



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

Nr.
Nr. (1.18)3R-
Į 2018-04-17 9707

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI
VENCLYXTO (VENETOKLAKSAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB AbbVie (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Venclyxto* (venetoklaksas), skirto *lėtinei limfocitinei leukemijai (LLL)* (TLK – 10 kodas: C91.1) gydyti, terapinės vertės.

Tarnyba primena, kad šiuo metu LLL gydyti yra kompensuojami citotoksiniai vaistiniai preparatai: chlorambucilas, fludarabinas ir ciklofosfamidai, bei Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitorius ibrutinibas.

Venetoklakso terapinei vertei nustatyti Pareiškėjas buvo pateikęs vieno II fazės tyrimo (M13-982) rezultatus, bei tarpinius nebaigto II fazės tyrimo (M14-032) rezultatus. Tarnyba, įvertinusi pateiktus tyrimų duomenis, negalėjo nustatyti terapinės naudos dėl nebrandžių tyrimų rezultatų, kurie buvo gauti iki 2016 metų. Pareiškėjo buvo prašoma pateikti atnaujintus tyrimų rezultatus.

Pareiškėjas papildomai pateikė šią medžiagą:

1. Atnaujinta terapinės vertės paraiška, su atnaujintais tyrimo duomenimis.
2. *Jones JA et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9)*
3. Klinikinio tyrimo M14-032 ataskaita ir jos santrauka.

Toliau bus referuojama į nurodytus papildomai pateiktos medžiagos numerius.

Pareiškėjas pateikė M14-032 klinikinio tyrimo publikaciją [2] bei M14-032 tyrimo ataskaitą [3], kurioje pateikti tarpinės analizės metu (2017 m. liepos 26 d.) gauti rezultatai. M14-032 tyrimas yra II fazės daugiacentris atviras nerandomizuotas tyrimas, kuriame dalyvauja ne jaunesni nei 18 m. pacientai, sergantys refrakterine ar remituojančia LLL, kuriems gydymas BTK inhibitoriais: ibrutinibu ar idelalisibu, nebuvo veiksmingas.

Nuo 2014 m. rugsėjo iki 2017 m. lapkričio mėnesio į tyrimą įtraukti ir bent viena venetoklakso doze gydyti 127 pacientai. 127 tiriamieji sudarė 2 kohortas: pagrindinę (n=64) ir papildomą (n=63). Papildoma kohorta buvo sudaryta po 2016 m. rugsėjo 13 d. protokolo pakeitimo, gavus leidimą įtraukti išplėsti tiriamųjų imtį. Pacientai buvo suskirstyti į 2 grupes pagal paskutinę prieš

tyrimą gautą gydymą: ibrutinibo grupė (paskutinė gauta terapija ibrutinibu buvo neefektyvi) ir idelalisibo grupė (paskutinė gauta terapija idelalisibu buvo neefektyvi).

Bendroji tiriamųjų populiacija (n=127)	
Po ibrutinibo terapijos (n=91)	Po idelalisibo terapijos (n=36)

Iš viso tyrime dalyvavo 89 (70,1 %) vyrai ir 38 (29,9 %) moterys. Dauguma pacientų 117 (92,1%) buvo baltosios rasės. Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 66 metai (28-85 m.); 74 pacientai (58,3 %) buvo 65 metų ar vyresni; 24 pacientai (18,9 %) buvo 75 metų ar vyresni. Pagal ECOG skalę 41 pacientas (32,3 %) įvertintas 0 balų, 75 (59,1 %) – 1 balu ir 11 (8,7 %) – 2 balais. Dauguma pacientų (88,9 %; 113/127) prieš tyrimą buvo gydyti daugiau nei viena terapija. Vidutinis prieš tyrimą gautų terapijų skaičius buvo 4 (1-15). Iki tyrimo ibrutinibu buvo gydyti 102 pacientai iš 127 (5 iš jų buvo gydyti vien tik ibrutinibu), idelalisibu – 49 pacientai iš 127 (vien tik idelalisibu 8).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (ang. *overall response rate*, ORR), apibrėžtas pacientų, kuriems pasireiškė bendrasis atsakas procentu. Bendrasis atsakas buvo vertinamas 24-ąją savaitę pagrindinėje kohortoje ir 36-ąją savaitę papildomajame kohortoje. Taip pat vertinta pacientų patyrusių visišką remisiją, įskaitant ir visišką remisiją su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu, dalis (ang. CR=*complete response*; CRi=*complete response with incomplete bone marrow recovery*; CR/CRi). Vertinimą atliko tyrėjai ir nepriklausomi vertintojai.

Antrinės vertinamosios baigtys:

- 1) Laikas iki progresijos (ang. *time to progression*) – dienų skaičius nuo pirmos dozės dienos iki ligos progresijos dienos.
- 2) Išgyvenamumas iki ligos progresijos (ang. *progression free survival*, PFS) – dienų skaičius nuo pirmos dozės dienos iki ligos progresijos dienos arba mirties.
- 3) Bendrasis išgyvenamumas (ang. *overall survival*, OS).

Toliau pateikiami M14-032 klinikinio tyrimo rezultatai: bendroje tiriamųjų populiacijoje, pacientų, kuriems ankstesnis gydymas ibrutinimu buvo neveiksmingas ir pacientų, kuriems ankstesnis gydymas idelalisibu buvo neveiksmingas.

Bendri rezultatai (n=127):

- Tyrėjų vertinimu, objektyvus atsakas pasireiškė 65,4 % pacientų (83/127 pacientai). Iš jų, visišką remisiją, įskaitant ir visišką remisiją su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu patyrė 10,2 % pacientų (13/127). Nepriklausomo komiteto vertinimu objektyvus atsakas pasireiškė 70,1 % pacientų (89/127). Visiška remisija, įskaitant ir visišką remisiją su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu patyrė 1,1 % (1/91) pacientų.
- Po 12-os mėnesių objektyvus atsakas į gydymą išliko 87,6 % pacientų (95 % PI 77,4-93,3 %).
- Po 12-os mėn. be ligos progresijos išgyveno 76,8 % pacientų (95 % PI 68,1-83,4 %).

Po ibrutinibo terapijos (n=91)

- Tyrėjų vertinimu, objektyvus atsakas stebėtas 64,8 % pacientų (59/91). Iš jų, visišką remisiją, įskaitant ir visišką remisiją su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu pasireiškė 9,9 % pacientų (9/91). Nepriklausomo komiteto vertinimu objektyvus atsakas pasireiškė 70,3 % pacientų (64/91), visišką remisiją, įskaitant ir visišką remisiją su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu pasireiškė 1,1 % pacientų (1/91).
- Po 12-os mėnesių atsakas išliko 86,4 % pacientų (95 % PI 73,5-93,3 %).
- Po 12-os mėn. be ligos progresijos išgyveno 75,4 % (95 % PI 64,7-83,2 %)

Po idelalisibo terapijos (n=36)

- Tyrėjų vertinimu, objektyvus atsakas stebėtas 66,7 % pacientų (24/36 pacientai). Iš jų, visiška remisija, įskaitant ir visišką remisiją su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu pasireiškė 11,1 % pacientų (4/36). Nepriklausomo komiteto vertinimu objektyvus atsakas pasireiškė 69,4 % pacientų (25/36), dalinis atsakas pasireiškė visiems 25-iems pacientams.
- Po 12-os mėnesių atsakas išliko 90,2 % pacientų (95 % PI 66,2-97,5 %).
- Po 12-os mėn. be ligos progresijos išgyveno 80,4 % pacientų (95 % PI 63,1-90,1 %)

Objektyvus atsako dažnis pogrupiuose pagal amžių (<65 m. ir ≥ 65 m.; < 75 m. ir ≥ 75 m.), anksčiau taikytą chemoterapiją, 17p deleciją ir TP53 mutaciją buvo panašūs.

Duomenys apie bendrąjį išgyvenamumą (OS):

Remiantis M14-032 tyrimo ataskaita, tarpinės analizės metu (2017 m. liepos 26 d.) 105 pacientai iš 127 (82,7 %) buvo gyvi; 73 ibrutinibo grupės pacientai (82,7 %) ir 32 idelalisib grupės pacientai (88,9 %). Vertinant Kaplan-Meier metodu, 12 mėnesių bendrasis išgyvenamumas buvo 92 % (95% PI: 85,6-95,6 %), ibrutinibo grupėje 91 % (95 % PI: 82,8-95,4 %) ir idelalisibo grupėje 94,2 % (95 % PI: 78.6-98.5 %).

Po 24 mėnesių buvo gyvi 75,3% (95% PI 63,7-83,6%) pacientų: ibrutinibo grupėje 71,5% (95% PI: 56,9-81,9%) ir idelalisibo grupėje 84,9 % (95 % PI 63,6-94,3 %). Bendrojo išgyvenamumo duomenys pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal 17p delecijos ir/ar TP53 mutacijos buvimą, taip pat buvo panašūs.

Jones JA et al. [2] aprašo M14-032 klinikinio tyrimo tarpinės analizės rezultatus. Publikacijoje pateikiami tik ibrutinibo grupės rezultatai, kurie kartojasi su jau aprašytais duomenimis iš tyrimo ataskaitos, todėl atskirai nebus aprašomi.

Saugumo duomenys:

Bendroje tiriamųjų populiacijoje visiems pacientams pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. >3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 84,6 % pacientų. 3-4 laipsnių nepageidaujamos reakcijos taip pat pasireiškė 84,6 % pacientų. Rimtos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 52,7 % pacientų. Nepageidaujamų reakcijų, lėmusių gydymo nutraukimą dažnis buvo 15,4 %. Mirtinos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 6,6 % pacientų. Dažniausios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos ibrutinibo grupėje buvo pykinimas (57,1 %), viduriavimas (52,7 %) ir anemija (51,6 %). Dažniausios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos idelalisibo grupėje buvo neutropenija (50 %), viduriavimas (41,7 %) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (38,9 %).

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų,	10 □

kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	
--------------------------------------------------	--

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

Išvada:

Venetoklaksas yra selektyvus BCL-2 inhibitorius, skirtas lėtinės limfocitinės leukemijos gydymui. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu B ląstelių limfomai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Venetoklakso monoterapijos efektyvumas ir saugumas įvertintas dviejų nerandomizuotų, atvirų II fazės tyrimų metu.

Remtasi M14-032 tyrimo rezultatais, kuriame dalyvavo 18 m. ir vyresni pacientai, sergantys refrakterine ar remituojančia LLL, kuriems gydymas Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitoriais buvo neveiksmingas. Bendroje tiriamųjų populiacijoje objektyvus atsakas pasireiškė 70,1 % venetoklakso vartojusių pacientų. Pacientams, kuriems prieš tai taikyta terapija ibrutinibu ar idelalisibu buvo neefektyvi, objektyvus atsakas, vartojant venetoklakso, atitinkamai 70,3 % ir 69,4 %. Po 24 tyrimo mėnesių bendroje tiriamųjų populiacijoje buvo gyvi 75,3% pacientų. Tiriamųjų pogrupiuose objektyvaus atsako, bendrojo išgyvenamumo bei išgyvenamumo be ligos progresijos duomenys buvo panašūs. Venetoklaksas atitinka gyvenimo pabaigos kriterijus (ang. *end-of-life*). Kadangi nėra atlikta randomizuotų palyginamųjų tyrimų, išlieka neaiškumų dėl venetoklakso terapinio efektyvumo ir saugumo. Remiantis literatūros duomenimis, pacientų, kuriems terapija Brutono kinazės inhibitoriumi buvo neefektyvi arba negalėjo būti skirta, bendrasis išgyvenamumas yra 3,1-17,6 mėn. ^{a,b,c} Tikslią vaisto terapinę vietą gydant LLL turėtų rekomenduoti onkologai-hematologai. Venetoklakso terapinė nauda vertinama 7, Terapinė vertė 11 balų (naujoviškumas 4, terapinė nauda 7).

a. Sandoval-Sus J, et al. Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia after Ibrutinib Discontinuation Outside Clinical Trials: A Single Institution Experience. *Blood*. 2015;126(23):2945-2945.

b. Maddocks K, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):80-7.

c. Jain P, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-2067.

Žemiau pateikiami kitų agentūrų vertinimai:

NICE	<p>Venetoclax is recommended for use within the Cancer Drugs Fund, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic lymphocytic leukaemia, that is, in adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> - with a 17p deletion or TP53 mutation and when a B-cell receptor pathway inhibitor is unsuitable, or whose disease has progressed after a B-cell receptor pathway inhibitor or - without a 17p deletion or TP53 mutation, and whose disease has progressed after both chemo-immunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor and only if the conditions in the managed access agreement are followed. <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta487</p>
SMC	<p>ADVISE: following a full submission assessed under the end of life and orphan medicine process venetoclax (Venclyxto®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: as monotherapy for the treatment of chronic lymphocytic</p>

	<p>leukaemia (CLL):</p> <ul style="list-style-type: none"> - in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor. - in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. <p>In phase II, non-comparative studies of patients with relapsed / refractory CLL, treatment with venetoclax was associated with clinically meaningful overall response rates.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of venetoclax. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/venetoclax-venclyxto-fullsubmission-124917/</p>
HAS	<p>Vertinimo nėra.</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=Venclyxto&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858</p>
TLV	<p>Venclyxto (venetoclax) is included in the high-cost protection with limited subsidy. The limitation means that Venclyxto is subsidized for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia, CLL, which have genealogens called 17p deletion or TP53 mutation and which are unsuitable or previously treated with a type of drug called B-cell receptor (BCR) inhibitors. The drug is also subsidized for the treatment of adult patients with CLD without 17p deletion or TP53 mutation previously treated with both a BCR inhibitor and with carcinogens in combination with the rituximab antibody.</p> <p>CLL is a chronic cancer disease that affects the white blood cells called lymphocytes. At CLS, the lymphocytes form too fast and live too long, causing too many of them in the blood. Patients previously treated with a BCR inhibitor have a very long-term disease with poor prediction and short-term survival. TLV judges that the severity of the condition is very high.</p> <p>TLV estimates that the drug Zydelig in combination with the rituximab antibody is the most relevant comparative alternative to Venclyxto for a large majority of patients currently being treated.</p> <p>A combined assessment of the published clinical trials of Venclyxto, together with the results of a published registry study that evaluated the effect of subsequent postoperative discontinuation of the BCR inhibitor Imbruvica, suggests that Venclyxto may be a more effective treatment than Zydelig in combination with rituximab. However, according to TLV, the clinical evidence is not strong enough to draw such a conclusion. TLV therefore estimates that the effect is comparable between Venclyxto and Zydelig in combination with rituximab.</p> <p>To handle the uncertainties about the expected duration of treatment, TLV has had tripartite discussions with the company and county council. Within the framework of these deliberations, the company and county council have agreed on a side agreement that has been part of the TLV decision-making basis. The side agreement means that the company will replace the county council with part of the drug cost of Venclyxto. As a consequence, the cost of Venclyxto is lower than the cost of Zydelig in combination with rituximab over an average treatment duration.</p>

	<p>Against this background, TLV decides that Venclyxo should be subsidized and included in the high-cost protection with limitation.</p> <p>https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-04-26-venclxyto-mot-kronisk-lymfatisk-leukemi-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html</p>
Iqwig	<p>Vaistas priskirtas orfaniniamis vaitams, todėl terapinė nauda nevertinama</p> <p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html</p>
CAD TH	<p>The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit from the use of venetoclax in the treatment of patients with symptomatic chronic lymphocytic leukemia whose leukemia has proven resistant to at least one B-cell receptor pathway inhibitor. This conclusion is based on data from the phase 2 clinical trial of venetoclax (MT 14-032) for patients with CLL with or without the presence of del17p demonstrating that venetoclax induces overall response rates of approximately 60%, complete response rates of approximately 9% and progression free survival of at least 74% at 12 months of follow-up.</p> <p>In making this conclusions, the CGP also considered that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • These data from the M14-032 trial are supported by real world evidence presented in the Mato et al 2017 study which demonstrated ORR of 74%, CR 32% and PFS of at least 75%-80% after 2 years. • These outcome improvements are not seen with any other therapeutic agents available in Canada at this time and are achievable with acceptable moderate levels of major toxicity. • The CGP anticipate that venetoclax will be used subsequent to ibrutinib as third line option for patients without a prognostic biomarker del17p mutation and as second line in those with the mutation. • Based on clinical opinion and results from the Mato et al 2017 data, the CGP agree that patients who are intolerant to a BCRi should qualify for venetoclax treatment. Although, in theory, a patient whose CLL is no longer adequately controlled by ibrutinib could switch to idelalisib this choice will be seen by Canadian clinicians as strongly undesirable because of the more frequent and more serious toxicity seen with idelalisib compared to venetoclax and because a variety of funding rules have made idelalisib much less frequently available for the treatment of CLL in Canada. This is echoed by the registered clinician input. The experience reported by Mato et al also makes clear that the durability of response seen when venetoclax follows ibrutinib is superior to that seen when idelalisib follows ibrutinib (estimated 2-y PFS 75% vs 37%, respectively). <p>pERC made this recommendation because the Committee considered that there may be a net clinical benefit of venetoclax. pERC agreed there is an unmet need in this patient population as there are no other effective therapeutic options for end-of-line treatment and the clinical course of CLL that is relapsed or refractory to a BCRi is aggressive. pERC also considered the improvements in one-year overall survival and progression-free survival rates as demonstrated in the pivotal M14-032 trial and supported by historical data to be meaningful. pERC also considered that the side effect profile of the drug is manageable.</p> <p>https://www.cadth.ca/venclaxta-chronic-lymphocytic-leukemia-details</p>

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdančias viršininko funkcijas

Žydrūnas Martinėnas