

## Rekomendacja nr 11/2022

z dnia 4 lutego 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu medycznego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie **pod warunkiem** [REDACTED]

#### Uzasadnienie rekomendacji

Uwzględniono wyniki badania RCT (VIALE-A), zgodnie z którymi skojarzenie wenetoklaksu z azacytadyną (VEN + AZA) wykazało istotne statystycznie 34% zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu z samą azacytadyną. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 14,7 miesiąca (95% przedział ufności: 11,9; 18,7) w grupie interwencyjnej i 9,6 miesiąca (95% CI 7,4; 12,7) w grupie kontrolnej (HR 0,66; 95% CI 0,52; 0,85). Istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem stwierdzono także w przeżyciu wolnym od zdarzeń oraz w punktach końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie. Profil bezpieczeństwa wenetoklaksu był zadawalający.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika [REDACTED]

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym 2 pozytywne (francuską i australijską) oraz 2 pozytywne warunkowe (kanadyjską i holenderską). W rekomendacjach warunkowych wskazano na konieczność redukcji ceny luku.

Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące modelu oraz wyników analizy klinicznej, na których model ten został oparty jak również założeń odnoszących się do populacji i komparatorów przyjętych w analizie finansowej, co przekłada się na niepewność wnioskowania.

Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne pod warunkiem

### **Przedmiot wniosku**

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

- Venclyxto (wenetoklaks), 10 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013688 – proponowana cena zbytu netto
- Venclyxto (wenetoklaks), 50 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013718 – proponowana cena zbytu netto
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013695 – proponowana cena zbytu netto
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013701 – proponowana cena zbytu netto
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 112 tabl. powl., EAN 08054083013916 – proponowana cena zbytu netto

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

### **Problem zdrowotny**

Ostra białaczka szpikowa (AML, acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do proliferacji i kumulacji w szpiku kostnym niedojrzałych komórek blastycznych, wywodzących się ze stransformowanej nowotworowo prekursorowej komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

U podłoża choroby leży kumulacja nabytych zaburzeń genetycznych w wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe, takie jak: promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne (np. benzen), leki (np. fenylbutazon i cytostatyki) oraz palenie tytoniu. Choroby uwarunkowane genetycznie (np. zespół Downa, zespół Blooma, niedokrwistość Fanconiego i in.), które charakteryzuje niestabilność DNA lub upośledzenie mechanizmów naprawy, wiążą się z wyższym ryzykiem rozwoju AML.

Objawy kliniczne pojawiają się zwykle 1-2 miesiące przed postawieniem rozpoznania. Najczęstszymi przyczynami zgłaszania się chorego do lekarza są gorączka, osłabienie, ból kości i stawów, uporczywe zakażenia jamy ustnej, gardła i/lub płuc oraz skaza krwotoczna. Najważniejsze objawy AML wynikają z obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej i narządach wewnętrznych. Następstwem niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych w szpiku jest niewydolność prawidłowej hematopoezy manifestująca się objawami niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u dorosłych. Roczna zapadalność na AML wynosi ok. 5/100 tys. mieszkańców i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (ok. 1,6 razy).

Starszy wiek ma niekorzystny wpływ na rokowanie, gdyż łączy się z częstym współistnieniem chorób układu krążenia i oddechowego, cukrzycy itp. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz produkty lecznicze aktualnie finansowane jako technologie alternatywne należy wskazać azacytydynę w monoterapii, niskie dawki cytarabiny (LDAC – ang. *Low-dose cytarabine*), LDAC+kladrybina (CLA – ang. *cladribine*) i inne substancje stanowiące najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*).

### **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 skojarzeniu:

- z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii;
- z obinutuzumabem u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL);
- z lekiem hipometylującym w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (OBS, ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.

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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w powyżej wymienionym dotyczącym leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z lekiem hipometylującym dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML - ang. *acute myeloid leukaemia*), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.

### **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.

Ocenę oparto na badaniu klinicznym VIALE-A (randomizowane badanie, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa VEN względem PLC). Mediana follow-up w badaniu wyniosła 20,5 mies. Do badania włączono 331 pacjentów (VEN+AZA: 286; AZA: 145);

Ryzyko błędu systematycznego badania VIALE-A zostało ocenione jako niskie dla wszystkich domen.

#### Skuteczność kliniczna

Analizę przeżycia dla każdego ramienia leczenia przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera i porównano z wykorzystaniem testu log-rank stratyfikowanego według kategorii wiekowej (<75, ≥75 lat) i ryzyka cytogenetycznego (ryzyko pośrednie, ryzyko niskie). Współczynnik ryzyka między grupami leczenia oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z tymi samymi czynnikami stratyfikacji, które zastosowano w teście log-rank.

W momencie analizy 77 pacjentów z grupy AZA+VEN (27%) i 18 pacjentów z grupy kontrolnej (12%) było leczonych w dalszym ciągu. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 14,7 miesiąca (95% przedział ufności: 11,9; 18,7) w grupie interwencyjnej i 9,6 miesiąca (95% CI 7,4; 12,7) w grupie kontrolnej (HR 0,66; 95% CI 0,52; 0,85;  $p < 0,001$ ). Zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną przyczyniało się do zmniejszenia ryzyka zgonu o 34% w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej azacytydynę z placebo, zważywszy na przedział ufności wynik był istotny statystycznie.

Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów z AML de novo (tj. u osób bez wywiadu zespołu mielodysplastycznego, zaburzenia mieloproliferacyjnego lub ekspozycji na czynniki potencjalnie białaczkowe) wyniosła 14,1 miesiąca (95% CI 10,7; 19,3) w grupie interwencyjnej i 9,6 miesiąca (95% CI 6,8; 13,0) w grupie kontrolnej (HR 0,67; 95% CI 0,51; 0,90).

Zgodnie z wynikami badania VIALE-A wykazano istotną statystycznie przewagę VEN+AZA nad PLC+AZA w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie:
  - całkowitej remisji (CR-ang. *complete remission*) – 36,7% vs 17,9% - RR=2,05 (95% CI: 1,40; 2,99);
  - całkowitej remisji z niepełnym powrotem hematologicznym (CR + CRi) – 66,4% vs 28,3% - RR=2,35 (95% CI: 1,79; 3,08);
  - całkowitej remisji z częściową remisją hematologiczną (CR + CRh) – 64,7% vs 22,8% - RR=2,84 (95% CI: 2,08; 3,88);
  - kompletnej remisji wraz z niepełnym powrotem hematologicznym (CR + CRi) przed 2. cyklem – 43,4% vs 7,6% - RR=5,72 (95% CI: 3,19; 10,24);
  - kompletnej remisji wraz z częściowym powrotem hematologicznym (CR + CRh) przed 2. cyklem – 39,9% vs 5,5% - RR=7,22 (95% CI: 3,63; 14,38);
  - mierzalnej choroby resztkowej (MRD) – 23,4% vs 7,6% - RR=3,09 (95% CI: 1,69; 5,66);
  - braku konieczności transfuzji:
    - koncentratu krwinek czerwonych – 59,8% vs 35,2% - RR=1,70 (95% CI: 1,34; 2,16);
    - koncentratu płytek krwi – 68,5% vs 49,7% - RR=1,38 (95% CI: 1,15; 1,66);
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS – ang. *event free survival*) – 9,8 msc vs 7,0 msc - HR=0,63 (95% CI: 0,50; 0,80);

W badaniu VIALE-A nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz PROMIS. Natomiast w grupie VEN + AZA w porównaniu z grupą PLC + AZA znamienne dłuższa była mediana czasu do pogorszenia jakości życia w zakresie domeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (HR 0,63 [0,45; 0,88]) oraz w skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D-5L (HR 0,55 [0,39; 0,77]).

### *Bezpieczeństwo*

W publikacji pełnotekstowej zostały przedstawione wyniki analizy bezpieczeństwa, do której włączono łącznie 427 pacjentów (283 w grupie VEN+AZA i 144 w grupie kontrolnej). Pacjenci w grupie interwencji otrzymywali medianę 7,0 cykli leczenia (zakres od 1,0 do 30,0) w porównaniu z 4,5 (zakres od 1,0 do 26,0) w grupie kontrolnej. Wszyscy pacjenci mieli co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, u 235 pacjentów w grupie interwencji (83%) i 105 w grupie kontrolnej (73%) wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane.

Najczęściej zgłaszanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie VEN+AZA i grupie kontrolnej były małopłytkowość (odpowiednio 45% i 38%), neutropenia (42% i 28%), gorączka neutropeniczna (42 % i 19%), niedokrwistość (26% i 20%) i leukopenia (21% i 12%). Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego dowolnego stopnia były częste i obejmowały głównie nudności (odpowiednio 44% i 35% pacjentów), zaparcia (odpowiednio u 43% i 39%), biegunkę (41% i 33%) oraz wymioty (30% i 23%). Autorzy badania zwrócili szczególną uwagę na poważne zdarzenia niepożądane jakimi była gorączka neutropeniczna (u 30% pacjentów w grupie VEN+AZA i 10% w grupie kontrolnej) oraz zapalenie płuc (odpowiednio 16% i 22%).

Zespół rozpadu guza zgłoszono w okresie zwiększania dawki (w dniach od 1 do 3, kiedy zwiększono dawkę wenetoklaksu) u 3 pacjentów (1%) w grupie interwencyjnej i u żadnego z pacjentów w grupie kontrolnej; u wszystkich 3 pacjentów wystąpiły przemijające zmiany biochemiczne, które ustąpiły po zastosowaniu leków urykozurycznych i suplementów wapnia bez stosowania przerwy w leczeniu.

### *Dodatkowe dane dotyczące skuteczności*

W ramach uzupełnienia wnioskodawca przedstawił badanie Dombret 2015, w którym porównywano AZA vs LDAC. Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami VIALE-A i Dombret 2015 w zakresie kryteriów włączenia (wiek, odsetek blastów, stan sprawności oraz obecności i rodzaju chorób współistniejących) oraz charakterystyki populacji (brak informacji nt. typu AML i odsetka pacjentów z poszczególnymi mutacjami somatycznymi) odstąpiono od przeprowadzenia formalnego porównania pośredniego.

Wnioskodawca przedstawił również zestawienie jakościowe uwzględniające 8 badań raportujących wyniki dla ramienia LDAC. Mediana przeżycia całkowitego w badaniach dla LDAC wahała się w zakresie 4,1–6,5 mies. Prawdopodobieństwo przeżycia w poszczególnych punktach czasowych było co najmniej o 20 punktów procentowych niższe w przypadku terapii LDAC niż w przypadku schematu VEN+AZA. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w przypadku VEN+AZA było co najmniej 3-krotnie wyższe (CR: 37%, CR+CRi: 66%) niż u pacjentów otrzymujących LDAC (CR: 3–12%, CR+CRi: 11–17%).

Celem przeprowadzenia porównania pośredniego VEN+AZA vs LDAC wnioskodawcą włączył dodatkowo badanie VIALE-C – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, którego głównym celem była ocena, czy wenetoklaks podawany w skojarzeniu z LDAC poprawiał całkowity czas przeżycia (OS) pacjentów w porównaniu z placebo i LDAC. Do badania zakwalifikowano 211 pacjentów (210 otrzymało leczenie), 68 pacjentów otrzymało PLC+LDAC), a 143 VEN+LDAC. Mediana czasu obserwacji wyniosła 12,0 miesięcy. W czasie zaplanowanej analizy 40% (57 z 143) i 31% (21 z 68) pacjentów przeżyło, odpowiednio, w ramionach wenetoklaksu i placebo. Mediana OS dla pacjentów leczonych wenetoklaksem i LDAC wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI 5,6; 10,1), w porównaniu z 4,1 miesiąca (95% CI 3,1; 8,8) dla pacjentów otrzymujących placebo i LDAC, HR 0,75 (95% CI, 0,52-1,07).

Ze względu na dostępność danych z poziomu pacjenta z badań VIALE-A oraz VIALE-C wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie dla VEN+AZA vs LDAC metodą dostosowania populacji przez ponowne ważenie (PSW, propensity score weighting) w odniesieniu do przeżycia całkowitego, [REDAKTOWANE]. Wyniki wskazują, że u pacjentów leczonych VEN+AZA w porównaniu do pacjentów stosujących LDAC obserwowano istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (14,7 mies. vs 7,4 mies., HR 0,50 [95% CI 0,35; 0,73], [REDAKTOWANE]).

Dodatkowo Agencja przedstawiła prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone przez PALG. Do badania kwalifikowali się pacjenci z nowo rozpoznaną AML, zgodnie z kryteriami WHO, którzy byli w wieku  $\geq 60$  lat i mieli  $\geq 2$  ECOG lub wynik HCT-CI  $\geq 3$ . Uwzględniono również pacjentów z tAML, AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją (AML-MRC) oraz sAML.

Od 1 lutego 2017 r. do 30 listopada 2019 r. do badania włączono łącznie 117 starszych pacjentów z AML. Ogółem 117 (100%) i 82 (70%) pacjentów otrzymało odpowiednio pierwszy i drugi cykl LDAC+CLA. Najczęstszymi przyczynami wcześniejszego przerwania leczenia były zgon (20%) i wycofanie zgody (11%). Leczenie podtrzymujące LDAC zastosowano u 78% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po dwóch cyklach LDAC+CLA. Mediana OS dla całej kohorty wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI 4,9; 9,6 miesiąca). U pacjentów, którzy osiągnęli CR/CRi i PR, mediana OS wyniosła odpowiednio 21 miesięcy (95%CI, 15,6; 28,6) i 8,8 miesiąca (95%CI, 5,2; 16,4). Istniały istotne różnice w przeżyciu między osobami odpowiadającymi i nieodpowiadającymi, z medianą OS odpowiednio 17,3 miesiąca i 4,4 miesiąca (HR 0,04; 95% CI 0,02; 0,08;  $p < 0,0001$ ). Co ważne, pacjenci, którzy osiągnęli PR mieli lepsze przeżycie w porównaniu z osobami nieodpowiadającymi na leczenie, z medianą OS odpowiednio 8,8 miesiąca i 4,4 miesiąca (HR 0,31, 95% CI 0,17; 0,57;  $p = 0,0002$ ).

#### *Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej*

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano, że 41,64% z 8 768 pacjentów zdiagnozowanych z ostrą białaczką szpikową stanowią pacjenci UNFIT, dorośli, niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii. Między 2014 a 2019 wykazywano dynamiczny wzrost udziału pacjentów UNFIT. Łącznie zidentyfikowano 3 076 pacjentów odpowiadających charakterystyce populacji docelowej określonej we wniosku – czyli dorosłych, nowo rozpoznanych, wcześniej nieleczonych. Szczególną uwagę zwraca krótki horyzont przeżycia. Wśród wszystkich zdiagnozowanych 17,88% pacjentów pozostało przy życiu na dzień końca pierwszego półrocza 2021 roku, wśród pacjentów z 2020 roku odsetek wyniósł 37,53%. Struktura demograficzna pacjentów pozostawała na zbliżonym poziomie, mężczyźni stanowili niewielką przewagę (53,41%), wyjątkiem był rok 2018, w którym płeć nowo zdiagnozowanych pacjentów rozłożyła się dokładnie po połowie. Obliczono RR dla porównania kategorii wiekowych dla punktu końcowego „przeżycie”, oszacowano RR 1,44 (95% CI: 1,23; 1,67), zważywszy na przedział ufności różnica odsetka przeżycia była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów  $< 74$  r.ż. Dla całkowitej populacji średni wiek pacjenta wyniósł 73,03 roku życia z odchyleniem standardowym 9,42, 95% przedział ufności zawiera się między 72,70 a 73,36.

Zaobserwowano trendy zmian polegających na malejącym udziale terapii LDAC wśród pacjentów – spadek z 46% w roku 2014, kiedy była to preferowana opcja terapeutyczna, do 11% w roku 2020. Trend spadkowy został również odnotowany dla stosowania średnio intensywnych lub intensywnych dawek cytarabiny w grupie pacjentów UNFIT, w roku 2014 taką opcję zaproponowano 6% pacjentów, w 2020 roku odsetek ten zmniejszył się do 2%, należy podkreślić, że nie jest to opcja terapeutyczna zalecana w tej grupie pacjentów. Odnotowano względnie stały odsetek stosowania BSC wśród pacjentów, stanowiących kilkanaście procent. Zdecydowany wzrost udziałów odnotowano dla azacytydyny, która w 2014 roku była zastosowana u 1/4 pacjentów, z kolei w 2020 roku udział wzrósł do 2/3. Wyjątkową technologią w warunkach polskiej praktyki jest zastosowanie kladrybiny skojarzonej z podawaniem

niskich dawek cytarabiny, zauważalny jest wzrost udziału technologii na przestrzeni lat 2017-2019, kiedy ponad 1/10 pacjentów stosowała taką opcję terapeutyczną.

Odnotowano, że od 2014 r. do 2020 r. szacowano średni miesięczny koszt leczenia pacjenta wykazuje trend wzrostowy. Dla wszystkich zidentyfikowanych 12 284 pacjento miesięcy terapii średni koszt leczenia wyniósł 2 902,26 zł, z odchyleniem standardowym 4 552,59 zł. Zawężając oszacowania na 2020 rok uzyskano średnią na poziomie  $4\,308,77 \pm 4\,486,44$  zł. Najkorzystniejsze rokowania mieli pacjenci leczeni azacytydyną, w przypadku których mediana przeżycia sięgała 5 miesięcy, drugą w kolejności była technologia skojarzenia niskich dawek cytarabiny z kladrybiną z medianą przekraczającą 3 miesiące. Monoterapia niskimi dawkami cytarabiny przyczyniała się do osiągnięcia mediany przeżycia na poziomie mniej niż 3 miesiące, z kolei dla pacjentów przyjmujących wyłącznie technologie zagregowane do BSC (hydroksymocznik, merkaptopuryną oraz wlewy osocza świeżo mrożonego) mediana była najniższa, bliska jednego miesiąca przeżycia.

**Tabela 1 Zestawienie wyników dla analizowanej interwencji w porównaniu do komparatorów właściwych dla polskiej populacji docelowej pacjentów**

	VEN+AZA	AZA	LDAC	LDAC+CLA	BSC
<b>OS (mediana) [miesiące]</b>	14,7	9,6	4,1	6,9	-
<b>liczba obserwacji</b>	286	145	68	117	-
<b>badanie kliniczne</b>	VIALE-A		VIALE-C	Budziszewska 2021	-
<b>OS (mediana) [miesiące]</b>	-	4,85	2,99	3,55	1,53
<b>liczba obserwacji</b>	-	1 058	695	171	394
<b>źródło</b>	-	RWD (NFZ)			

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- w związku z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez Agencję należy uznać, że analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona w sposób niewłaściwy ze względu na komparatory. Technologiami wykorzystywanymi przez pacjentów z populacji docelowej jest również podawanie niskich dawek cytarabiny, niskich dawek cytarabiny w skojarzeniu z kladrybiną oraz dobór terapii stanowiących najlepsze leczenie wspomagające. Uzupełniające informacje odnośnie skuteczności LDAC zostały zaraportowane w sposób niezgodny z metodologią prowadzenia analiz klinicznych. Ponadto nie odniesiono się do użyteczności LDAC+CLA, uzasadniając, że ze względu na brak badań RCT nie jest to opcja o udowodnionej skuteczności. Wyraźnie należy zaznaczyć, że skuteczność może być udowodniona w badaniach z niższego poziomu niż RCT, istnieją sytuacje kiedy jest to wręcz wskazane. Wnioskodawca odrzucił również tezę, że pacjenci otrzymujący BSC mogą kwalifikować się do zastosowania wnioskowanej terapii w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundowania terapii;
- w przeprowadzonym badaniu klinicznym nie kwalifikowano pacjentów stosujących induktory CYP-3A, rejestracja dokonana przez EMA określa przeciwwskazania do preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny, co ma odzwierciedlenie w zapisach proponowanego programu lekowego. Należy mieć jednak na uwadze, że dziurawiec, zawierający głównie hiperycynę jest silnym induktorem CYP-3A4, wnioskodawca nie klaryfikował takiej zależności

farmakologicznej, nie odnaleziono również informacji dotyczących zawężenia przeciwwskazań dla pacjentów z AML do stosujących dziurawiec zwyczajny;

- zarówno proponowany program lekowy jak i projekt badania klinicznego zakłada szereg czynników uniemożliwiających zastosowanie standardowej chemioterapii wysokodawkowej u pacjentów z AML, nie przedstawiono jednak analiz dla subpopulacji zależnej od liczby i rodzaju zdefiniowanych czynników. Nie odnaleziono również próby oszacowania ich rozpowszechnienia w populacji docelowej w warunkach polskich.

### 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 166 758 zł (3 x 55 586 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 wnioskodawcy była ocena opłacalności wenetoklaksu (VEN) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) u uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Z uwagi na fakt, że koszty technologii zarówno wnioskowanej jak i alternatywnych będą ponoszone z kategorii chemioterapii oraz programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności, perspektywa wspólna została uznana za nieistotną dla wnioskowania. Dopłata przez pacjentów ponoszona jest przy leczeniu wspomagającym. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 25 lat.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:



- koszt substancji czynnych;
- koszt podania, diagnostyki i monitorowania;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt przetoczenia preparatów krwiopochodnych;
- koszt leków wspomagających, HSCT, hospitalizacji dodatkowych;
- koszt opieki nad pacjentami w stanie terminalnym.

[Redacted text block]

Powyższe wartości ICUR dla porównania VEN+AZA vs. AZA [Redacted] Interpretując te wyniki należy mieć na uwadze, zidentyfikowane ograniczenia dotyczące modelu oraz wyników analizy klinicznej, na których model ten został oparty.

[Redacted text block]

Wyniki analizy stabilne. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla porównania VEN+AZA vs. LDAC, w uzupełnieniu dostarczył model umożliwiający przeprowadzenie analiz wrażliwości. Należy zaznaczyć, że brak przedstawienia analiz wrażliwości jest niezgodny z rozporządzeniem dot. wymagań minimalnych dla AWA. Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę zakładającą takie same efekty zdrowotne dla LDAC, jak dla AZA.

Wyniki analizy stabilne. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wnioskodawca nie przedstawił porównania z kładrybiną + LDAC, a jako uzasadnienie podał brak badań RCT. Możliwości wnioskowania i modelowanie na podstawie badania Budziszewska 2021 są ograniczone, jednak sam brak badań RCT, co do zasady, nie może przesądzać o odstąpieniu od wykonania analizy ekonomicznej;
- intensywność dawkowania VEN+AZA przyjęto na poziomie [redacted], AZA na poziomie [redacted] a LDAC na poziomie [redacted]. Dane dot. intensywności dawki pochodzą z badań VIALE-A i VIALE-C;
- wnioskodawca przedstawił badanie obserwacyjne Maurillo 2018 dot. skuteczności AZA, w którym zaprezentowano krzywe OS i PFS. Wyniki badania Maurillo 2018 porównano z badaniem VIALE-A. Wnioskodawca odnotowuje, że przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla schematu AZA na podstawie badania [redacted]. W opinii analityków AOTMiT wizualne porównanie krzywych z ww. badań jest utrudnione.

#### **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 2021 r., poz. 523 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.*

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania, gdzie wykazano przewagę VEN+AZA nad AZA, nie zachodzą okoliczności art. 13 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.

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w 2-letnim horyzoncie czasowym. Z uwagi na fakt, że koszty technologii zarówno wnioskowanej jak i alternatywnych będą ponoszone z kategorii chemioterapii oraz programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności, perspektywa wspólna została uznana za nieistotną dla wnioskowania.

Koszty związane z leczeniem zaczerpnięto z modelu ekonomicznego wnioskodawcy. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wynosić będzie:

[redacted]  
[redacted]

Mając na względzie powyższe założenia finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje wydatków płatnika o:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

#### Ograniczenia

Pomimo wezwania wnioskodawcy do uzupełnień, wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet właściwej dla oceny przedmiotowego wniosku. Przyjęcie scenariusza istniejącego, zakładającego wyłącznie leczenie wszystkich pacjentów azacytydyną nie jest zgodne z opiniami ekspertów ankietowanymi przez samego wnioskodawcę oraz wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez Agencję. Uzupełnienie analiz dotyczyło przedstawienia zestawienia wyników skuteczności oraz przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla komparatora LDAC. Model wnioskodawcy nie uwzględnia odsetka pacjentów leczonych LDAC oraz oszacowania prawdopodobnego odsetka przejęcia części udziału przez VEN+AZA. W modelu nie uwzględniono również sytuacji, w której pacjent mógłby być leczony z wykorzystaniem polskiego schematu terapeutycznego LDAC+CLA. Brak również uwzględnienia pacjentów którzy z różnych przyczyn korzystają ze standardowego leczenia podtrzymującego w postaci hydroksymocznika, merkaptopuryny lub wlewów osocza świeżo mrożonego, a którzy mogliby w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej korzystać z wnioskowanej technologii. W związku z czym należy uznać, że wykonana analiza przez wnioskodawcę została sporządzona w sposób spełniający minimalne wymagania określone w rozporządzeniu, jednak z uwagi na zidentyfikowane błędy w podejściu definiowania populacji docelowej oraz założeń w analizie problemu decyzyjnego wyniki należy uznać za nieprawidłowe.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest niepoprawne oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, w związku z czym przyjęcie odsetków zawężających populację

pacjentów z AML do pacjentów UNFIT prowadzi do uzyskania zawyżonych wyników scenariusza istniejącego. Kolejnym ograniczeniem jest dobór komparatorów dla analiz. Brak uwzględnienia BSC jako terapii, z której niewielki odsetek pacjentów będzie mógł skorzystać z wysoce efektywnej opcji terapeutycznej jest niezasadny. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku polskiego schematu terapeutycznego LDAC+CLA, którego na pierwszą połowę 2021 roku nie wykorzystano u żadnego nowo zdiagnozowanego pacjenta, jednak zaproponowano tą opcję u pacjenta leczonego uprzednio azacytydyną. W roku poprzednim udział w populacji docelowej wyniósł 7%, w związku z czym nie należy uznawać tego stanu rzeczy za niebyły.

Za poboczne ograniczenie należy uznać również fakt, że w analizie podstawowej wnioskodawca nie uwzględnia kosztów alloHSCT. Jak wykazano w praktyce klinicznej, przeszczepienie wykonano u 1,3% pacjentów, wartość jest zbliżona do oszacowań przyjętych w analizie wrażliwości wnioskodawcy. Propozycja odsetka zgłoszona przez ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów wydaje się być niewiarygodną.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted]

### **Uwagi do programu lekowego**

Eksperti kliniczni w swoich opiniach zgłosili następujące uwagi do opisu programu lekowego:

[Redacted]

### **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.*

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt

14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.



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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do leczenia ostrej białaczki limfocytowej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- American Society of Hematology (ASH) 2020;
- European Leukemia Network (ELN) 2017.

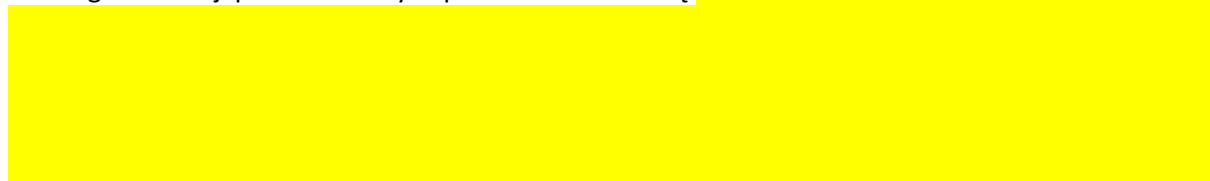
Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi pacjentom z AML niekwalifikującym się do intensywnej chemioterapii zaleca się zastosowanie monoterapii HMA (azacytydyną lub decytabiną) jako terapii pierwszego wyboru lub cytarabiny w niskich dawkach (LDAC). Najnowsze rekomendacje jako preferowaną terapię wskazują leczenie skojarzone, w tym połączenie wenetoklaks + azacytydyna, wenetoklaks + decytabina, a także wenetoklaks + LDAC. Wśród pozostałych terapii wymienianych przez odnalezione wytyczne znalazły się min. BSC, melfalan, gemtuzumab ozogamycyny, iwozydenib, enazydenib oraz LDAC + glasdegib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- 2 rekomendacje pozytywne:
  - Haute Autorite de Sante (HAS) 2021 – HAS wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji wenetoklaksu?, wyłącznie w skojarzeniu z azacytydyną, w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, ze względu na jego istotne korzyści kliniczne;
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2021 – PBAC wydało pozytywną rekomendację w sprawie refundacji leku Venclyxto we wskazaniu obejmującym ostrą białaczkę szpikową u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej. Agencja uznała, że technologia zapewnia u niektórych pacjentów znaczną poprawę wyników w porównaniu z azacytydyną o niskiej intensywności dawkowania lub cytarabiną w niskich dawkach. Agencja zaznaczyła, że wnioskodawca sprostował zidentyfikowane nieprawidłowości założeń, zwrócono uwagę, że podmioty odpowiedzialne za wytwarzanie i obrót azacytydyny będą konsultowane w sprawie wykazu przed jego wejściem w życie.

- 2 rekomendacje pozytywne warunkowe:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021 – zgodnie z rekomendacją wenetoklaks + azacytydyna powinny być refundowane, jeśli zostaną przepisane przez klinicystów, którzy mają doświadczenie w leczeniu AML i znają profil toksyczności schematu wenetoklaks + azacytydyną, a także pod warunkiem redukcji kosztów ww. leków;
  - Zorginstituut 2021 – Zorginstituut Nederland ocenił, że lek Venclxyto w skojarzeniu ze środkiem hipometylującym może być refundowany, pod warunkiem obniżenia jego ceny. Ta kombinacja leków jest stosowana w leczeniu dorosłych z ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Zorginstituut stwierdza, że oceniana kombinacja jest skuteczna i może być włączona do pakietu podstawowego. Zorginstituut doradza jednak negocjacje ceny leku z jego producentem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę



Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę pozostałe wnioskowane opakowania



#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.11.2021 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.1483.2021.12.APR, PLR.4500.1484.2021.14.APR, PLR.4500.1482.2021.13.APR, PLR.4500.1481.2021.12.APR, PLR.4500.1480.2021.15.APR, PLR.4500.1474.2021.20.AJA; PLR.4500.1475.2021.22.AJA) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Venclxyto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytadyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0), 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 11/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady nr 11/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)”.
2. Raport nr OT.4231.55.2021. Venclxyto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytadyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0). Analiza weryfikacyjna