

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės  
tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.  
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418  
(Valstybinės vaistų kontrolės  
tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2022 m. d.  
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS  
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**Venclyxto 10/50/100 mg plėvele dengtos tabletės  
Venetoklaksas  
STV-64A**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	UAB „AbbVie“
1.2	Registracijos data	2016 m. gruodžio 4 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <a href="#">Click here to enter a date.</a>
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os)  Kodas pagal TLK-10 AM	Venclyxto derinyje su hipometilinančiu vaistiniu preparatu yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių naujai diagnozuota ūmine mieloidine leukemija (ŪML), kuriems netinka intensyvi chemoterapija, gydymui.  TLK kodas – C92.0
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Papildomų skyrimo sąlygų Pareiškėjas nesiūlo.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkama

--	--	--

### 1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. vasario 2 d.	Venetoklaksas su azacitidinu rekomenduojamas kaip alternatyva negydytai ūminei mieloidinei leukemijai suaugusiesiems, kai intensyvi chemoterapija netinka. Rekomenduojama tik tuo atveju, jei įmonė tiekia venetoklaksą pagal komercinį susitarimą.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. rugpjūčio 20 d.	Venetoklaksas su azacitidinu rekomenduojamas naujai diagnozuotos ūminės mieloidinės leukemijos gydymui pacientams, kurie yra 75 m. ar vyresni arba kuriems dėl gretutinių ligų negali būti skiriama intensyvi chemoterapija.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2023 m. rugsėjo 26 d.	Rekomenduoja, kad venetoklaksas nebūtų kompensuojamas, nebent būtų galima pagerinti ekonominį efektyvumą, palyginti su esamais gydymo būdais.	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) yra agresyvus, greitai sąlygojantis mirtį, heterogeniškas hematologinis piktybinis navikas, kuriam būdingas kaulų čiulpų, periferinio kraujo ir kartais ekstramedulinių audinių kloninis išsiplėtimas kaulų čiulpuose, kuris sutrikdo normalią kraujo ląstelių ir trombocitų gamybą. Genetiniai pakitimai mieloidinėse progenitorinėse kamieninėse ląstelėse lemia normalaus augimo pakitimus, pakitusią mieloblastų diferenciaciją. Tiksliai ŪML išsivystymo priežastis nėra žinoma, tačiau išskiriami šie rizikos veiksniai: vyresnis amžius, vyriška lytis, rūkymas, kai kurių genetinių sindromų (pavyzdžiui, Dauno sindromo) ir / ar kraujodaros sutrikimų turėjimas, ankstesnis piktybinės ligos gydymas chemoterapija, ekspozicija kai kuriems cheminiams preparatams, radiacijai.

Diagnozuojant ŪML, būtina įvertinti paciento anamnezę, citologinius pakitimus periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose, atlikti imunofenotipavimą, citocheminius tyrimus, taip pat iširti citogenetinius žymenis.

ŪML yra greitai progresuojanti liga, kurią būtina nedelsiant gydyti. Daliai pacientų yra tinkamas gydymas intensyvia chemoterapija, ir jis yra taikomas. Tačiau įvertinus tai, kad didelė dalis ŪML sergančių yra vyresnio amžiaus, trapūs pacientai, jiems gydymas intensyvia chemoterapija nėra tinkama alternatyva.

Venetoklaksas priskiriamas antinavikinių medžiagų farmakoterapinei grupei, tai yra monokloninis antikūnas. Venetoklaksas yra stiprus, selektyvus B ląstelių limfomos (BLL-2) antiapoptozinio baltymo inhibitorius. Įrodyta, kad padidinta BLL-2 ekspresija LLL ir ŪML ląstelėse sąlygoja ilgesnį navikinių ląstelių išgyvenamumą ir atsparumą chemoterapijai. Venetoklaksas jungiasi tiesiogiai prie BLL-2 jungimosi kanalo BH3 jungties ir išstumia BH3 motyvą turinčius proapoptozinius baltymus, tokius kaip BIM, inicijuoja mitochondrijos išorinės membranos pralaidumą (ang. mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), aktyvuoja kaspazę ir programuoja ląstelių mirtį. Iki klinikiniuose tyrimuose venetoklaksas parodė citotoksišką poveikį vėžio ląstelėms su padidinta BLL-2 ekspresija.

2020 m. Europos medicinos onkologų asociacijos gairės nurodo, kad pirmo pasirinkimo preparatas ŪML gydymui yra chemoterapija. Tačiau vertinant, kad didelė dalis pacientų nėra tinkami chemoterapiniam gydymui, pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi hipometilinančiu vaistiniu preparatu, turėtų būti gydomi hipometilinančiu vaistiniu preparatu ar mažų dozių citarabinu, derinyje su venetoklaksu, jeigu yra tokia galimybė.

Pagal šiuo metu įprastą klinikinę praktiką, remiantis Lietuvoje prieinamais preparatais, pacientai, kuriems nustatoma ŪML, ir jie nėra kandidatai intensyviai chemoterapijai, yra gydomi decitabinu ar azacitidinu (hipometilinančiu vaistu) arba mažų dozių chemoterapija citarabinu (LDAC), arba paliatyviu gydymu (transfuzine terapija), todėl tinkamas palyginamasis gydymas – hipometilinančias vaistinis preparatas – decitabinas ar azacitidinas.

#### *Tiesioginis palyginimas*

Pareiškėjas vertinimui pateikė VIALE-A klinikinį tyrimą. VIALE-A tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 3 fazės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas venetoklakso derinyje su azacitidinu veiksmingumas ir saugumas naujai diagnozuota ŪML sergantiems pacientams, kuriems nebuvo galima taikyti intensyvios chemoterapijos. Pažymėtina, kad palyginamasis gydymas – monoterapija azacitidinu. Remiantis įprasta klinicine praktika Lietuvoje – tinkamas palyginamasis gydymas hipometilinančias vaistinis preparatas (pvz. azacitidinas). VIALE-A klinikinis tyrimas – registracinis klinikinis tyrimas. Remiantis įtraukimo ir atmetimo kriterijais, parinkta pacientų populiacija atitinka Pareiškėjo siūlomą kompensuoti indikaciją ir skyrimo sąlygas Lietuvoje.

Pacientai atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirtas venetoklaksas ir azacitidinas, arba placebo ir azacitidinas. Klinikinio tyrimo VIALE-A ITT populiaciją sudarė 431 pacientai, iš kurių 286 pateko į venetoklakso ir azacitidino grupę, o 145 – į placebo ir azacitidino grupę. Tyrimo pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. overall survival; BI), antrinės baigtys buvo: visiškos remisijos (VR) dažnis, = visiška remisija su nepilnu kaulų čiulpu atsistatymu, trombocitų transfuzijų poreikio nebuvimas, eritrocitų transfuzijų poreikio nebuvimas, išgyvenamumas be įvykių. Demografinės ir ligos charakteristikos pradinio vertinimo metu venetoklakso + azacitidino ir placebo + azacitidino tiriamųjų grupėse buvo panašios.

BI rodmenų duomenų analizė rodo, kad tarp visų į tyrimą įtrauktų pacientų, buvo statistiškai reikšmingas BI rodmenų pagerėjimas venetoklakso + azacitidino derinį vartojusiųjų tarpe, lyginant su placebo + azacitidino derinio grupe (RS 0,66; 95 proc. PI: 0,52-0,85). BI mediana venetoklakso + azacitidino grupėje – 14,7 (95 proc. PI 11,9-18,7) mėn., lyginant su 9,6 (95 proc. PI 7,4-12,7) mėn. placebo + azacitidino grupėje (dvikrypčio  $p < 0,001$ ; 4 paveikslas). Analizuojant pacientų pogrupius nustatyta, kad statistiškai reikšmingas rezultatas venetoklakso + azacitidino grupėje gautas buvo taikant gydymą vyrams, vyresniems nei 75 m., Europos ir JAV gyventojams, kurių ECOG funkcinė klasė buvo  $< 2$  laipsnio (5 paveikslas). Reikšmingi rezultatai pasiekti nepriklausomai nuo ŪML

priežasties, vidutinės citogenetinės rizikos pacientams, IDH biožymuo buvo reikšmingai susijęs su būklės pagerėjimu vartojant azacitidiną ir venetoklakso.

Tarp visų antrinių baigčių buvo stebėtas statistinis reikšmingumas, o rezultatai įrodė venetoklakso ir azacitidino derinio pranašumą prieš placebo ir azacitidino derinį:

- Sudėtinis visiškos remisijos dažnis buvo pasiektas 66,4 proc. (95 proc. PI: 60,6-71,9) venetoklakso + azacitidino ir 28,3 proc. (95 proc. PI: 21,1-36,3) placebo + azacitidino grupėje ( $p < 0,001$ ).
- Visiška remisija buvo pasiekta 36,7 proc. venetoklakso + azacitidino ir 17,9 proc. placebo + azacitidino grupėje ( $p < 0,001$ ).
- Visiškos remisijos ir dalinio hematologinio atsistatymo greitis buvo pasiektas 64,7 proc. (95 proc. PI 58,8-70,2 proc.) venetoklakso + azacitidino ir 22,8 proc. (95 proc. PI 16,2-30,5 proc.) placebo + azacitidino grupėje ( $p < 0,001$ ).
- Eritrocitų masės transfuzijos nebuvimas: pasiektas 59,8 (95 proc. PI 53,9-65,5) proc. venetoklakso + azacitidino ir 35,2 (95 proc. PI 27,4-43,5) proc. placebo + azacitidino grupėje ( $p < 0,001$ ).
- Trombocitų masės transfuzijos nebuvimas: pasiektas 68,5 (95 proc. PI 62,8-73,9) proc. venetoklakso + azacitidino ir 49,7 (95 proc. PI 41,3-58,1) proc. placebo + azacitidino grupėje ( $p < 0,001$ ).
- Vidutinis IBĮ buvo 9,8 (95 % PI: 8,4–11,8) mėn. venetoklakso + azacitidino grupėje, palyginti su 7,0 (95 % PI: 5,6–9,5) mėn. placebo + azacitidino grupe [RS: 0,63 (95% PI: 0,5–0,8);  $p < 0,001$ ] (6 paveikslas).
- Visuose analizuotuose molekulinė žymenų pogrupiuose azacitidino ir venetoklakso derinys žymiai pagerino sudėtinę remisiją, palyginti su kontroline grupe.

Vertinant pacientų praneštas baigtis stebėtas EQ5D VAS skalės įverčių reikšmingas pokytis. Visoje populiacijoje venetoklakso + azacitidino grupės tiriamieji žymiai ilgiau išgyveno iki gyvenimo kokybės pablogėjimo ( $p \leq 0,05$ ), o vidutinė trukmė buvo 10,7 mėnesio, palyginti su kontroline grupe, kurios vidutinė trukmė buvo 3,9 mėnesio. Gydomo grupės kreivės buvo aiškiai atskirtos nuo maždaug 2 mėnesio. Koreguotas RS buvo 0,55 (95 proc. PI 0,394-0,768;  $p = 0,0004$ ).

Apibendrinant klinikinio tyrimo VIALE-A rezultatus, pacientams, sergantiems ūmine mieloidine leukemija, kuriems netinkamas gydymas chemoterapija, gydymas azacitidino ir venetoklakso deriniu reikšmingai pagerino bendrojo išgyvenamumo rodmenis rezultatus, o mirties įvykio tikimybę statistiškai reikšmingai sumažino 34 proc., buvo stebėti ir statistiškai reikšmingas poveikis išgyvenamumui be įvykių bei kitoms antrinėms vertinamosiomis baigtims. Priimta išvada dėl papildomos naudos sukūrimą grindžiama tiesioginio palyginimo tyrime pasiektu statistiškai reikšmingu skirtumu tarp palyginamųjų grupių.

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų naudingumo analizė, vertinant venetoklakso+azacitidino derinio veiksmingumą, lyginant su dabartine praktika Lietuvoje – azacitidino monoterapija. Tarnyba vertina, jog venetoklakso ir azacitidino derinys yra kaštams naudingas.

<b>Kaštai</b>			
	<i>Venetoklaksas+azacitidinas</i>	<i>Azacitidinas</i>	<i>Skirtumas, eur</i>

Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*****	*****	*****
Sekančių eilių gydymo kaštai	*****	*****	*****
HSCT kaštai	*****	*****	*****
Nepageidajamų reiškinių valdymo kaštai	*****	*****	*****
Terminaliniai kaštai	*****	*****	*****
Viso:	*****	*****	*****
<b>Papildomi gyvenimo metai (LY)</b>			
Venetoklaksas+azacitidinas	*****	Skirtumas: *****	
Azacitidinas	*****		
<b>Kokybiški gyvenimo metai (QALY)</b>			
Venetoklaksas+azacitidinas	*****	Skirtumas: *****	
Azacitidinas	*****		
<b>Rezultatai</b>			
		ICER už LY	*****
		ICER už QALY	*****
Referencinė kaštų naudingumo vertė			<i>119 011 eur/QALY</i>

#### 4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
<b>Palyginamasis efektyvumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis.  <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria.	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis  <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat  <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis  <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
<b>Klinikinis veiksmingumas</b>	

<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą.  <input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą.	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikiška praktika
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, taikant PGS  <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje  <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

## 7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu

34.1. rekomenduojama *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriama papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir atitikties referencinei naudingumo vertei.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų:

Venclyxto derinyje su hipometilinančiu vaistiniu preparatu yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių naujai diagnozuota ūmine mieloidine leukemija (ŪML), kuriems netinka intensyvi chemoterapija, gydymui.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

### Skyrimo sąlygos

Neteikiamos.