



## Rekomendacja nr 12/2021

z dnia 12 lutego 2021 r.

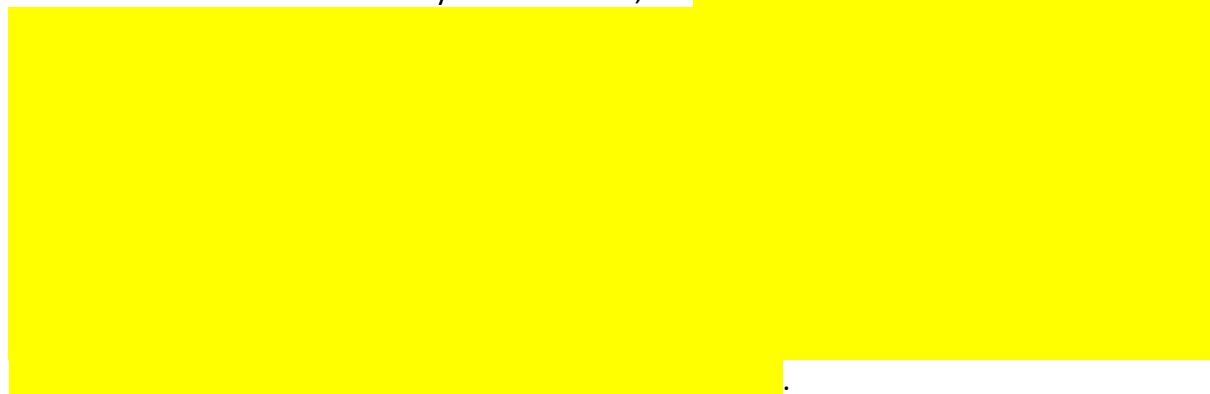
### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, opartego o zużyte zasoby.

#### Uzasadnienie rekomendacji

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

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, którą oparto na 3 badaniach wtórnych oraz 2 randomizowanych badaniach klinicznych. Podstawę dla porównania VEN+RTX z BEND+RTX stanowiło badanie MURANO. Wykazano w nim, że



W odniesieniu do porównania z IBR, przeprowadzono zestawienie jakościowe na podstawie wyników z badań RESONATE oraz MURANO.



Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że w badania MURANO oraz RESONATE nie były badaniami zaślepionymi, ponadto wyniki dotyczące progresji nie zostały w każdym punkcie odcięcia ocenione przez niezależny komitet radiologiczny, w badaniu MURANO wprost zaznaczono, że jedynie pierwsza analiza cząstkowa po dwóch latach została przeprowadzona przez zewnętrzny komitet, w badaniu RESONATE jest to niejasno określone, w publikacji przywołane są kryteria iwCLL 2008, w związku z czym istnieje niejednoznacznie określone ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Ponadto, wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że

(pomimo dostępności porównań pośrednich).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują

Ograniczeniem przedstawionych wyników jest liczebność populacji docelowej, która podstawie danych NFZ z 2013 roku była ekstrapolowana na lata 2022-2023. Powyższe sprawia, że uwzględnianie danych sprzed 9 lat wiąże się z niepewnością. Dodatkowym ograniczeniem wpływającym na niepewność przedstawionych oszacowań było zaczerpnięcie rozpowszechnienia stosowanych schematów w III i kolejnych liniach leczenia z pojedynczej prezentacji.

W niniejszej ocenie wszystkie najnowsze wytyczne kliniczne zgodnie zalecają stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w drugiej i kolejnej linii leczenia. Podobnie rekomendacje refundacyjne również pozytywnie odnoszą się do finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych. W jednej z rekomendacji refundacyjnych wskazano finansowanie wenetoklaksu za zasadne pod warunkiem poprawy opłacalność terapii.

Mając na względzie powyższe, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii, jednakże ze względu na niepewność dotyczącą wyższości terapii wenetoklaksem nad ibrutynibem, oszacowań analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet płatnika, uzasadnione jest pogłębienie lub zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, które w części pozwolą na zbliżenie kosztów do terapii ibrutynibem.

#### **Przedmiot wniosku**

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

- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013718 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi

- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013688 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013695 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013701 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod EAN: 08054083013916 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1186.0 Venetoclax. [REDACTED]

### 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

Obecnie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce finansowane jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.103, B.92, oraz w ramach katalogu chemioterapii. Refundowane są produkty lecznicze zawierające rytuksymab (Blitzima, MabThera i Riximyo), fludarabinę: (Fludara Oral), bendamustynę (Bendamustine Glenmark, Bendamustine Accord, Bendamustine STADA i Bendamustine Zentiva), cyklofosfamid (Endoxan) oraz wenetoklaks (Venclyxto).

Uwzględniając praktykę kliniczną leczenia PBL, za podstawowy komparator dla terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem należy uznać monoterapię ibrutynibem oraz terapię bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem. Ponadto terapia bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem jest uznawana za najskuteczniejszą u chorych bez del17p i/lub mTP53, leczonych uprzednio wg schematu FCR (spośród chemioimmunoterapii) i dostępne są dowody naukowe porównujące bezpośrednio tę terapię z wnioskowaną.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Wenetoklaks jest selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki.

Produkt Venclyxto jest wskazany w leczeniu w skojarzeniu:

- z rytuksymabem w przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii;

- z obinutuzumabem dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Natomiast w monoterapii wnioskowany lek jest wskazany w leczeniu PBL:

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

Wnioskowanie wskazanie dotyczy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1). Jest ono spójne z rejestracyjnym.

W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnie funkcjonującymi, z tym że wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie polegające na usunięciu kryteriów nawrotowej lub odpornej na leczenie postaci choroby oraz rozróżnienia dostępności leczenia ze względu na status obecności delecji 17p i/lub mutacji mTP53.

### **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.*

Skuteczność wnioskowanej interwencji oparto o:

- 2 opracowania wtórne:



- Chen 2019 – metaanaliza sieciowa oceniająca względną skuteczność leków celowanych w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. Systematyczne badania literaturowe obejmowały ostatecznie

zakwalifikowanych i włączonych do metaanalizy sieciowej siedem randomizowanych, badań klinicznych z grupą kontrolną, w których łącznie leczonych było 2 512 pacjentów z wykorzystaniem dziewięciu schematów terapeutycznych:

- VEN + RTX;
  - IDE + OFA;
  - IBR w monoterapii;
  - IDE + BEND + RTX;
  - OFA w monoterapii;
  - DUV w monoterapii;
  - RTX w monoterapii;
  - BEND + RTX;
  - IBR + BEND + RTXc;
- 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym badanie porównujące:
    - VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO) – randomizowane, niezaślepienie badanie, do którego włączono 391 pacjentów, okres obserwacji wynosił:
      - Analiza I: 23,8 (0,0–37,4) mies. (cut-off: 08.05.2017)  
VEN + RTX: 24,8 mies., BEND + RTX: 22,1 mies.
      - Analiza II: 36,0 (bd) (cut-off: 08.05.2018);
      - Analiza III: 47,9 (0,0; 60,1) mies. (cut-off: 8.05.2019 r.)  
VEN + RTX: 48,1 mies., BEND+RTX: 47,7 mies;
    - IBR z OFA (RESONATE) – randomizowane niezaślepienie badanie do którego włączono 391 pacjentów, okres obserwacji wynosił:
      - Analiza I: 9,4 (0,1–16,6) mies. (cut-off: 06.11.2013)  
IBR: 9,6 (0,33–16,62), OFA: 9,2 (0,07–16,49)
      - Analiza II: 16,0 (bd) mies.  
IBR:16,4 (bd–24,0) mies., OFA 11,9 (bd–24,0)
      - Analiza III: 19 (bd–26) mies.
      - Analiza IV: 48 (bd) mies.  
IBR: 44 (bd-53) mies.
      - Analiza V: 74 mies.  
IBR: 65,3 (0,3–71,6) mies.  
OFA: 65,6 (0,1–73,9) mies

W obu badaniach związku z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym obszarze oceniono jako wysokie. Dodatkowo w badaniu MURANO wyniki dla bezpieczeństwa były oceniane przez badacza, w związku z tym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny wyników dotyczących bezpieczeństwa uznano również 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;
- MD – ang. *Mean difference*, różnica średnich;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall survival (OS)*, czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji – ang. *Progression free survival (PFS)*, czas od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- ogólna odpowiedź na leczenie – ang. *Overall response ratio (ORR)*, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR – ang. *Complete response*), całkowitą niepotwierdzoną (CRu) oraz odpowiedzią częściową (PR – ang. *Partial response*).

#### Skuteczność kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### Chen 2019

W publikacji przedstawiono wyniki metaanalizy dla przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów bez delecji 17p. Wyniki porównań sugerują, że zarówno monoterapia ibrutinibem, jak i zastosowanie skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem mają duże prawdopodobieństwo bycia najbardziej efektywnym leczeniem w przypadku nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej zarówno dla oceny parametru PFS – SUCRA: 0,90, jak i OS – SUCRA: 0,85.

[Redacted]

[Redacted]

Jakość życia w badaniu MURANO została oceniona dla horyzontu 24 tygodni obserwacji wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny jakości życia.

W badaniu RESONATE jakość życia w analizie obejmującej najszerszy horyzont czasowy oceniana była na podstawie kwestionariusza FACIT-F składającego się dwóch oraz EQ-5D-5L. W celu zestawienia jakościowego posłużono się wynikami uzyskanymi od pacjentów w 24 tygodniu leczenia zarówno w badaniu MURANO jak i RESONATE, były to jedyne dane dotyczące możliwości porównania.

Zarówno w przypadku VEN + RTX, jak i IBR nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych po zastosowaniu leczenia.

#### *Bezpieczeństwo*

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w zakresie częstości raportowania zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z leczeniem, także ryzyko zaprzestania terapii oraz redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych było porównywalne. W grupie VEN + RTX obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 niż w grupie BEND + RTX, tym niemniej ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z leczeniem, było porównywalne. Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

Podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Venclxyto 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 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 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 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

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt iż brak randomizowanych badań head to head porównujących wnioskowaną interwencję z monoterapią ibrutinibem.

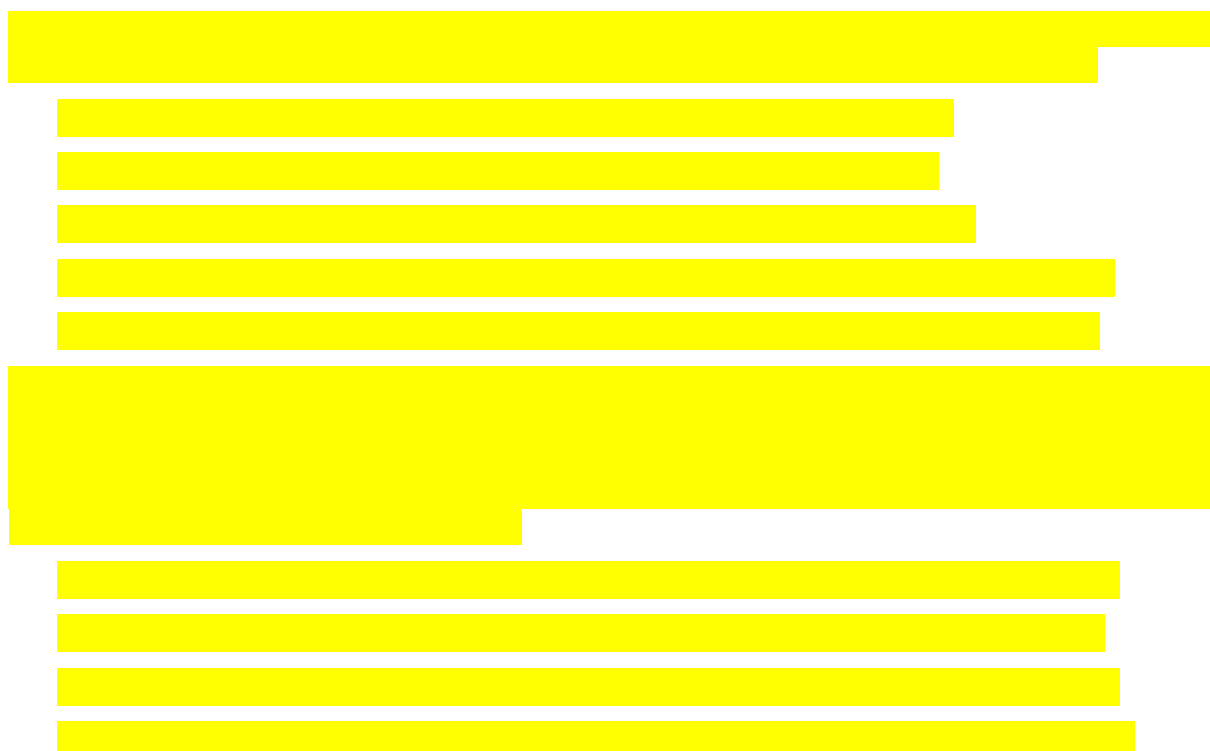
Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badania MURANO oraz RESONATE stanowiące rdzeń analiz nie były badaniami zaślepienymi, ponadto wyniki dotyczące progresji nie zostały w każdym punkcie odcięcia ocenione przez niezależny komitet radiologiczny, w badaniu MURANO wprost zaznaczono, że jedynie pierwsza analiza cząstkowa po dwóch latach została przeprowadzona przez zewnętrzny komitet, w badaniu RESONATE jest to niejasno określone, w publikacji przywołane są kryteria International Workshop CLL (iwCLL) 2008, w związku z czym istnieje ryzyko popełnienia błędu systematycznego;
- rodzaj hipotez badawczych przyjętych w badaniach nie wpływa na wiarygodność wewnętrzną, zastosowano najbardziej wiarygodne dla danego typu badania, hipotezy badań były zgodne – superiority;
- populacja włączona do badań nie w pełnym zakresie jest zgodna z populacją wnioskowaną, w której interwencja będzie stosowana, czyli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową poddani co najmniej jednej linii leczenia niezależnie od statusu mutacji genetycznych, niezależnie od stanu sprawności ECOG, niezależnie od rodzaju stosowanej uprzednio terapii, w badaniu MURANO skojarzenie wenetoklaksu z rytuksymabem było stosowane najczęściej w ramach drugiej linii leczenia po uprzednim zastosowaniu środków alkilujących, z kolei w badaniu RESONATE mediana uprzednich terapii wyniosła 3, co może sugerować, że byli to pacjenci bardziej przeleczeni i generalnie w gorszej kondycji, aczkolwiek definicja linii leczenia może różnić się między badaniami, zarówno w publikacjach pełnotekstowych, materiałach dodatkowych, rejestrze badań klinicznych <https://clinicaltrials.gov> nie zamieszczono analiz w podgrupach ze względu na plan terapeutyczny;
- zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie MURANO jest wielośrodową randomizowaną próbą kliniczną, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Badanie formalnie nie zostało jeszcze zakończone. Wszyscy włączeni pacjenci zakończyli już okres planowanego leczenia i obecnie podlegają dalszej obserwacji. Wyniki dla większości ocenianych punktów końcowych pochodzą z najnowszych analiz cząstkowych (np. PFS, ORR, MRD(-)).



- włączone do analizy badanie Huang 2017 przeprowadzono głównie w populacji osób pochodzenia azjatyckiego, przy czym uzyskane wyniki są spójne z wynikami badania przeprowadzonego w większości na osobach rasy kaukaskiej (RESONATE);
- w trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.
- w przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.
- wnioskodawca w sposób właściwy i pełny wskazał ograniczenia metodologiczne przeprowadzonej analizy klinicznej, aczkolwiek uwagę zwraca fakt, że w części głównej analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił wyników pochodzących z porównań pośrednich tłumacząc się brakiem możliwości takiego zestawienia.
- wnioskodawca powołuje się również na minimalizację popełnienia błędu systematycznego we włączonych badaniach poprzez ocenę wyników najważniejszych punktów końcowych przez niezależny komitet radiologiczny IRC, warto jednak zaznaczyć, że w badaniu MURANO stanowiącym główny dowód skuteczności skojarzenia VEN+RTX taka ocena została przeprowadzona wyłącznie po pierwszej analizie cząstkowej. W publikacjach opisujących wyniki dla kolejnych punktów odcięcia, odpowiednio po trzech i czterech latach brak informacji o planowanej weryfikacji zewnętrznej wyników. Analizując kierunek rozbieżności, raportowane wyniki przeżycia wg IRC dla komparatora (BEND+RTX) wskazują na wyższe mediany niż w przypadku ocen badaczy. Rozbieżności w przypadku raportowanych odpowiedzi na leczenie są bardziej wyraźne, ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie jest na podobnym poziomie, jednak w ocenie badaczy zdecydowanie częściej odnotowano pełną odpowiedź niż w przypadku oceny przez IRC (27% vs. 8% w grupie VEN+RTX oraz 8% vs. 4% w grupie BEND+RTX), co przełożyło się na uzyskanie wyników istotnych statystycznie w analizie ocen badaczy oraz braku istotności w analizie wyników IRC.

### 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 155 514 zł (3 x 51 838 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce terapii lekiem Venclxyto (wenetoklaks) w skojarzeniu z rytuksymabem (VEN+RTX) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. W tym celu przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat) z perspektywy płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną, tj. NFZ i pacjent). W analizie porównano:

- wenetoklaks + rytuksymab (VEN + RTX) vs. bendamustyna + rytuksymab (BEND + RTX) – w populacji pacjentów bez delecji 17p lub/i mutacji TP53
- wenetoklaks + rytuksymab (VEN + RTX) vs. ibrutynib (IBR) – w populacji pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków oraz ich podania;
- koszty monitorowania;
- koszty leczenia po progresji (kolejnych linii leczenia);
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

- [REDACTED];
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Zgodnie z jednokierunkową analizą wrażliwości, dla porównania VEN + RTX vs. BEND + RTX do zmiany wnioskowania doszło w scenariuszach zakładających 4-letni horyzont analizy (ICUR wyższy od proggu), minimalny koszt po progresji (ICUR wyższy od proggu), maksymalny koszt po progresji (tylko wariant z RSS, VEN + RTX dominujący) oraz dla użyteczności za Ferguson 2008 (tylko wariant bez RSS, ICUR wyższy od proggu). Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy wskazują, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej VEN + RTX wynosi ok. 50% bez RSS i 90% z RSS.

Dla porównania VEN + RTX vs. BEND + RTX w żadnym ze scenariuszy z RSS nie doszło do zmiany wnioskowania – VEN + RTX jest zawsze tańszy i skuteczniejszy. W scenariuszu zakładających 4-letni horyzont analizy i nieuwzględniającym RSS jest skuteczniejszy, ale droższy.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W opinii wnioskodawcy nie można wykonać porównania pośredniego dla porównania VEN + RTX vs. IBR. Oszacowania wnioskodawcy opierają się na zestawieniu ramion z dwóch badań RCT, tj. MURANO dla VEN + RTX i RESONATE dla IBR. Wnioskodawca nie uzasadnił wyczerpująco takiego postępowania. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca odnalazł trzy publikacje, z których dwie zostały opisane (Chen 2019 i [REDACTED]). W ww. analizach przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla VEN + RTX vs. IBR, [REDACTED]. Jednak w ramach wniosku refundacyjnego z 2019 roku ten sam wnioskodawca oparł swoją analizę o wcześniej wspomniane, [REDACTED]. Analiza w oparciu o porównania pośrednie powinna zostać co najmniej

przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że zestawienia ramion z dwóch badań RCT nie można określić jako porównania pośredniego.

- wnioskodawca przyjął „różne koszty rytuksymabu w zależności od tego czy będzie on stosowany w skojarzeniu z VEN (w ramach programu lekowego) czy w skojarzeniu z bendamustyną (w ramach chemioterapii)”. Oszacowania kosztów dokonano w oparciu o sprawozdania DGL NFZ dot. kosztów rytuksymabu stosowanego odpowiednio w ramach programu lekowego i chemioterapii. Jednakże rytuksumab, rozumiany jako substancja czynna, stosowany w skojarzeniu z wenetoklaksem i bendamustyną jest finansowany zawsze w ramach umowy na świadczenia z zakresu chemioterapii, różnice będą dotyczyć kosztów podania. Programy lekowe, w których refundowany jest rytuksymab to z kolei B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” i B.75. „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)”.

**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 nad BEND vs. RTX, natomiast nie ma randomizowanych badań dowodzących wyższości nad ibrutynibem (w populacji pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia w rocznym horyzoncie czasowym. Koszty wenetoklaksu, ibrutynibu, monitorowania i podania jak w analizie wnioskodawcy. W przypadku rytuksymabu zdecydowano się wykorzystać podane przez wnioskodawcę koszty substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**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 leku Venclyxto (wenetoklaks) w połączeniu z rytuksymabem stosowanego w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika. Wnioskodawca przyjął, że w kolejnych latach do programu zostanie włączonych odpowiednio:

[redacted]  
[redacted]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków oraz ich podania;
- koszty technologii opcjonalnych;
- koszty monitorowania i diagnostyki;
- koszty leczenia po progresji (kolejnych linii leczenia);
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Venclyxto w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted]

- z uwzględnieniem RSS:
  - [redacted]
  - [redacted]
- bez uwzględnienia RSS:
  - [redacted]
  - [redacted]

#### Ograniczenia


Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- w analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby część pacjentów będzie otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać leczenie paliatywne. Odsetek pacjentów, którzy będą otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia

zaczepnięto z analizy ekonomicznej, w rzeczywistości, w warunkach polskich ten odsetek może być inny;

- wnioskodawca przyjął „różne koszty rytuksymabu w zależności od tego czy będzie on stosowany w skojarzeniu z VEN (w ramach programu lekowego) czy w skojarzeniu z bendamustyną (w ramach chemioterapii)”. Oszacowania kosztów dokonano w oparciu o sprawozdania DGL NFZ dot. kosztów rytuksymabu stosowanego odpowiednio w ramach programu lekowego i chemioterapii. Jednakże rytuksymab stosowany w skojarzeniu z wenetoklaksem i bendamustyną jest finansowany wyłącznie w ramach umowy na świadczenia z zakresu chemioterapii, aczkolwiek koszt podania w przypadku stosowania z wenetoklaksem będzie kosztem podania leku w ramach programu lekowego, a w przypadku stosowania z bendamustyną – koszt podania chemioterapii.
- liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych NFZ z 2013 roku, szacowanie populacji na lata 2022-2023 wiąże się z niepewnością;
- wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie stosowanych schematów w III i kolejnych liniach leczenia z prezentacji prof. I. Hus z lipca 2020. Stanowi to ograniczenie analizy i wiąże się z niepewnością oszacowań.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

 Dlatego też za zasadne wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument oparty o zużyte zasoby.

### Uwagi do programu lekowego

W toku analizy zwrócono uwagę na następujące kwestie:

- uwagę zwraca definicja pacjentów kwalifikujących się do leczenia skojarzeniem wenetoklaksu z rytuksymabem, których określono wprost jako chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej. W porównaniu do obecnie funkcjonującego programu lekowego zauważalne jest wprowadzenie zmiany polegającej na usunięciu definicji pacjenta opornego na leczenie lub pacjenta z nawrotem choroby zasadniczej, co może w rezultacie prowadzić do pewnych nadużyć i wcześniejszemu przechodzeniu na wnioskowaną terapię. Uwaga została przedstawiona wnioskodawcy w piśmie informującym o niezgodnościach analiz z wymaganiami minimalnymi określonymi w rozporządzeniu, wnioskodawca przedstawił stanowisko eksperta klinicznego, którego zdaniem taka sytuacja może mieć miejsce w kazuistycznych przypadkach
- czas maksymalnego leczenia określono w programie na maksymalnie 24 miesiące zgodnie z zapisem ChPL, treść takiego zapisu mogłaby być rozpatrywana pod względem ewentualnego wydłużenia czasu leczenia do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje
- uściślenia wymagałyby zapisy dotyczące kwalifikacji pacjentów między programami lekowymi, program z ibrutynibem oraz dotychczasowe wykorzystują zapis: chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), takie doprecyzowanie w proponowanym programie uporządkowałoby kwestie refundacyjne.

### 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.*



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

Odnaleziono sześć rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej:

- Alberta Health Services (AHS) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- British Society for Haematology (BSH) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- British Society for Haematology (BSCH) 2012;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020.

Wszystkie wymienione wyżej wytyczne, z wyłączeniem jednej, kliniczne zgodnie zalecają stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem w drugiej i kolejnej linii leczenia. Wytyczne BCSH nie wspominają o takiej możliwości ze względu na fakt powstania ich w 2012 roku, przed wprowadzeniem wenetoklaksu na rynek.

Wytyczne praktyki klinicznej NCCN różnicują swoje zalecenia w PBL od ogólnego stanu pacjenta oraz del17p i/lub mTP53. Według najbardziej aktualnych wytycznych, preferowanymi metodami w 2 linii leczenia PBL w populacji pacjentów, niezależnie od obecności del17p/mTP53, są: acalabrutynib, ibrutynib, wenetoklaks + rytuksymab, duvelisib, idelalisyb + rytuksymab, wenetoklaks.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zaleca zastosowanie inhibitorów BCR, schematów z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR), kortykosteroidów z rytuksymabem lub terapię wenetoklaksem, zauważając fakt zarejestrowania we wrześniu 2018 roku przez EMA schematu wenetoklaks + rytuksymab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- 5 pozytywnych:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2019;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018;
- 1 pozytywną z ograniczeniami:
  - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2019 – warunkiem była poprawa opłacalności terapii.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość zastosowania wenetoklaksu u pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali poddani już co najmniej jedną terapią. Podkreśla się również możliwość zastosowania terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Venclyxto jest finansowana w

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.702.2020.11.AP, PLR.4500.703.2020.11.AP, PLR.4500.704.2020.11.AP, PLR.4500.705.2020.12.AP, PLR.4500.706.2020.11.AP) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”
2. Raport nr OT.4331.49.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1). Analiza weryfikacyjna.