

Rekomendacja nr 72/2020

z dnia 9 października 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- 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 skojarzeniu z obinutuzumabem w programie lekowym: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Analizę kliniczną oparto o badanie randomizowane (CLL14), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN + OBI) względem terapii chlorambucylem skojarzonej z OBI (CLB + OBI) u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową uprzednio nieleczonych, z obecnością chorób współistniejących. Wnioskowany program dotyczy pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRIS >6 w stanie sprawności WHO = 1.

W wymienionym badaniu

[REDAKTOWANE]

Analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana terapia jest efektywna kosztowo. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż

[REDAKTOWANE]

W modelu przyjęto 30 letni horyzont czasowy, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano 5- letni horyzont czasowy. Uwzględniony krótszy 5-letni horyzont czasowy w celu minimalizacji niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji przyjęty w badaniu CLL-14 ([REDAKTOWANE]). Przyjęcie krótszego niż dożywotni horyzontu czasowego analizy może doprowadzić do zniekształcenia uzyskiwanych wyników poprzez nieuwzględnienie wszystkich kosztów oraz efektów zdrowotnych związanych ze stosowanymi interwencjami.

[REDAKTOWANE]

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej odnoszącej się do wnioskowanej technologii.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, obinutuzumab (dodany do wenetoklaksu) miałby być finansowany w ramach odrębnego programu lekowego B.79 („Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1)“). Nie jest pewne czy takie rozwiązanie jest możliwe do zrealizowania.

Wyżej wspomniany produkt Gazyvaro (obinutuzumab), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Powyższe wskazanie nie obejmuje zastosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z wenetoklaksem. Należy więc wskazać, że obinutuzumab byłby stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Mając na względzie powyższe Prezes Agencji podobnie jak Rada Przejrzystości uważa finansowanie wnioskowanej terapii za niezasadne. Prezes Agencji przychyliła się do sugestii Rady, że należałoby zbadać możliwość zastosowania i ewentualnego finansowania ocenianej terapii w podgrupie chorych z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53, wymaga to jednak przeprowadzenia oceny.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 112 tabl., kod EAN:8054083013916 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE];

- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013701 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013695 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013688 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013718 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];

w skojarzeniu z obinutuzumabem.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej (1186.0, Venetoclax). Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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 ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 rż. wynosi ~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). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz aktualnie finansowane produkty lecznicze we wnioskowanym wskazaniu za komparator należy uznać terapię skojarzoną chlorambucylem z obinutuzumabem.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Venclyxto jest wskazany:

- w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL – ang. *chronic lymphocytic leukaemia*).
- w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu CLL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii;
- w monoterapii w leczeniu CLL:

- u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,
- u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

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.

Populacja określona we wnioskowanym programie lekowym jest węższa od wskazania rejestracyjnego, które nie zawiera ograniczeń do stanu sprawności WHO, liczby punktów wg skali CIRS czy poziomu klirensu kreatyniny.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną oparto o 1 badanie randomizowane (CLL14) opisane w 20 publikacjach, 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. Do badania włączono 432 uprzednio nieleczonych pacjentów z PBL z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny: >30ml/min oraz < 70 ml/min lub CIRS > 6).

W analizie klinicznej wnioskodawcy wyniki pochodząca:

- z dwóch analiz cząstkowych:
 - analiza I: mediana okresu obserwacji 28,1 mies. (cut-off: 17 VII 2018);

W badaniu CLL14 związku z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym obszarze oceniono jako wysokie. Dodatkowo w związku z brakiem zaślepienia w odniesieniu do subiektywnych punktów końcowych, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny wyników uznano za wysokie.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;

- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne.

W ramach powyższego badania klinicznego analizowano następujące punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź z niekompletną odpowiedzią szpiku kostnego – ang. *Complete Response with Incomplete bone marrow recovery* (CRI);
- choroba resztkowa – ang. *Minimal Residual Disease* (MRD);
- czas do kolejnej linii leczenia – ang. *Time To Next Treatment* (TTNT);
- czas trwania odpowiedzi – ang. *Duration Of Response* (DOR);
- odpowiedź całkowita – ang. *Complete Response* (CR);
- ogólna odpowiedź na leczenie – ang. *Overall Response Rate* (ORR);
- przeżycie bez progresji choroby – ang. *Progression Free Survival* (PFS);
- przeżycie całkowite – ang. *Overall Survival* (OS).

Skuteczność kliniczna

Należy jednak mieć na uwadze, iż dane dla dostępnych okresów obserwacji są jeszcze niedojrzałe (nie osiągnięto mediany przeżycia).

W populacji pacjentów o stanie sprawności WHO = 1 stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) vs chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem (CLB + OBI) wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wydłużeniem PFS –
- wyższym o 21% prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi – RR=1,21 (95% CI: 1,02; 1,45), a NNT=8 (95% CI: 4; 65);

- prawie pięciokrotnie wyższym prawdopodobieństwem negatywizacji MRD w szpiku kostnym – RR=4,98 (95% CI: 2,61; 9,51), a NNT=3 (95% CI: 2; 4).

Zgodnie z wynikami badania CLL-14 stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) vs chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem (CLB + OBI) w populacji ogólnej wiązało się ze statystycznie istotnym (podano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- wydłużeniem PFS:
 - w ocenie badacza:

- w ocenie niezależnej komisji:
 - mediana PFS zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora nie została osiągnięta – HR=0,33 (95% CI: 0,22; 0,51);
- wyższym o 19% prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi – RR=1,19 (95% CI: 1,07; 1,32), a NNT=8 (95% CI: 5; 18);
- ponad dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CR oraz Cri – RR=2,14 (95% CI: 1,62; 2,83), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- wydłużeniem TTNT:

- wydłużeniem DOR:

- ponad trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem negatywizacji MRD w szpiku kostnym 3 msc po zakończeniu leczenia – RR=3,32 (95% CI: 2,43; 4,56), a NNT=3 (95% CI: 3; 4);
- ponad trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem negatywizacji MRD w szpiku kostnym 3 msc po zakończeniu leczenia u pacjentów z CR – RR=3,17 (95% CI: 2,07; 4,87), a NNT=5 (95% CI: 4; 7);
- prawie dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem negatywizacji MRD w krwi obwodowej (cytometria przepływowa) 3 msc po zakończeniu leczenia – RR=1,91 (95% CI: 1,53; 2,39), a NNT=4 (95% CI: 3; 5).

Według autorów badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszami MDASI, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść VEN + OBI w zakresie funkcjonowania społecznego mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 (MD = 6,18 [0,72; 11,64]) oraz w zakresie własnej oceny zdrowia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-3L (MD = 5,59 [0,28; 10,90]), natomiast na korzyść CLB + OBI w odniesieniu do biegunek (MD = 5,50 [0,29; 10,71]) mierzonych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnic pomiędzy grupami.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania CLL-14 stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) vs chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem (CLB + OBI) w populacji ogólnej wiązało się ze statystycznie istotnym ():

- niższym o 5% ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem – RR=0,95 (95% CI: 0,92; 0,98), a NNT=22 (95% CI: 13; 63);

- około trzykrotnie wyższym ryzykiem redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych – RR=2,58 (95% CI: 1,55; 4,30), a NNH=7 (95% CI: 5; 15);
- ponad dwukrotnie wyższym ryzykiem redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – RR=2,19 (95% CI: 1,29; 3,70), a NNH=10 (95% CI: 6; 27);
- wyższym o 22% ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych – RR=1,22 (95% CI: 1,01; 1,48), a NNH=10 (95% CI: 5; 47).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia;
- zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.



Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ChPL podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxto oparte jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 758 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub w monoterapii. Analizą bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z dwóch badań III fazy (CLL14 i MURANO), dwóch badań II fazy (M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). Badanie CLL14 było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 212 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i chorobami współistniejącymi otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z PBL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniach fazy II i I uczestniczyło 352 wcześniej leczonych pacjentów z PBL, w tym 212 pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p i 146 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii.

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

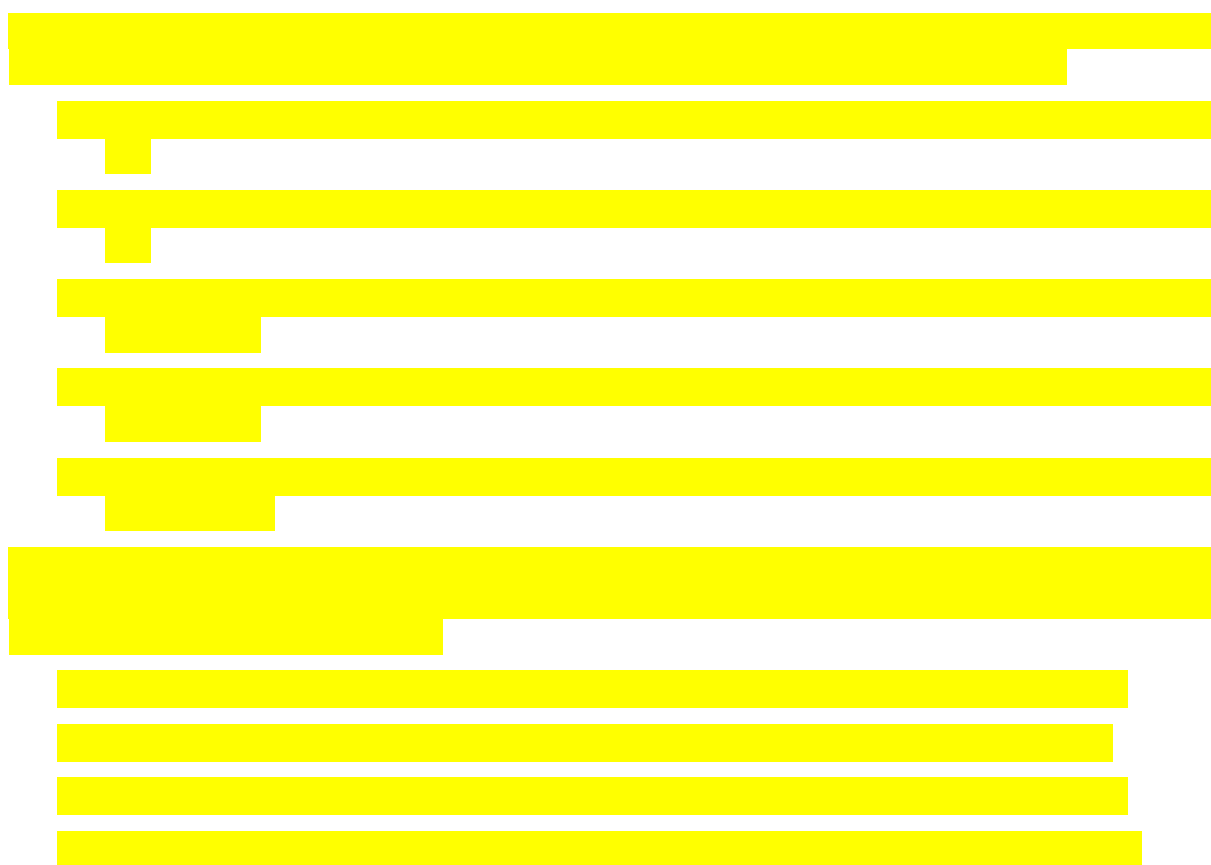
Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem były zapalenie płuc, posocznica, gorączka neutropeniczna i TLS. W badaniach stosowania w monoterapii najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badanie CLL-14 zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczy stanu sprawności chorych;
- w badaniu CLL-14 w grupie kontrolnej zastosowano schemat leczenia nie w pełni odpowiadający warunkom polskim, tzn. poza 6 cyklami CLB + OBI zastosowano dodatkowe 6 cykli CLB.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem oceny efektywności kosztów stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem (skojarzenie VEN+OBI) względem chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem (skojarzenie CLB+OBI) u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oraz obecnością chorób współtowarzyszących, w stanie sprawności WHO=1, zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA), a obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (wynoszącym 30 lat) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+NFZ). Ze względu na brak odpłatności ze strony pacjenta, wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej są tożsame.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty monitorowania przy braku aktywnego leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie omawianej technologii

Uwzględniając powyższą wartość ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, dla opakowania produktu Venclxyto (112 tabl., 100 mg kod EAN 08054083013916) wynosi:

[Redacted text block]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- mediana przeżycia całkowitego w badaniu CLL-14 nie została osiągnięta, co świadczy o niedojrzałości danych klinicznych zastosowanych w modelu. Finalnie obliczenia w modelu przeprowadzone są przy założeniu braku różnic w przeżyciu całkowitym;
- w analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w co najmniej jednej z grup. Nie uwzględniono innych zdarzeń niepożądanych, mogących mieć potencjalny wpływ na spadek jakości życia lub dodatkowe koszty związane z ich leczeniem;
- użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z badania brytyjskiego. Dostępne dane polskie (oszacowanie na podstawie otrzymanych danych surowych kwestionariusza EQ-5D pacjentów z badania CLL-14 oraz polskich norm użyteczności) wskazują na znacznie zawyżone wartości względem wyników populacji ogólnej Polski i z tego względu nie zostały uwzględnione w obliczeniach. Nie odnaleziono również polskich źródeł danych pozwalających na wyznaczenie spadku użyteczności stanu zdrowia związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych;
- w analizie uwzględniono realne ceny jednostkowe leków, które określono m.in. na podstawie danych z przetargów na zakup leków. W praktyce mogą istnieć dodatkowe mechanizmy obniżające realną cenę leku dla świadczeniodawcy, które nie są widoczne na podstawie danych z przetargów.

- w obliczeniach uwzględniono możliwość zastosowania wyłącznie jednego leczenia w ramach kolejnej linii terapii. Udział poszczególnych terapii określono na podstawie opinii ekspertów, zaś ich schematy dawkowania i czas trwania leczenia na podstawie odnalezionych danych literaturowych. W analizie kosztów kolejnej linii leczenia nie uwzględniono kosztów związanych z premedykacją (zastosowanie dodatkowych leków) oraz leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych;
- koszt związane z: monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta (w trakcie terapii jak i bez aktywnego leczenia), leczeniem zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej, określono na podstawie odpowiednich założeń, danych NFZ (statystyka JGP, informacje o zawartych kontraktach) oraz wyceny procedur na podstawie katalogów NFZ. W rzeczywistości koszty te mogą być inne niż przyjęto w analizie;
- w modelu przyjęto, że koszt opieki terminalnej naliczany jest w cyklu w momencie wystąpienia zgonu. Z uwagi na takie założenie oraz niemożność rozróżnienia, czy zgon wystąpił u pacjentów przed, czy po progresji, pacjenci mają naliczony koszt stanów zdrowia (w trakcie ostatniego cyklu przed zgonem) wraz z kosztem opieki terminalnej. Ze względu na ograniczenia strukturalne modelu nie jest możliwe inne postępowanie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem, tym samym w rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem stosowanego u dorosłych pacjentów 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 nieleczonych, w stanie sprawności WHO=1, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów). Ze względu na sposób finansowania analizowanych technologii, wyniki z obu perspektyw są tożsame. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

. W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii;
- koszty monitorowania przy braku aktywnego leczenia;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że wydatki inkrementalne wyniosą:

- przy uwzględnieniu RSS:
 - ok. w pierwszym roku;
 - ok. w drugim roku;
- bez RSS:
 - ok. w pierwszym roku;
 - ok. w drugim roku.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- 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 NFZ. 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 . 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 [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)”. Uwzględniając maksymalny czas terapii [redacted] 6 cykli wydatki inkrementalne wyniosą:
 - przy uwzględnieniu RSS:
 - ok. [redacted] w pierwszym roku;
 - ok. [redacted] w drugim roku;
 - bez RSS:
 - ok. [redacted] w pierwszym roku;
 - ok. [redacted] w drugim roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

Uwagi do 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, 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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.

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]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono siedem dokumentów opublikowanych w latach 2016–2019 dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu I linii PBL, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- British Society for Haematology (BSH) 2018;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015-2017/ 2018;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL) 2016;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- Alberta Health Services (AHS) 2019.

Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem stosowany w I linii otrzymał dopuszczenie do obrotu 9 marca 2020 r. w związku z czym jedynie dokumenty od 2019 mogą uwzględniać wenetoklaks jako opcję terapeutyczną (data publikacji badania rejestracyjnego Fischer 2019).

Wytyczne praktyki klinicznej różnicują swoje zalecenia w leczeniu PBL w zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz del17p i/lub mTP53. Ze względu na stan ogólny pacjenta wyróżniane są dwie subpopulacje – FIT i UNFIT.

Według najbardziej aktualnych wytycznych (NCCN 2019), preferowanymi metodami w 1 linii leczenia PBL w populacji pacjentów ze współistniejącymi innymi chorobami (UNFIT), niezależnie od obecności del17p/mTP53, są: ibrutynib, akalabrutynib ± obinutuzumab oraz wenetoklaks + obinutuzumab.

Z powyższych opcji stosowanych w pierwszej linii leczenia PBL, NICE 2019 rekomenduje tylko ibrutynib, u pacjentów, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Natomiast obinutuzumab jest rekomendowany w skojarzeniu z chlorambucylem a wenetoklaks jest rekomendowany w odmiennej populacji tj. u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie.

Pozostałe wytyczne (PTOK 2013/2018, PTHiT/PALG-CLL 2016, ESMO 2015-2017/ 2018, BSH 2018, AHS 2019) nie uwzględniają wenetoklaksu jako opcji terapeutycznej, rekomendując w populacji (unfit) najczęściej chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 (obinutuzumab, ofatumumab, rytuksymab), bendamustyna + rytuksymab i ibrutynib.

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Venclyxto jest finansowany w jednym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych): Niemczech. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% i jest stosowany instrument podziału ryzyka dla opakowania 112 tabl. 100 mg (kod EAN 08054083013916).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.07.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: 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) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2020 z dnia 9 października 2020 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2020 z dnia 9 października 2020 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)”
2. Raport nr OT.4331.32.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1)”