



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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688,*
- *Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718,*
- *Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod GTIN: 08054083013916,*
- *Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701,*
- *Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013695,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, we wskazaniu: leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny  $\geq 70$  ml/min, liczba punktów w skali CIRS  $\leq 6$ )”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada uważa, że ze względu na zwiększenie populacji docelowej, proponowany RSS powinien być pogłębiony.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Zapadalność roczna wynosi  $\sim 5/100$  tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 rż. wynosi  $\sim 20/100$  tys.

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 PBL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.06.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów dla populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w ramach programu lekowego B.79, w pierwszej linii leczenia obecnie finansowane są ibrutinib w monoterapii oraz akalabrutynib 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. 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 CIRS >6.

Wniosek dotyczy zniesienia powyższego zastrzeżenia tzn. stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny  $\geq 70$  ml/min, liczba punktów w skali CIRS  $\leq 6$ ).

#### Dowody naukowe

Wnioskodawca przedstawił jedno badanie pierwotne z randomizacją GAIA/CLL13 oceniające skuteczność leczenia VEN+OBI w porównaniu do standardowej immunochemioterapii u pacjentów dorosłych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny  $\geq 70$  ml/min, liczba punktów w skali CIRS  $\leq 6$ ).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

PFS definiowano jako czas od randomizacji do progresji choroby, wznowy choroby lub zgonu. Jako datę odcięcia danych podano 12.03.2022 – mediana okresu obserwacji wynosiła 38,8 miesiąca. Wyniki przedstawiono osobno dla porównania z BR oraz z FCR. BR przyjmowała populacja >65 roku życia, FCR populacja młodsza.

. Wykazano istotne statystycznie różnice w porównaniu VEN+OBI vs. SCIR na korzyść VEN+OBI. Zgodnie

z obliczeniami wnioskodawcy HR dla porównania VEN+OBI vs. BR wyniósł [REDACTED], a dla porównania VEN+OBI vs. FCR HR = [REDACTED].

#### Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej

Wyniki analizy wykazały, że w grupie VEN+OBI istniała [REDACTED] razy większa szansa negatywizacji MRD w porównaniu do grupy BR. W porównaniu do grupy stosującej FCR, stosowanie VEN+OBI wiązało się z [REDACTED] razy większym prawdopodobieństwem negatywizacji MRD.

#### Przeżycie całkowite

W okresie obserwacji trwającym 38,8 miesiąca nie osiągnięto mediany przeżycia dla żadnej z ocenianych grup.

#### Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie był istotnie wyższy w ramieniu chorych przyjmujących VEN + OBI w porównaniu do komparatora (SCIT): [REDACTED]. Obliczony przez autorów analizy parametr NNT wynosi: [REDACTED].

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie była istotnie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących VEN + OBI w porównaniu do komparatora (SCIT): [REDACTED]. Obliczony przez autorów analizy parametr NNT wynosi: [REDACTED] i jest istotny statystycznie.

Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie była istotnie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących VEN + OBI w porównaniu do komparatora (SCIT). Obliczony przez autorów analizy parametr OR wynosi: [REDACTED], podczas gdy parametr NNT wynosi [REDACTED].

W przypadku stabilizacji oraz progresji choroby nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem z akalabrutynibem i ibrutynibem.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w populacji zgodnej z wnioskiem. Trzy rekomendacje 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. W negatywnych stwierdzono brak dowodów na dodatkową korzyść względem komparatorów.

#### Wytyczne kliniczne

PTOK 2020 zaleca stosowanie schematu FCR u pacjentów z grupy fit. Wymienia się również schematy na bazie kladrybiny (CCR) oraz połączenie bendamustyna + rytuksymab u chorych >65 roku życia.

PTOK 2020 wymienia wśród terapii zalecanych w grupie unfit immunochemioterapię w postaci chlorambucylu stosowanego w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20. Wskazywane jest również stosowanie chlorambucylu w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz ibrutynibu u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii.

NCCN 2023 zaleca stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnych anty-CD20, wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 lub immunoterapię. Preferowane schematy leczenia to alabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks + obinutuzumab oraz zanubrutynib.

ESMO 2020 zaleca stosowanie VEN+OBI u pacjentów unfit. Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów fit ESMO powstrzymuje się od rekomendacji w tej grupie chorych. Przy wyborze terapii należy uwzględnić czynniki takie jak profil działań niepożądanych, droga podania i czas terapii. Dla pacjentów fit zaleca się stosowanie immunoterapii, z czego młodzi pacjenci powinni otrzymać również FCR, a pacjenci >65 lat BR.

AHS 2023 u pacjentów z niezmutowaną IGHV zaleca się stosowanie VEN+OBI zamiast BTKi ze względu na ograniczony czas terapii oraz niższe koszty stosowania. Młodszy pacjenci (ze względu na brak opublikowanych wyników badań dla populacji fit dla VEN+OBI) powinni otrzymywać monoterapię BTKi.

*Chorzy z delecją 17p lub mutacja w TP53*

PTOK 2020 jako aktualną na czas publikacji wytycznych opcję terapeutyczną w tej grupie chorych wskazuje 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 w tej grupie pacjentów zaleca udział w badaniach klinicznych. Do preferowanych schematów leczenia zalicza się akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz zanubrutynib,

Zgodnie z ESMO 2020 pacjenci z mutacją TP53 lub delecją w 17p powinni otrzymywać terapie BTKi w pierwszej linii. Alternatywą jest wenetoklaks w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w terapii ograniczonej czasowo.

AHS 2023 wymienia terapię BTKi w miejsce standardowej chemioterapii. W przypadku pacjentów fit należy stosować schemat FCR, w przypadku braku kwalifikacji pacjenta do schematu FCR należy zastosować VEN+OBI. U pacjentów starszych i unfit powinno stosować się VEN+OBI.

Problem ekonomiczny

*Opierając się na wynikach badań stosowanie VEN+OBI w miejsce FCR oraz BR jest droższe i skuteczniejsze. Lek, po zastosowaniu proponowanego RSS, prawdopodobnie jest efektywny kosztowo. Refundacja będzie skutkować wzrostem wydatków płatnika publicznego.*

*Główne argumenty decyzji*

- *Dowody naukowe wskazują na niewielką przewagę ocenianej technologii nad komparatorami w populacji docelowej.*
- *Trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne.*
- *Refundacja ocenianej technologii w większości krajów europejskich.*
- *Krótszy okres terapii w porównaniu z komparatorami.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.16.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)«”; data ukończenia: 12.07.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AbbVie Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Sp. z o.o.