



Rekomendacja nr 81/2023

z dnia 26 lipca 2023 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 (ICD-10: C91.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w ramach istniejącej grupy limitowej „1186.0, Venetoclax” i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem doprecyzowania

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Venclyxto, wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością lub brakiem mutacji (delecji) w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie można zastosować lub nie powiodło się leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B, czy immunochemioterapia.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii przedstawiona przez Wnioskodawcę opiera się głównie na wynikach badania RCT GAIA/CLL13, w którym porównano skojarzenie wenetoklaks (VEN)/ obinutuzumab (OBI) z immunochemioterapią (SCIT, ang. *Standard Immunochemotherapy*), tj. schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) i BR (bendamustyna, rytuksymab). Ponadto, dla porównania z pozostałymi komparatorami, tj. akalabrutynibem (AKAL) oraz ibrutynibem (IBR) zestawiono wyniki badania GAIA/CLL13 z wynikami badań ELEVATE-TN (AKAL), ALLIANCE i RESONATE-2 (IBR).

Zestawienie wyników badań ELEVATE-TN (AKAL) i GAIA/CLL13 (VEN+OBI) wykazało m.in., że wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił [] u chorych stosujących interwencję VEN + OBI i 89% w grupie pacjentów przyjmujących AKAL, a częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosiła [] w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI i 7% w grupie chorych przyjmujących AKAL.

Zestawienie wyników badań ALLIANCE i RESONATE-2 (IBR) i GAIA/CLL13 (VEN+OBI) wykazało m.in., że wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił [] u chorych stosujących VEN + OBI i 92 % w grupie przyjmujących IBR. Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosiła w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI [] i 18% w grupie przyjmujących IBR.

Do raportowanych w badaniu GAIA/CLL13 istotnych statystycznie zdarzeń niepożądanych zalicza się: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zaburzenia krwi i układu limfatycznego (ogółem, gorączka neutropeniczna, neutropenia), infekcje/zakażenia (półpasiec, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok). Ponadto, ChPL Venclyxto wskazuje na specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą możliwości wystąpienia zespołu rozpadu guza, w tym zgonu i niewydolności nerek wymagającej dializy podczas leczenia wenetoklaksem, a także na możliwość wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia i ciężkich zakażeń, w tym posocznicy.

Wśród ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić fakt, iż zmiana kryteriów wykluczenia, o które wnioskuje podmiot nie pokrywają się z brzmieniem kryteriów zawartych w badaniu klinicznym.

Kryterium z opisu programu lekowego „CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min“ nie znajduje dokładnego odzwierciedlenia w badaniu, na którym oparto analizę kliniczną NCT02950051, w którym jako kryterium włączenia do badania określono: „Klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiórce moczu lub obliczony według zmodyfikowanego wzoru Cockcrofta i Gaulta (dla mężczyzn: $GFR \approx ((140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała}) / (72 \times \text{kreatynina})$, dla kobiet $\times 0,85$). W przypadku pacjentów z wartościami kreatyniny mieszczącymi się w prawidłowym zakresie obliczanie klirensu nie jest konieczne. Pacjenci odwodnieni z szacowanym klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min mogą kwalifikować się do leczenia, jeśli powtórne oszacowanie po odpowiednim nawodnieniu wynosi > 70 ml/min“.

Analogiczne ograniczenie o braku zasadności przyjęcia zmiany proponowanej przez podmiot dotyczy kryterium zdefiniowanego w programie lekowym jako: liczba punktów wg skali CIRS > 6, któremu w ww. badaniu odpowiada kryterium wyłączenia w brzmieniu: „Jakakolwiek choroba współistniejąca lub upośledzenie układu narządów ocenione na 4 punkty w skali CIRS (cumulative illness rating scale) (z wyłączeniem układu narządów oczy/uszy/nos/gardło/krtani), łączny wynik w skali CIRS powyżej 6 punktów lub jakakolwiek inna zagrażająca życiu choroba, stan chorobowy lub dysfunkcja układu narządów, które w opinii badacza mogłyby wpływać na bezpieczeństwo pacjentów lub zakłócać wchłanianie lub metabolizm badanych leków (np. niezdolność do połykania tabletek lub upośledzona resorpcja w przewodzie pokarmowym).“

Ponadto na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
a wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce FCR i BR jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs FCR wyniósł [REDAKTOWANE], a dla porównania VEN+OBI vs BR [REDAKTOWANE]. Analiza kosztów konsekwencji, odnosząca się do porównania z pozostałymi komparatorami (AKAL i IBR) wykazała, że [REDAKTOWANE]

Odnalezione wytyczne kliniczne (PTOK 2020, NCCN 2023, AHS 2023, ESMO 2020) wyróżniają pacjentów z/bez delecji 17p lub mutacji w TP53, z/bez chorób współistniejących, w wieku poniżej i powyżej 65 lat i w zależności od wymienionych czynników zalecają różne schematy leczenia oparte o immunoterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona, wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem i inne, wyszczególnione w dalszej części dokumentu.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w populacji zgodnej z wnioskiem, trzy z nich były pozytywne (NICE 2020, SMC 2022, NCPE 2021), dwie negatywne (HAS 2022, G-BA 2020). W pozytywnych zwracano uwagę na wykazaną ogólną skuteczność w badaniu rejestracyjnym, a w negatywnych stwierdzono brak dowodów na dodatkową korzyść względem komparatorów.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Venclxyto, venetoclaxum, tabletki powlekane:

- 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013695, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- 100 mg, 112, tabl., kod GTIN: 08054083013916, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa, PBL (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*), ICD-10: C 91.1

Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej – pozalimfatycznych.

Zapadalność roczna wynosi ok. 4,2/100 tys. i wzrasta z wiekiem, powyżej 80. r.ż. wynosi ok. 30/100 tys. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata (blisko 10% przypadków w wieku <55. r.ż.). Mężczyźni chorują dwa razy częściej niż kobiety.

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia to 3-8 lat i zależy od wielu czynników.

U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (zwłaszcza skóry, guzów litych i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa wyniosła odpowiednio: 20 772 w 2019 r., 19 996 w 2020 r., 20 464 w 2021 r. i 17 285 w I połowie 2022 roku.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla wenetoklaksu w ocenianym wskazaniu, wskazał schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), schemat BR (bendamustyna, rytuksymab), a także dwa inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – akalabrutynib (AKAL) oraz ibrutynib (IBR).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.06.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dla populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w programie lekowym B.79, w pierwszej linii leczenia obecnie finansowane są: ibrutynib i akalabrutynib w monoterapii u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 lub niezmutowanym statusem IgHV oraz obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem i wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów bez względu na ich status delecji 17p i mutacji w genie TP53.

Oprócz powyżej wymienionych, w katalogu chemioterapii wymienione są schematy FCR oraz BR.

Podsumowując, wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wenetoklaks jest selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*), którego nadekspresję wykazano w komórkach białaczkowych (PBL i OBS). Białko Bcl-2 jest mediatorem przeżycia wymienionych komórek, a także odpowiada prawdopodobnie za oporność na chemioterapeutyki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), lek Venclyxto wskazany jest do stosowania 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.

Obecnie w przypadku stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem istnieje zastrzeżenie w programie lekowym o wymogu stwierdzenia u pacjenta klirensu kreatyniny >30 ml/min oraz <70 ml/min, jak i wymóg o liczbie punktów wg skali CIRIS >6. Niniejszy wniosek usuwa ten wymóg.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, a pacjenci są kwalifikowani do leczenia zgodnie z kryteriami kwalifikacji programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

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 1 RCT „GAIA/CLL13” w którym badano skuteczność leczenia wenetoklaksem (VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) w porównaniu do schematy FCR i BR u pacjentów dorosłych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6). Liczba pacjentów w grupie VEN+OBI: 229, w grupie FCR: 150, w grupie BR: 79.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu GAIA/CLL13 były:

- przeżycie wolne od progresji, PFS (ang. *progression-free survival*)-
- przeżycie całkowite, OS (ang. *overall survival*),
- negatywizacja minimalnej choroby resztkowej w krwi obwodowej-
- odpowiedź na leczenie-

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu GAIA/CLL13, wg skali opisowej Cochrane, oceniono jako średnie (ze względu na brak zaślepienia).

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących VEN+OBI z AKAL oraz IBR. Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników badań GAIA/CLL13 (VEN+OBI vs SCIT), ALLIANCE (IBR vs schemat BR), RESONATE-2 (IBR vs chlorambucyl, CHLO) i ELEVATE-TN (AKAL vs AKAL+OBI, AKAL vs CHLO+OBI) dla punktów końcowych, które zostały zdefiniowane jednakowo, tj. PFS, OS oraz bezpieczeństwo.

Skuteczność

Badanie GAIA/CLL13

Zestawienie wyników badań GAIA/CLL13 i ELEVATE-TN- VEN+OBI vs AKAL

Mediany PFS [redacted]. Wskaźnik % PFS dla czasu obserwacji równego 48 miesięcy wyniósł [redacted] oraz 78% odpowiednio dla populacji powyżej 65. r.ż. i poniżej 65 r.ż. (badanie GAIA/CLL13: VEN+OBI) oraz AKAL (badanie ELEVATE-TN). Analogicznie przeprowadzona analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała, że wartości % OS dla wymienionych populacji wynoszą odpowiednio [redacted] oraz 88%.

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniósł [redacted] u chorych stosujących VEN + OBI i 89% w grupie AKAL, a częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosiła [redacted] w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI i 7% w grupie chorych przyjmujących AKAL.

Zestawienie wyników badań GAIA/CLL13, ALLIANCE i RESONATE-2 (VEN+OBI vs IBR)

Mediany PFS [redacted]. Wskaźnik % PFS dla czasu obserwacji równego 24 miesiące wyniósł [redacted] oraz 87-89% odpowiednio dla populacji powyżej 65 r.ż., poniżej 65 r.ż. (badanie GAIA/CLL13: VEN+OBI) i w grupie IBR (pozostałe badania) oraz odpowiednio [redacted] i 73% dla czasu obserwacji równego 48 miesięcy.

Mediany OS [redacted]. Wartości % OS dla populacji powyżej 65 r.ż., poniżej 65 r.ż. (badanie GAIA/CLL13: VEN+OBI) i IBR (pozostałe badania) w czasie obserwacji równym 24 miesiące wynosiły odpowiednio [redacted] oraz 90-95% oraz odpowiednio [redacted], [redacted] i 81% dla czasu obserwacji równego 48 miesięcy.

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniósł [redacted] u chorych stosujących VEN + OBI i 92 % w grupie przyjmujących IBR.

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosiła w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI [redacted] i 18% w grupie przyjmujących IBR.

Bezpieczeństwo

Badanie GAIA/CLL13 ([redacted])

[redacted]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (CUA) dla porównania ze schematami FCR i BR [REDACTED]

Analizę podstawową przeprowadzono [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. NFZ oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce FCR jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs FCR wyniósł [REDACTED]. Wartość [REDACTED], natomiast [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce BR jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs BR wyniósł [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Analiza kosztów konsekwencji, odnosząca się do porównanie z pozostałymi komparatorami (AKAL i IBR) wykazała, że [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy progowej

VEN + OBI względem terapii FCR

VEN + OBI względem terapii BR

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu [REDAKTOWANE] wskazują, że prawdopodobieństwo, iż schemat VEN+OBI jest opłacalny w porównaniu ze schematem FCR, kształtuje się na poziomie [REDAKTOWANE]. Dla porównania z BR, schemat VEN+OBI jest opłacalny w wariantcie [REDAKTOWANE] z prawdopodobieństwem [REDAKTOWANE].

Ograniczenia analizy

W badaniu RCT GAIA/CLL13 [REDAKTOWANE], zatem dane dotyczące przeżycia całkowitego nie objęły horyzontem czasowym wystąpienia zgonu u wszystkich pacjentów. W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie modelowania w postaci wyznaczenia odpowiednich parametrycznych krzywych przeżycia całkowitego, odpowiadających przebiegowi krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego z badania CLL13.

Nie odnaleziono użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych w polskiej populacji chorych na PBL.

W analizie uwzględniono koszt opieki terminalnej, który był naliczany w ostatnich 28 dniach życia chorego. W modelu nie rozróżniono, czy zgon nastąpił z powodu PBL czy innych przyczyn.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

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 2023 r. poz. 826)

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 wykazaną w badaniu RCT przewagą schematu VEN+OBI względem komparatorów, **nie zachodzą** okoliczności wskazane w 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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie rozważano dwa scenariusze; istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący zakłada brak finansowania VEN ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, wszyscy chorzy otrzymują aktualnie refundowane leczenie (AKAL, IBR, schemat FCR u chorych ≤ 65. roku życia, schemat BR u chorych > 65. roku życia). Scenariusz nowy zakłada finansowanie VEN w populacji wnioskowanej.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą:

[Redacted text]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted text]

Ograniczenia analizy

W związku z faktem, że koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet (BIA) opierały się na oszacowaniach z analizy ekonomicznej (AE), ograniczenia AE mają również wpływ BIA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Wraz ze zleceniem MZ zwrócono się z prośbą o dodatkową ocenę, czy „wskaźniki wymienione w części *Monitorowanie programu lekowego* uzgodnionego programu lekowego są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii refundowanych w ww. programie” oraz czy zasadne jest wprowadzenie zmiany w zapisie PL "wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacja TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem" na zapis "wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK".

Ankietowani eksperci kliniczni potwierdzili poprawność zapisów dotyczących *Monitorowanie programu lekowego*. Natomiast należy mieć na względzie, że proponowane zmiany kryteriów nie znajdują odzwierciedlenia w badaniu, na które powołuje się wnioskodawca w analizie klinicznej.

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 ocenianych wskazaniach.

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

Zaproponowano mechanizm, polegający na wygenerowaniu oszczędności w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego lub aktualną rejestracją w EMA produktów generycznych.

W proponowanym mechanizmie uwzględniono leki z następujących grup limitowych: 1057.0, Cetuximab, 1082.1, Trastuzumab emtanzyna, 1142.0, Brentuksymab vedotin, 1147.0, Pertuzumab, 1148.0, Obinutuzumab. Przedstawione rozwiązanie ma prowadzić do wygenerowania oszczędności w wysokości około 128 mln PLN rocznie, a szacowana wartość przewyższa wykazany w analizie BIA najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Venclyxto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

Chorzy bez delecji 17p lub mutacji w TP53

W populacji bez chorób współistniejących PTOK 2020 zaleca schemat FCR, schematy na bazie kładrybiny, skojarzenie bendamustyna + rytuksymab u chorych pow. 65 r. ż. W populacji z chorobami współistniejącymi zaleca immunochemioterapię (chlorambucyl z przeciwciałem anti-CD20). Zaleca stosowanie chlorambucylu w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz ibrutynibu u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii.

NCCN 2023 zaleca stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (IKTB) lub wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub immunoterapię. Preferowane schematy leczenia

to akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks + obinutuzumab oraz zanubrutynib.

AHS 2023 u pacjentów bez mutacji IGTV zaleca się stosowanie VEN+OBI zamiast IKTB ze względu na ograniczony czas terapii oraz niższe koszty stosowania. Młodszy pacjenci (ze względu na brak opublikowanych wyników badań dla populacji bez chorób współistniejących dla VEN+OBI) powinni otrzymywać monoterapię IKTB.

ESMO 2020 zaleca stosowanie VEN+OBI u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Przy wyborze terapii należy uwzględnić profil działań niepożądanych, drogę podania i czas terapii. Dla pacjentów bez chorób współistniejących zaleca się stosowanie immunoterapii (młodzi pacjenci FCR, a pacjenci >65 lat BR).

Chorzy z delecją 17p lub mutacją w TP53

PTOK 2020 zaleca w tej populacji inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: ibrutynib i idelalizib, a w przypadku braku dostępu do tych substancji zaleca się alemtuzumab w skojarzeniu z metyloprednizolonem, metyloprednizolon w wysokich dawkach i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR lub przeciwciała anty-CD20 w połączeniu z chlorambucylem.

NCCN 2023 zaleca akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz zanubrutynib.

AHS 2023 wymienia terapię IKTB w miejsce standardowej chemioterapii. W przypadku pacjentów bez chorób współistniejących należy stosować schemat FCR, w przypadku braku kwalifikacji pacjenta do schematu FCR należy zastosować VEN+OBI. U pacjentów starszych i z chorobami współistniejącymi powinno stosować się VEN+OBI.

ESMO 2020 zaleca, aby pacjenci z mutacją TP53 lub delecją w 17p otrzymywali w pierwszej linii terapii IKTB. Alternatywą jest wenetoklaks w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w terapii ograniczonej czasowo.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć rekomendacji odnoszących się do refundacji wenetoklaksu we wnioskowanej populacji, tj. nieograniczonej klirensiem kreatyniny >30 ml/min oraz <70 ml/min i liczbą punktów wg skali CIRS >6. Trzy z nich były pozytywne (Scottish Medicine Consortium 2022, National Centre for Pharmacoeconomics 2021, National Institute for Health and Care Excellence 2020) i zalecały refundację u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, u których nie występuje delecja 17p lub mutacja TP53, np. w ramach odrębnego funduszu medycznego, jak Cancer Drugs Fund (NICE 2020). Rekomendacje negatywne (Haute Autorité de Santé 2022, Gemeinsame Bundesausschuss 2020) nie zalecają refundacji ocenianej technologii ze względu na niewystarczającą korzyść kliniczną w populacji pacjentów bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. G-BA 2020 uważa, że nie została udowodniona dodatkowa korzyść dla skojarzenia VEN+OBI w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL, którzy kwalifikują się do leczenia fludarabiną w skojarzeniu z FCR.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkt leczniczy Venclxyto jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi []. []. Warunki finansowania wnioskowanego leku są identyczne dla wszystkich wnioskowanych prezentacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.05.2023 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4500.164-168.2023.19.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Venclxyto, venetoclaxum, tabletki powlekane (10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688, 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718, 100 mg, 112, tabl., kod GTIN: 08054083013916, 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701, 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013695), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2023 z dnia 24 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2023 z dnia 24 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”,
2. Raport nr OT.423.1.1.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 12.07.2023r.