

Parametr	Wartość [PLN]	
	VEN + OBI	CLB + OBI
	po I linii leczenia	1 622,40
	II linia leczenia	Terapia VenR: 166,00 Terapia brutoyem: 2 598,00 Dowolny schemat chemioterapii: 1 622,40
	po II linii leczenia	1 622,40
Koszt kolejnej linii leczenia/ koszt na podanie leków	BR	36 028,26/ 3 002,36
	Cld-R	35 633,05/ 5 938,84
	zred FCR/CCR	37 886,77/ 6 314,46
	RCD	25 691,30/ 611,70
	R-CVP	25 911,69/ 4 331,95
	R-CHOP	26 395,37/ 4 399,23
	HDMP-R	13 717,38/ 1 524,15
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		1 829,00
Koszt opieki terminalnej		6 077,43
Założenia dotyczące udziałów w scenariuszu nowym		
Udziały VEN+OBI w scenariuszu nowym	Wariant podstawowy	
	Wariant minimalny	
	Wariant maksymalny	

BR – schemat bendamustyna i rytuksymab; **Cld-R** – schemat chlorambucyl i rytuksymab; **zred** – zredukowany; **FCR** – schemat fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; **CCR** – schemat kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; **RCD** – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; **R-CVP** – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, wincrydyna, prednizon; **R-CHOP** – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, wincrydyna, prednizon; **HDMP-R** – schemat rytuksymab i metyloprednizon w wysokich dawkach; **VEN** – wenetoklaks; **OBI** – obinutuzumab

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (liczba nowych pacjentów)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	-	-
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

*liczbę pacjentów obecnie stosujących wenetoklaks w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w ramach programu lekowego B.103 oszacowano dla 2019 r. na 70 pacjentów

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ■		Perspektywa NFZ ■	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku, VEN	■	■	■	■
Koszt chlorambucylu, CLB	■	■	■	■
Koszt obinutuzumabu, OBI	■	■	■	■
Koszty pozostałe^	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku, VEN	■	■	■	■
Koszt chlorambucylu, CLB	■	■	■	■
Koszt obinutuzumabu, OBI	■	■	■	■
Koszty pozostałe^	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ []		Perspektywa NFZ []	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku, VEN	[]	[]	[]	[]
Koszt chlorambucylu, CLB	[]	[]	[]	[]
Koszt obinutuzumabu, OBI	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe [^]	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]

[^] w tym koszty: podania leków, diagnostyki i monitorowania, monitorowania przy braku aktywnego leczenia, koszt kolejnej linii leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych i koszt opieki terminalnej

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [] płatnika publicznego [] w I roku oraz [] w II roku w []

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W związku z tym, że kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [] liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów [] Minimalną i maksymalną wartość liczebności populacji testowano w ramach analizy wrażliwości. Nie przedstawiono jednak uzasadnienia dla przyjętych skrajnych wartości wiekości populacji.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Docelowy udział wnioskowanej technologii wyznaczono w oparciu o opinie ekspertów. Natomiast rozpowszechnienie technologii w poszczególnych latach analizy wyznaczono arbitralnie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację wynosi [] opakowań w I roku oraz [] opakowań w II roku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w zakresie parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia oraz założeń wynikających z analizy ekonomicznej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące liczby pacjentów

Metodyka oszacowania populacji docelowej w opinii Agencji wydaje się być poprawna, a zastosowane w analizie dane dotyczące są zgodne z danymi zawartymi w statystykach NFZ². Nie opisano jedynie, w jaki sposób wyznaczono minimalny i maksymalny wariant wielkości populacji.

Docelowy udział wenetoklaksu określono na podstawie opinii ekspertów: „Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, szacowany docelowy odsetek pacjentów z populacji docelowej leczonych VEN+OBI wyniesie”. Natomiast rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w poszczególnych latach analizy wyznaczono arbitralnie, uzasadniając to brakiem odpowiednich danych. Alternatywne wartości przyszłych udziałów testowano w ramach analizy wrażliwości i (patrz rozdz. 6.3.2.). Niepewność dotycząca przyszłych udziałów wnioskowanej technologii stanowi ograniczenie analizy. Na dzień zakończenia prac nie otrzymano opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję, które mogłyby zweryfikować poprawność przyjętych przez wnioskodawcę założeń.

W ramach scenariusza podstawowego przyjęto, że maksymalny czas terapii chlorambucylem w schemacie CLB+OBI wynosi. Nie jest to jednak zgodne z praktyką kliniczną w Polsce. Jak zaznacza sam wnioskodawca, w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanych jest 6 cykli CLB stosowanego w skojarzeniu z OBI w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10 C:91.1)”. i zdaniem Analityków powinien być on traktowany jako wariant podstawowy niniejszej analizy.

Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej wnioskodawcy i są one aktualne na dzień złożenia wniosku (patrz. rozdz. 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu).

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W zakresie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Ograniczenia analizy ekonomicznej, w związku z zaczerpniętymi z niej parametrami, są również ograniczeniami niniejszej analizy;

² Statystyki NFZ (dostęp 25.09.2020)

- Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było by określenie rozpowszechnienia interwencji w scenariuszu nowym. Założono arbitralnie, że udział VEN+OBI w I roku wyniesie [redacted], natomiast w II roku [redacted]. Ze względu na niepewność przyjętych założeń, parametr ten przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowane były następujące parametry (wariant oznaczony cyfrą 0 oznacza wartość przyjętą w analizie podstawowej):

- Liczebność populacji docelowej:
 - A0: I rok: [redacted], II rok: [redacted];
 - A1: I rok: [redacted], II rok: [redacted];
 - A2: I rok: [redacted], II rok: [redacted];
- Rozpowszechnienie VEN+OBI w scenariuszu nowym:
 - B0: I rok: [redacted], II rok: [redacted];
 - B1: I rok: [redacted], II rok: [redacted];
 - B2: I rok: [redacted], II rok: [redacted];
- Rozkład krzywej czasu do kolejnej linii leczenia, TTNT:
 - C0: [redacted];
 - C1: [redacted];
 - C2: [redacted];
- Maksymalny czas terapii chlorambucylem w schemacie CLB+OBI:
 - D0: [redacted];
 - D1: [redacted];
- Rozkład krzywej OS:
 - E0: [redacted];
 - E1: [redacted];

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne [mln PLN].

Wariant	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A1	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A2	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B1	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B2	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C1	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C2	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
D1	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E1	Koszty wnioskowanego leku, VEN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki miało założenie dotyczące [REDACTED]. W przypadku obu tych wariantów zmiana wyniku względem analizy podstawowej wynosiła [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w drugim roku. Przy założeniu [REDACTED].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro, OBI) we wnioskowanym wskazaniu.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) z obecnością chorób współwystępujących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), dotychczas nieleczeni, w stanie sprawności WHO=1, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej, przy czym obie perspektywy były tożsame. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Podstawę oszacowania liczebności populacji docelowej stanowiła [REDACTED].

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Venclyxto nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zaś scenariusz nowy zakładał refundację wnioskowanej technologii. W ramach scenariusza nowego przyjęto, że udziały schematu VEN+OBI wynosić będą [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku.

Wyniki analizy [REDACTED] wykazały, że finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku ([REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku).

Wariant minimalny i maksymalny analizy wnioskodawcy stanowiło odpowiednio [REDACTED]. W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosły [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku [REDACTED]. Natomiast przy maksymalnym [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku).

W ramach scenariusza podstawowego przyjęto, że maksymalny czas terapii chlorambucylem w schemacie CLB+OBI wynosi [REDACTED]. Nie jest to jednak zgodne z praktyką kliniczną w Polsce. Jak zaznacza sam wnioskodawca, w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanych jest 6 cykli CLB stosowanego w skojarzeniu z OBI w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej

obinutuzumabem (ICD-10 C:91.1)". [redacted]
[redacted] i zdaniem Analityków powinien być on traktowany jako wariant podstawowy niniejszej analizy.

Produkt leczniczy Venclyxto jest aktualnie finansowany w kolejnych liniach leczenia PBL w ramach programu lekowego B.103 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD10: C.91.1). W związku z tym nie jest pewne czy i w jaki sposób objęcie finansowaniem wnioskowanego programu dla I linii leczenia wpłynie na program B.103, m.in. w kontekście możliwości przejścia pacjentów pomiędzy tymi programami.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano dwa rozwiązania, które pozwolą na pokrycie kosztów związanych z finansowaniem produktu leczniczego Venclyxto we wnioskowanym wskazaniu. Pierwszym źródłem oszczędności miałyby być obniżenie limitu finansowania spowodowane upływem okresu wyłączności rynkowej. Natomiast drugą propozycją jest obniżenie cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dla których wydane zostaną kolejne decyzje administracyjne. Szczegółowy opis znajduje się w rozdz. 3 AR wnioskodawcy.

W wyniku proponowanych źródeł oszczędności wykazano zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku. W związku z tym są one [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu i do programu lekowego B.79 „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”, powinny być takie same (patrz rozdział „3.1.2.3.Ocena analityków Agencji”), w związku z czym należałoby dodać do kryteriów włączenia wnioskowanego programu lekowego informacje o PBL **CD20+**.

Produkt leczniczy Venclyxto jest aktualnie finansowany w kolejnych liniach leczenia PBL w ramach programu lekowego B.103 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD10: C.91.1). W związku z tym nie jest pewne czy i w jaki sposób objęcie finansowaniem wnioskowanego programu dla I linii leczenia wpłynie na program B.103, m.in. w kontekście możliwości przejścia pacjentów pomiędzy tymi programami.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Venclyxto (wenetoklaks) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania — <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja — <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia — <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia — <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja — <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia — <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy — <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia — <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia — <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada — <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja — <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia — <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.09.2020 r. przy zastosowaniu słów: „venclyxto”, „venetoclax”; poszukiwano rekomendacji dostępnych w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Venclyxto (wenetoklaks) stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem w ramach pierwszej linii leczenia PBL.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Belgia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Bułgaria	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Chorwacja	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Cypr	Nd.	Nd.	Nd.
Czechy	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Dania	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Estonia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Finlandia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Francja	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Grecja	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Hiszpania	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Holandia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Irlandia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Islandia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Liechtenstein	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Litwa	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Luksemburg	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Łotwa	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Malta	Nd.	Nd.	Nd.
Niemcy	Tak (100%)	100%	Tak*
			Nie**
Norwegia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Portugalia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Rumunia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Słowacja	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Słowenia	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Szwajcaria	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Szwecja	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Węgry	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Wielka Brytania	Nie refundowany	Nd.	Nd.
Włochy	Nie refundowany	Nd.	Nd.

* Venclyxto, tabl. 100 mg, 112 szt. (EAN 08054083013916) ** Venclyxto, tabl. 10 mg, 14 szt. (EAN 08054083013688), Venclyxto, tabl. 100 mg, 14 szt. (EAN 08054083013701), Venclyxto, tabl. 100 mg, 7 szt. (EAN 08054083013695), Venclyxto, tabl. 50 mg, 7 szt. (EAN 08054083013718)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Venclyxto jest finansowany w 1 kraju (Niemcy), w którym poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% i jest stosowany instrument podziału ryzyka dla opakowania 112 tabl. 100 mg (kod EAN 08054083013916). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.07.2020r., znak PLR.4500.355.2020.9.AP, PLR.4500.356.2020.9.AP, PLR.4500.357.2020.9.AP, PLR.4500.358.2020.9.AP, PLR.4500.359.2020.10.AP, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 112 tabl., kod EAN:8054083013916,
Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013701,
Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013695,
Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013688,
Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013718,

w ramach programu lekowego: „leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)”.

Wnioskowany program lekowy dotyczy finansowania terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN + OBI) u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL oraz obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6) w stanie sprawności WHO = 1.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi $\sim 5/100$ tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 rż. wynosi $\sim 20/100$ tys. Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazał chlorambucyl stosowany w skojarzeniu z obinutuzumabem (CLB + OBI). Wybór komparatora należy uznać za prawidłowy. Terapia chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem jest zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowana ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane (CLL14), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej VEN + OBI względem terapii skojarzonej CLB + OBI u dorosłych pacjentów z PBL uprzednio nieleczonych, z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny: >30 ml/min oraz < 70 ml/min lub CIRS > 6).

W badaniu CLL-14 w populacji ogólnej zastosowanie schematu VEN+OBI w porównaniu do CLB+OBI wiązało się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów z PFS, ORR, MRD, DOR i TTNT. Natomiast nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie jakości życia i OS. Brak istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym może wynikać z niedojrzałości danych (nie osiągnięto mediany przeżycia).

Analiza bezpieczeństwa

[Redacted]

[Redacted] Jak podają autorzy analizy, wszystkie przypadki TLS w grupie badanej wystąpiły przed podaniem pierwszej dawki wenetoklaksu

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego względem aktualnie stosowanej opcji terapeutycznej - chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEN+OBI w miejsce CLB+OBI jest [Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej są tożsame.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przez wnioskodawcę, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem. Efektywność wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumab określono w oparciu o dane surowe pacjentów z badania CLL-14, które były uwzględnione w modelu globalnym.

W badaniu CLL-14 oba schematy VEN+OBI i CLB+OBI podawano przez maksymalnie 12 cykli (wenetoklaks i chlorambucyl maksymalnie przez 12 cykli, obinutuzumab maksymalnie przez 6 cykli). Wnioskodawca podkreślił, że zgodnie z opinią ekspertów, w warunkach polskich chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem jest stosowany przez 6 cykli leczenia, a nie przez 12 (jak w badaniu CLL-14). Niemniej jednak uwzględniono stosowanie chlorambucylu zgodnie z badaniem CLL-14. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W jednokierunkowej analizie wrażliwości z RSS największy wpływ na wynik w populacji ogólnej badania CLL-14 miało [redacted]

[redacted] Dodatkowo uwzględniono korygowanie użyteczności ze względu na wiek z zastosowaniem brytyjskich wartości referencyjnych i przyjęto zależność pomiędzy wiekiem a zmianą wartości użyteczności na podstawie algorytmu z badania Ara 2011, w sposób analogiczny jak w modelu globalnym. W ramach analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia bez uwzględnienia analizowanej zależności [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro, OBI) we wnioskowanym wskazaniu.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), dotychczas nieleczeni, w stanie sprawności WHO=1, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej, przy czym obie perspektywy były tożsame. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Podstawę oszacowania liczebności populacji docelowej stanowiła [redacted]

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Venclyxto nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zaś scenariusz nowy zakładał refundację wnioskowanej technologii. W ramach scenariusza nowego przyjęto, że udziały schematu VEN+OBI wynosić będą [redacted] w I roku i [redacted] w II roku.

Wyniki analizy [redacted] wykazały, że finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] w I roku i [redacted] w II roku ([redacted] w I roku i [redacted] w II roku).

Wariant minimalny i maksymalny analizy wnioskodawcy stanowiło odpowiednio [redacted]. W wariacie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosły [redacted] w I roku i [redacted] w II roku [redacted]. Natomiast przy maksymalnym [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku [redacted] w I roku i [redacted] w II roku).

W ramach scenariusza podstawowego przyjęto, że maksymalny czas terapii chlorambucylem w schemacie CLB+OBI wynosi [redacted]. Nie jest to jednak zgodne z praktyką kliniczną w Polsce. Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10 C:91.1)”, w ramach którego finansowany jest schemat CLB+OBI, maksymalny czas leczenia w programie wynosi 6 cykli. [redacted] i zdaniem Analityków powinien być on traktowany jako wariant podstawowy niniejszej analizy.

Produkt leczniczy Venclyxto jest aktualnie finansowany w kolejnych liniach leczenia PBL w ramach programu lekowego B.103 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD10: C.91.1). W związku z tym nie jest pewne czy i w jaki sposób objęcie finansowaniem wnioskowanego programu dla I linii leczenia wpłynie na program B.103, m.in. w kontekście możliwości przejścia pacjentów pomiędzy tymi programami.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu i do programu lekowego B.79 „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”, powinny być takie same (patrz rozdział „3.1.2.3.Ocena

analityków Agencji”), w związku z czym należałoby dodać do kryteriów włączenia wnioskowanego programu lekowego informacje o PBL CD20+.

Produkt leczniczy Venclyxto jest aktualnie finansowany w kolejnych liniach leczenia PBL w ramach programu lekowego B.103 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD10: C.91.1). W związku z tym nie jest pewne czy i w jaki sposób objęcie finansowaniem wnioskowanego programu dla I linii leczenia wpłynie na program B.103, m.in. w kontekście możliwości przejścia pacjentów pomiędzy tymi programami.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Venclyxto (wenetoklaks) stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem w ramach pierwszej linii leczenia PBL.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne CLL-14	
Fischer 2019	Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J. (2019) Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. <i>N. Engl. J. Med.</i> (380):2225–36.
Al-Sawaf 2020	Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J. (2020) High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> .
Fischer 2017	Fischer K, Al-Sawaf O, Fink AM. (2017) To the editor: Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. <i>JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.</i> (15):713–715.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASH 2019	Wytyczne AHS 2019. AHS chronic lymphocytic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007
BSH 2018	Anna H. Schuh, et al., <i>Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia</i> ; British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd., 2018
ESMO 2015 – 2017/2018	B. Eichhorst, et al., Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology, 2015 B. Eichhorst, et al., Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016, Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology B. Eichhorst, et al., Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017, Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trněný M, Wedding U, Fields P, Buske C, Dreyling M, Ferreri AJM, Fields P, i in. ESMO 2018. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. <i>Ann. Oncol.</i> 29(3):544–562.
NCCN 2019	NCCN 2019 Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 4.2020.
NICE 2019	NICE Pathway last updated: 02 September 2020, Blood and bone marrow cancers, Lymphoid leukaemia, https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers
PTOK 2013	Iwona Hus, Dariusz Wołowiec. Przewlekła białaczka limfocytowa http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf
PTHiT – PALG 2016	Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. <i>Acta Haematol. Pol.</i> 47:169–183.
Pozostałe publikacje	
ChPL Venclyxto	Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto
ChPL Gazyvaro	Charakterystyka produktu leczniczego Gazyvaro
ChPL Leukeran	Charakterystyka produktu leczniczego Leukeran
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2020-08-24
AWA_OT.4331.1.2017	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem C91.1. OT.4331.1.2017

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (venclyxto®) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, [REDACTED], Kraków marzec 2020, wersja 1.0
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Wenetoklaks (venclyxto®) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, [REDACTED]
[REDACTED] Kraków marzec 2020, wersja 1.0
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (venclyxto®) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; [REDACTED]
[REDACTED] Kraków marzec 2020, wersja 1.0
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Wenetoklaks (venclyxto®) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, [REDACTED]
[REDACTED], Kraków marzec 2020, wersja 1.0
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Wenetoklaks (venclyxto®) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, [REDACTED], Kraków marzec 2020, wersja 1.0