSH Terms])) OR (venetoclax[MeSH Terms])) OR (venetoclax[Title/Abstract])) OR (ABT-199[Title/Abstract])) OR (RG\$7601[Title/Abstract])) OR (GDC-0199[Title/Abstract]))	20
25	((((((((plasma cell leukemia[MeSH Terms]) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukemia*[Title/Abstract]))) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract]))) OR (plasma cell leukemia[Title/Abstract])) OR (plasma cell leukaemia[Title/Abstract])) OR (PCL[Title/Abstract])) OR (plasmacytic leukaemia[MeSH Terms])) OR (Plasmacytic leukaemia[Title/Abstract])) OR (plasmacytic leukemia[Title/Abstract])	17,930
24	Plasmacytic leukemia[Title/Abstract]	23
23	Plasmacytic leukaemia[Title/Abstract]	2
22	plasmacytic leukaemia[MeSH Terms]	990
21	((((((((plasma cell leukemia[MeSH Terms]) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukemia*[Title/Abstract]))) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract]))) OR (plasma cell leukemia[Title/Abstract])) OR (plasma cell leukaemia[Title/Abstract])) OR (PCL[Title/Abstract])) AND (((((((Venclyxto[MeSH Terms]) OR (venetoclaxum[MeSH Terms])) OR (venetoclax[MeSH Terms])) OR (venetoclax[Title/Abstract])) OR (ABT-199[Title/Abstract])) OR (RG\$7601[Title/Abstract])) OR (GDC-0199[Title/Abstract]))	20
20	((((((((Venclyxto[MeSH Terms]) OR (venetoclaxum[MeSH Terms])) OR (venetoclax[MeSH Terms])) OR (venetoclax[Title/Abstract])) OR (ABT-199[Title/Abstract])) OR (RG\$7601[Title/Abstract])) OR (GDC-0199[Title/Abstract])	1,029
19	GDC-0199[Title/Abstract]	22
18	RG\$7601[Title/Abstract]	1
17	ABT-199[Title/Abstract]	318
16	venetoclax[Title/Abstract]	827
15	venetoclax[MeSH Terms]	0
14	venetoclaxum[MeSH Terms]	0
13	Venclyxto[MeSH Terms]	0
12	((((((((plasma cell leukemia[MeSH Terms]) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukemia*[Title/Abstract]))) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract]))) OR (plasma cell leukemia[Title/Abstract])) OR (plasma cell leukaemia[Title/Abstract])) OR (PCL[Title/Abstract])	17,929
11	PCL[Title/Abstract]	12,405
10	((((((((plasma cell leukemia[MeSH Terms]) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukemia*[Title/Abstract]))) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract]))) OR (plasma cell leukemia[Title/Abstract])) OR (plasma cell leukaemia[Title/Abstract])	5,778
9	plasma cell leukaemia[Title/Abstract]	188
8	plasma cell leukemia[Title/Abstract]	889
7	((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract])	741
6	((plasma*[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) AND (leukemia*[Title/Abstract])	4,858
5	leukaemia[Title/Abstract]	35,414

---

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
4	leukemia*[Title/Abstract]	223,153
3	cell[Title/Abstract]	3,390,959
2	plasma*[Title/Abstract]	920,551
1	plasma cell leukemia[MeSH Terms]	990