MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VENETOCLAX

INDICAȚIA: ***administrat în asociere cu un agent hipometilant este indicat pentru tratamentul pacienților adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă***

Data depunerii dosarului	**17.12.2021**
Numărul dosarului	**21786**

PUNCTAJ 85

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: VENETOCLAX

1.2.1. DC: VENCLYXTO 10 mg, 50 mg, 100 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: : L01XX52

1.4 Data eliberării APP: 05.12.2016

1.5. Deținătorul de APP: ABBVIE Ltd. - MAREA BRITANIE, reprezentată de ABBVIE SRL, România

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentraţii	10 mg, 50 mg și 100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajelor	1) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 14 comprimate filmate de 10 mg 2) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 7 comprimate filmate de 50 mg 3) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 7 comprimate filmate de 100 mg 4) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 14 comprimate filmate de 100 mg 5) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 112 comprimate filmate de 100 mg (4 cutii x 28 comprimate filmate)

1.8. Preț conform ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165/2020 :

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj/Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	
VENCLYXTO 100mg, comprimate filmate, cutie cu blist. din Al din PVC/PE/PCTFE x 7 compr. film. (2 ani);	1.683.90 / 240.56 lei
VENCLYXTO 100mg, comprimate filmate, cutie cu blist. din Al din PVC/PE/PCTFE x 14 compr. film. (2 ani);	3.325.64 lei / 237.55 lei
VENCLYXTO 100mg, comprimate filmate, cutie cu blist. din Al din PVC/PE/PCTFE x 112 compr. film. (4 cutii x 28 compr. film.) ambalaj multiplu (2 ani);	26.424.39 lei / 235.93 lei
VENCLYXTO 50mg, comprimate filmate, Cutie cu blist. din Al din PVC/PE/PCTFE x 7 compr. film. (2 ani);	866.92 lei / 235.93 lei
VENCLYXTO 10mg, comprimate filmate, cutie cu blist. din Al din PVC/PE/PCTFE x 14 compr. film.(2 ani)	377.31 lei / 26.95 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului :

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Venclyxto administrat în asociere cu un agent hipometilant este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LAM) netratată anterior, care nu sunt eligibili pentru chimoterapie intensivă.	Ziua 1 Doza zilnică: 100 mg Ziua 2 Doza zilnică: 200 mg Ziua 3 si ulterior Doza zilnică: 400 mg	Pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici
Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥65 de ani).
Insuficienţă hepatică
Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată.Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă o scădere a dozei cu cel puțin 50% în timpul tratamentului. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.
Copii şi adolescenţi
Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea venetoclax la copii cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt date disponibile.

2. Evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă

Pe site-ul EUnetHTA este publicat raportul de evaluare a medicamentului venetoclaxcu indicația menționată la punctul 1.9. Acest raport a fost depus de către solicitant în dosarul medicamentului venetoclax. În raportul datat 8/07/2021, având numărul de identificare al proiectului PTJA16, sunt prezentate următoarele aspecte:

Leucemia acută mieloidă (LAM) este o afecțiune malignă care afectează măduva osoasă (MO). Se caracterizează prin expansiunea clonală a blaștilor imaturi în sângele periferic și MO, conducând la eritropoieză ineficientă și disfuncția MO. Manifestările clinice ale LAM reflectă acumularea de celule mieloide slab diferențiate în MO, sângele periferic și alte organe, cu leucocitoză și apariția anemiei și trombocitopeniei. Simptomele LAM includ pierderea poftei de mâncare și scădere în greutate, oboseală, febră, transpirații nocturne, slăbiciune, dureri de cap, dificultăți de respirație, infecții frecvente, vânătăi și sângerări și, în cazuri rare, leucostazie. Evaluarea inițială a pacienților cu LAM nou diagnosticată se concentrează pe eligibilitatea pacientului pentru chimioterapia standard de inducție și consolidare, care constă în regimul „7 + 3” (7 zile de perfuzie continuă cu citarabină cu 3 zile de antraciclină, cum ar fi daunorubicina sau idarubicina) și este, în general, oferită pacienților

eligibili ca terapie de primă linie. Opțiunile de tratament pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioterapie standard sunt limitate. Decitabina sau azacitidina este în prezent prima alegere pentru pacienții cu LAM nou diagnosticați, care nu sunt eligibili pentru terapia standard de inducție și consolidare. Alte opțiuni de tratament sunt citarabina în doze mici (LDAC) sau cea mai bună îngrijire suportivă (BSC). Glasdegib în asociere cu LDAC este, de asemenea, aprobat în UE pentru tratamentul pacienților adulți cu LAM nou diagnosticați care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă standard, dar în prezent nu este recomandat în ghidurile Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO).

Rezultate

În general, DAPP a prezentat dovezi cuprinzătoare care includ CSR-uri complete din VIALE-A și studiul de susținere M14-358, un raport privind căutarea sistematică a literaturii și protocoale și rapoarte cu privire la evaluările de fezabilitate pentru ITC și ITC efectuate comparativ cu LDAC.

Studiul VIALE-A

VIALE-A a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 3, care a evaluat eficacitatea și siguranța venetoclax în asociere cu azacitidină versus placebo în asociere cu azacitidină la subiecții naivi la tratament cu LAM cu vârsta > 18 ani, considerați neeligibili pentru terapia standard de inducție. Studiul a inclus pacienți cu LAM de novo, LAM care evoluează din sindromul mielodisplazic (SMD) și alte tulburări hematologice anterioare (AHD) și LAM după terapia citotoxică sau radiații anterioare (LAM secundară). Pacienții cu terapie HMA anterioară, venetoclax și/sau chimioterapie pentru SMD au fost excluși. Pacienții incluși aveau vârsta > 75 de ani sau aveau comorbidități care împiedicau utilizarea chimioterapiei intensive de inducție, în conformitate cu cel puțin unul dintre următoarele criterii: scor inițial de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG PS) de 2-3; comorbiditate cardiacă sau pulmonară severă; insuficiență hepatică moderată; clearance-ul creatininei (CLcr) > 30 până la 45 ml/min; sau alte comorbilități pe care medicul le consideră incompatibile cu chimioterapia (criterii Ferrara modificate). Toți pacienții eligibili au fost randomizați la un raport de 2:1. În brațul venetoclax + azacitidină, subiecții au fost tratați cu venetoclax oral o dată pe zi (QD) plus azacitidină QD subcutanat (SC) sau intravenos (IV). În brațul placebo + azacitidină, subiecții au fost tratați cu placebo oral QD plus azacitidină QD SC sau IV. Pacienții au continuat să primească cicluri de tratament (cu o durată de 28 de zile) până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, retragerea consimțământului sau alte criterii de protocol pentru întrerupere.

Principalele rezultate din dovezile directe (VIALE-A) sunt următoarele:

- Supraviețuire globală: Supraviețuirea mediană globală (SG) a fost de 14,7 luni cu venetoclax + azacitidină și 9,6 luni în brațul placebo + azacitidină. Combinația dintre venetoclax și azacitidină a fost superioară azacitidinei în monoterapie, cu o îmbunătățire a SG de 5,1 luni raportată (raport de risc [HR] 0,662, interval de încredere 95% [IÎ] 0,518, 0,845; p <0,001). Durata mediană de urmărire a

fost de 20,5 luni (interval <0,1 până la 30,7). Studiul este încă în desfășurare, iar analizele finale privind SG vor fi efectuate după raportarea a 360 de evenimente.

- Doar doi pacienți din brațul de intervenție și un pacient din brațul de control au primit transplant și, prin urmare, datele despre SG raportate sunt considerate a fi neafectate de transplanturile de celule stem ulterioare.
- Remisiune: Ratele de remisiune completă (RC) și RC cu recuperare hematologică incompletă (RCi) pentru două puncte diferite de limitare a datelor în VIALE-A au fost constante în timp. Rata de remisiune completă compusă (RC + RCi) a fost semnificativ mai mare la subiecții din brațul venetoclax + azacitidină (66,4%) decât la subiecții din brațul placebo + azacitidină (28,3%). Numărul pacienților fără date de răspuns disponibile din cauza întreruperii studiului a fost de 30/286 (10,5%) în brațul venetoclax + azacitidină și de 20/145 (13,8%) în brațul comparator.
- Analize de subgrup: Subgrupurile prespecificate au inclus sexul, grupa de vârstă, regiunea, ECOG PS la momentul inițial, tipul de LAM, riscul citogenetic, markerii moleculari și LAM cu modificări legate de mielodisplazie (LAM-MRC). Analizele subgrupurilor au arătat un beneficiu de supraviețuire constant pentru subiecții din brațul venetoclax + azacitidină în majoritatea subgrupurilor analizate. Pentru pacienții cu mutații ale genelor IDH1 sau IDH2, s-a observat o HR mai mică decât pentru populația totală, cu o rată a SG la 12 luni de 66,8% pentru brațul venetoclax + azacitidină și 35,7% pentru brațul de control (HR 0,345, IÎ 95% 0,20, 0,60; p <0,001). Această constatare este în concordanță cu incidența mai mare a remisiunii complete compuse (RC + RCi) în acest subgrup (75,4% în brațul venetoclax + azacitidină vs. 10,7% în brațul de control; p <0,001).
- Independența față de transfuzii: Venetoclax + azacitidină a îmbunătățit semnificativ statistic procentul de subiecți care au obținut independența față de transfuzie după momentul inițial atât pentru globule roșii din sânge (RBC), cât și pentru trombocite (58,0%) în comparație cu azacitidina în monoterapie (33,8%).
- Supraviețuire fără evenimente: Venetoclax + azacitidină a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără evenimente (SFE), comparativ cu placebo + azacitidină. Durata mediană a SFE în conformitate cu evaluarea investigatorului a fost de 9,8 luni (IÎ 95% 8,4,11,8) pentru brațul venetoclax + azacitidină și 7,0 luni (IÎ 95% 5,6, 9,5) pentru brațul de control.
- Rezultate raportate de pacienți: Modificarea față de valoarea inițială în scorul de oboseală al Sistemului de informații de măsurare a rezultatelor raportate de pacient (PROMIS) a fost comparată între cele două brațe de tratament la fiecare vizită post-inițială. Nu au fost raportate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește modificarea medie față de valoarea inițială între brațele venetoclax + azacitidină și placebo + azacitidină. La ambele brațe de tratament, pacienții au

prezentat o reducere inițială a oboselii, iar tratamentul combinat cu venetoclax și azacitidină nu a fost asociat cu o creștere a oboselii. Subiecții din ambele brațe de tratament au prezentat o îmbunătățire a calității vieții. O schimbare numeric superioară față de valoarea inițială a scorului European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) Global Health Status/Quality of Life (GHS/QoL) a fost observată în brațul venetoclax + azacitidină comparativ cu placebo + azacitidină în ziua 1 a tuturor ciclurilor, cu excepția ciclului 19, dar nu au existat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește modificarea medie față de valoarea inițială între brațele de tratament. Timpul până la deteriorarea (TTD) calității vieții, măsurat cu ajutorul chestionarului EuroQol cu 5 dimensiuni pe 5 niveluri (EQ-5D-5L) Scala analogică vizuală (VAS) a fost evaluat pe baza unei deteriorări la cel puțin pragul semnificativ de schimbare (MCT) de 7 puncte. Pentru întreaga populație, subiecții din brațul venetoclax + azacitidină au prezentat o TTD mediană semnificativ mai lungă (10,7 luni) în comparație cu cei din brațul placebo + azacitidină (3,9 luni; p <0,05).

- Siguranță: Toți pacienții cu VIALE-A au prezentat evenimente adverse (EA), cu rate comparabile între brațele de tratament pentru EA de gradul > 3, decese asociate cu EA și întreruperea tratamentului. EA hematologice (generale și grad >3), dar și infecțiile și infestările au fost mai frecvente în brațul venetoclax + azacitidină decât în brațul placebo + azacitidină. Incidența EAG a fost cu aproximativ 10% mai mare pentru venetoclax + azacitidină decât pentru placebo + azacitidină. Cele mai frecvente EAG din ambele brațe de tratament au fost neutropenia febrilă (29,7% față de 10,4%), pneumonia (16,6% față de 22,2%) și sepsisul (5,7% față de 8,3%) în brațul venetoclax + azacitidină, respectiv brațul placebo + azacitidină. Deși incidența deceselor cauzate de EA a fost similară în cele două brațe, frecvența EA legate de venetoclax a fost ușor mai mare decât frecvența EA asociate cu placebo. Rata mortalității la 30 de zile a fost similară în ambele brațe de tratament.

Studiul M14-358

Studiul de susținere M14-358 a fost un studiu de fază 1b, deschis, nerandomizat, de determinare a dozei, care a evaluat siguranța venetoclaxului în asociere cu decitabină sau azacitidină și eficacitatea preliminară a acestor combinații la pacienții cu LAM naivi la tratament, cu vârsta> 60 de ani care nu sunt eligibili pentru terapia standard de inducție din cauza comorbidității sau a altor factori. Acesta a fost un studiu nerandomizat și au fost utilizate doar statistici descriptive. În această evaluare, rezultatele sunt incluse numai pentru subgrupuri tratate cu doza aprobată de 400 mg de venetoclax (venetoclax 400 mg + azacitidină, n = 84; venetoclax + decitabină, n = 31).

Principalele rezultate din studiul M14-358 sunt următoarele.

- Remisiune: Rata de remisiune completă compusă (RC + RCi) a fost de 74,2% în grupul venetoclax + decitabină și de 71,4% în grupul venetoclax + azacitidină, ceea ce este în concordanță cu rata obținută cu venetoclax + azacitidină în VIALE-A.
- Independența față de transfuzii: Pentru grupul venetoclax + azacitidină, 61,9% dintre pacienți au obținut independența față de transfuzie după momentul inițial atât pentru RBC cât și pentru trombocite, comparativ cu 61,3% dintre pacienții din grupul venetoclax + decitabină.

Compania a efectuat o analiză de ponderare a scorului de predilecție (PSW) pentru compararea indirectă a venetoclax + azacitidină versus LDAC care s-a bazat pe datele individuale ale pacienților din brațul venetoclax + azacitidină în VIALE-A și brațul LDAC în VIALE-C. Rezultatele indică faptul că asocierea venetoclax + azacitidină este asociată cu răspunsuri și rezultate timp până la eveniment, care sunt, în general, mult peste cele raportate pentru LDAC. Diferențele potențiale în profilurile de siguranță pentru compararea acestor regimuri nu au fost analizate și nu se pot concluziona inferențe privind comparabilitatea siguranței.

Evaluarea de către companie a fezabilității unei posibile meta-analize de rețea (NMA) a concluzionat că o NMA care includea comparatorii specificați în PICO nu era fezabilă.

S-au identificat dovezi directe numai pentru venetoclax + azacitidină versus azacitidină singură (VIALE-A). Caracteristicile pacientului și ale bolii, inclusiv factorii de stratificare, au fost, în general, bine echilibrate între brațele de tratament. Studiul a fost dublu-orb, iar populația cu intenție de tratament a inclus toți cei 431 de pacienți care au fost randomizați. Procentele pacienților care au întrerupt studiul din cauza retragerii consimțământului sau care nu au mai avut contact în perioada de urmărire au fost scăzute în ambele brațe de tratament (<3%). Riscul de bias este considerat scăzut pentru criteriul final primar al SG și rata de remisiune completă compusă (RC + RCi) și rezultatul secundar al independenței față de transfuzii; certitudinea acestor dovezi conform GRADE este considerată moderată.

Eficacitatea relativă a venetoclax vs. LDAC a fost evaluată pe baza unui ITC. Eficacitatea relativă a venetoclaxului comparativ cu comparatorii identificați, cum ar fi BSC, decitabina și glasdegib în combinație cu LDAC, nu a fost evaluată. Rețeaua potențială de studiu a depins de legătura azacitidină-LDAC și legătura azacitidină-BSC pe baza studiilor cu azacitidină AZA-AML-001 și AZA-001. Glasdegib + LDAC a fost conectat prin brațul LDAC în studiul BRIGHT-AML. Cu toate acestea, evaluarea fezabilității NMA efectuată de DAPP a concluzionat că NMA nu a fost fezabilă din motive legate de diferențe atât în designul studiului, cât și de caracteristicile populațiilor de pacienți incluse. Opinia echipei de autori este că efectuarea efectivă a NMA ar oferi valoare adăugată, în ciuda limitărilor și a lipsei de robustețe a rezultatelor pentru a oferi o oportunitate de a explora mai detaliat incertitudinea dovezilor existente (și anume, bias și direcția bias) și de a evidenția lacunele dovezilor.

Pentru comparația cu glasdegib + LDAC (populația studiului BRIGHT-AML) s-ar putea aplica metode ajustate la populație, în care diferențele dintre populațiile de pacienți sunt ajustate într-o anumită măsură.

Combinația dintre venetoclax și azacitidină a fost superioară azacitidinei în monoterapie, cu o îmbunătățire a SG de 5,1 luni raportată (raport de risc [HR] 0,662, IÎ 95%, 0,518, 0,845; p <0,001).

Profilul de siguranță al azacitidinei + venetoclax este în concordanță cu profilurile cunoscute ale ambilor agenți și cu așteptările pentru o populație de LAM mai vârstnică. EA hematologice (generale și grad >3), dar și infecțiile și infestările au fost mai frecvente în brațul venetoclax + azacitidină decât în brațul de control. Incidența EAG a fost cu aproximativ 10% mai mare în brațul venetoclax + azacitidină decât în brațul de control; neutropenia febrilă, pneumonia și sepsisul au fost cele mai frecvente EAG în grupurile de tratament.

Certitudinea dovezilor raportate pentru SG și siguranță conform GRADE este considerată moderată.

Au fost colectate date privind rezultatul raportat de pacient (PRO) din diferite instrumente privind calitatea vieții legate de sănătate (HRQoL). În general, nu s-a observat nicio deteriorare suplimentară a HRQoL la adăugarea venetoclax la azacitidină. Certitudinea datelor PRO conform GRADE este considerată scăzută din cauza numărului mic de pacienți care încă raportează dincolo de ciclurile de tratament timpurii și de un posibil bias de uzură.

Singurele comparații indirecte prezentate de DAPP au inclus o comparație față de LDAC, care a indicat faptul că asocierea venetoclax + azacitidină a fost asociată cu răspunsuri și rezultate timp până la eveniment, care sunt, în general, mult peste cele raportate pentru LDAC. Nu se poate trage nicio concluzie fermă cu privire la eficacitatea sau siguranța comparativă versus LDAC. Nu se poate trage nicio concluzie cu privire la eficacitatea comparativă a venetoclax + azacitidină versus glasdegib + LDAC sau BSC.

Deoarece alte comparații relevante (directe sau indirecte) nu au fost prezentate pentru venetoclax + azacitidină față de comparatorii de interes (de exemplu, BSC și glasdegib în combinație cu LDAC), acest lucru este considerat o lacună a dovezilor.

3. Evaluari clinice internaționale
- cu titlu informativ –
HAS

Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Venetoclax cu indicația menționată la punctul 1.9, a fost publicat pe site-ul autorității de regmentare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 30 iunie 2021. În raport sunt menționate concentrațiile 10 mg, 50 mg și 100 mg aferente medicamentului Venclyxto.

Concluziile Comisiei pentru Transparență privind terapia cu venetoclax în indicația amintită la punctul 1.9 au fost favorabile rambursării. Beneficiul terapiei a fost considerat **important** în asociere cu azacitidina pentru tratamentul leucemiei acute mieloide (AML) nou diagnosticată la subiecții adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie de inducție standard;

Și

Insuficient în asociere cu un agent hipometilant, altul decât azacitidina, pentru a justifica rambursarea din fondul de solidaritate națională.

Locul în Strategia Terapeutică - Comisia de Transparență a considerat că Venclyxto în asociere cu azacitidina este un tratament de prima linie la pacienții adulți cu leucemie acută mieloidă nou diagnosticată, care nu sunt eligibili pentru chimoterapie intensivă.

NICE

Pe site-ul institutului din Regatul Unit, National Institute for Health and Care Excellence, este publicat raportul de evaluare a medicamentului Venetoclax cu indicația *în asociere cu un agent hipometilant este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LAM) netratată anterior, care nu sunt eligibili pentru chimoterapie intensivă*. Documentul cu nr. ta 765, datat 2 februarie 2022 prezintă **avizul favorabil rambursării** terapiei cu Venetoclax în indicația menționată la punctul 1.9. fără restricții față de RCP.

IQWIG/G-BA

Pe site-ul Comitetul Federal Comun German este publicată rezoluția favorabilă rambursării terapiei cu Venetoclax, decizie datată 2 decembrie 2022. Conform acestui raport, dovezile clinice analizate de către experții germani indică existența unui indiciu de beneficiu suplimentar considerabil aferent terapiei cu venetoclax versus terapia comparator.

4. Statutul de compensare în țările membre UE

Conform declarației pe proprie răspundere, medicamentul Venetoclax, pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursată în următoarele state membre UE: Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Slovenia, Suedia, Ungaria.

5. Stadiul evolutiv al patologiei

5.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu LAM care nu sunt eligibili pentru chimioterapie standard de inducție și consolidare (pacienți neeligibili), ghidurile de practică clinică ESMO recomandă înscrierea într-un studiu clinic. Cu toate acestea, dacă un studiu clinic nu este disponibil, atunci tratamentul cu agenții hipometilatori (HMA) azacitidină și decitabină, citarabină în doze mici (LDAC) sau cea mai bună îngrijire paliativă (BSC), de exemplu, cu hidroxicarbamidă sunt în prezent prima alegere pentru pacienții neeligibili nou diagnosticați cu LAM.

Venetoclaxul în asociere cu azacitidină, decitabină sau citarabină în doză mică (LDAC) este aprobat în Statele Unite și Israel, fiind considerat superior tratamentelor de primă linie disponibile în prezent pentru pacienții cu LAM neeligibili pentru chimioterapie standard de inducție.

Conform OMS 564/499/2021, *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora,* în tratamentul leucemiei acute mieloide sunt rambursate următoarele tratamente:

Decitabina - Pacienţi adulţi, nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă acută (LMA) *de novo* sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) - care nu sunt candidaţi pentru chimioterapia standard de inducţie. Este un agent chimioterapic, analog de citidină și derivate de azacitidină – inhibă enzimele implicate în sinteza bazelor azotate pirimidinice și inhibă AND metil transferazele.

Midostaurinum – pacienți cu leucemie acută mieloida (LAM) cu mutaţie FLT3. Medicamentul aparține grupei farmacoterapeutice antineoplazice, inhibitori de protein kinază.

Azacitidinum - 1. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaşti şi linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.

2. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaşti medulari conform clasificării OMS. Azacitidina este un agent chimioterapic analog de citidină, acționând ca antimetabolit.

5.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni, sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

În studiul dublu-orb de fază 3 (VIALE-A) supraviețuirea globală (SG) mediană a fost de 14,7 luni în brațul venetoclax + azacitidină comparativ cu 9,6 luni în brațul placebo + azacitidină. Combinația de venetoclax + azacitidină a fost superioară azacitidinei în monoterapie, cu o îmbunătățire a SG de 5,1 luni observată (HR 0,662, IÎ 95% 0,518, 0,845; p <0,001).

Profilul de siguranță al azacitidinei + venetoclax este în concordanță cu profilurile cunoscute ale ambilor agenți și cu așteptările pentru o populație de LAM mai vârstnică. Reacțiile adverse (RA) hematologice (global și grad> 3), precum și infecții și infestări au fost mai frecvente la subiecții cărora li s-a administrat venetoclax + azacitidină decât la brațul de control. Incidența reacțiilor adverse grave (RAG) a fost cu aproximativ 10% mai mare în brațul venetoclax + azacitidină decât în brațul martor; neutropenia febrilă, pneumonia și sepsisul au fost cele mai frecvente RAG în grupurile de tratament.

Certitudinea dovezilor raportate pentru SG și siguranță conform GRADE (Clasificarea recomandărilor, aprecierii, dezvoltării și evaluării) este considerată moderată.

Au fost colectate date PRO (Rezultate raportate de pacienți) prin diferite instrumente HRQoL (Calitatea vieții legată de starea de sănătate) și, în general, nu s-a observat o deteriorare suplimentară a HRQoL la adăugarea de venetoclax la azacitidină. Certitudinea datelor PRO conform GRADE este considerată scăzută din cauza numărului mic de pacienți care încă raportează dincolo de ciclurile de tratament timpurii și de un posibil bias de uzură.

Pacienții au menționat supraviețuirea prelungită ca un beneficiu cheie așteptat al noilor terapii. Reducerea efectelor secundare a fost, de asemenea, considerată importantă, precum și un impact limitat asupra calității vieții, care în mod ideal ar trebui îmbunătățit.

Venetoclaxul în asociere cu azacitidină, decitabină sau citarabină în doză mică (LDAC) este aprobat în Statele Unite și Israel și este considerat superior tratamentelor de primă linie disponibile în prezent pentru pacienții cu LAM neeligibili pentru chimioterapie standard de inducție.

5.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Leucemia acută mieloidă (LAM) este desemnată ca fiind o boală rară atât de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA), cât și de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA). Această afecțiune este de obicei considerată ca diagnostic potențial în urma rezultatelor anormale ale testelor de sânge de rutină, în contextul în care simptomele sunt vagi și nespecifice. Simptomele precum pierderea apetitului, scăderea ponderală, fatigabilitate, dispnee, confuzie, echimoze, sângerări și infecții frecvente, sunt frecvent raportate de către pacienții care prezintă această afecțiune.

Diagnosticul de leucemie mieloidă acută devine certitudine după o examinare a probelor din sânge periferic și din măduva osoasă (aspirare și/sau biopsie) care indică prezența blaștilor în procent de 20% sau mai mult.

Imunofenotiparea, citogenetica și genetica moleculară sunt utilizate pentru a descrie caracteristicile bolii și pentru a ghida terapia. Testarea direcționată pentru mutații FLT3, NPM1, CEBPA și KIT ajută la determinarea subgrupului prognostic și au un rol important în ghidarea tratamentului. Aproximativ 20-30% dintre pacienții cu LAM au o mutație internă duplicată în tandem (ITD) a genei FLT3, care este asociată cu un prognostic deosebit de slab. Schimbările citogenetice reprezintă cel mai puternic factor prognostic pentru remisia completă (RC) și supraviețuirea globală (SG).

LAM reprezintă aproximativ 80% din leucemiile acute diagnosticate la adulți. Țările din spațiul european au raportat rate variate de incidență ale LAM la 100.000 de indivizi, respectiv 2,7 în Serbia, 3,0 în Elveția și Olanda, 4,7 în Italia, 5,1 în Marea Britanie și 5,4 în Danemarca.

Incidența LAM crește odată cu vârsta, de la aproximativ 1,3 la 100.000 indivizi la pacienții cu vârsta sub 65 de ani, la 12,2 cazuri la 100.000 indivizi la vârstnicii peste 65 de ani.

Majoritatea cazurilor de LAM sunt tumori maligne *de novo*, însă LAM poate apărea și la pacienții cu tulburări hematologice pre-existente sau ca o consecință a terapiei citotoxice anterioare. Sunt implicați mai mulți factori de risc, inclusiv: expunerea la radiații, anumite tulburări de sânge, terapia citotoxică, fumatul, consumul de alcool și antecedente familiale.

Mediana vârstei la diagnostic a fost de aproximativ 68 de ani pentru LAM. Deși LAM se manifestă cel mai des la vârstnici, aceasta poate afecta și copiii. Majoritatea pacienților prezintă leucocitoză și semne de insuficiență a măduvei osoase, cum ar fi trombocitopenia, reflectând acumularea de mieloblești imaturi și nefuncționali în măduva osoasă și sângele periferic. Sindroamele mielodisplazice (SMD) sunt un grup de tulburări hematologice heterogene cu risc de progresie către LAM.

Clasificarea bolii și evaluarea riscului sunt importante în determinarea căilor de tratament. Leucemia acută mieloidă (AML) este menționată în **OrphaNet – List of rare diseases**, și notată cu coduri diferite în funcție de tipul bolii.

6. PUNCTAJUL OBŢINUT

Criterii de evaluare	*Punctaj*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 8 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	*20*
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: ***[…]*** ***(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;***	*45**

[…]	
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	*0*
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: ***a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau*** ***b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni***	*10*
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	*10*
TOTAL	***85***

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la pct. 1 şi 2 ale tabelului.

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Venetoclax** întrunește criteriile de **includere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările si completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Venetoclax** cu indicația: *„Venclyxto administrat în asociere cu un agent hipometilant este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LAM) netratată anterior, care nu sunt eligibili pentru chimoterapie intensivă”.*

Raport finalizat la data de: 07.03.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu