

Scheda istruttoria farmaco: Venetoclax L. LMA di nuova diagnosi
 Data di redazione: 20.04.2022

Nome commerciale *	Venclyxto			
Principio attivo *	venetoclax			
Indicazione oggetto di valutazione *	Trattamento, in combinazione con azacitidina, di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (AML) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva.			
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova Indicazione			
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 248/2023 GU n.78 del 1-4-2023			
Ditta produttrice	AbbVie			
ATC e descrizione	L01XX52 – Agenti antineoplastici e immunomodulati			
Formulazione	Compresa rivestita			
Dosaggio	10 mg, 50 mg, 100 mg			
Posologia	Posologia a regime:			
		Via somm	Ciclo 1	Cicli 2+
	Venetoclax	Os	100 mg il giorno 1 200 mg il giorno 2 400 mg/die dal giorno 3 per un ciclo di 28 giorni;	400 mg/die (Cicli 28 giorni)
	Azacitidina	Sc o ev	75 mg/m ² nei giorni 1 e 7 di ciascun ciclo di 28 giorni, a partire dal giorno 1 del ciclo 1.	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti con grave compromissione epatica si raccomanda di ridurre la dose di almeno il 50% durante tutto il trattamento; • Venetoclax deve essere somministrato ai pazienti con grave compromissione renale (ClCr ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min) solo se il beneficio supera i rischi e i pazienti devono essere monitorati attentamente per segni di tossicità a causa del maggior rischio di sindrome da lisi tumorale. <p>Visti RCP e Registro AIFA.</p>			
Meccanismo di azione	Venetoclax è un potente inibitore selettivo del linfoma a cellule B (B-cell lymphoma, BCL)-2, una proteina anti-apoptotica che risulta sovra-espressa nelle cellule della LMA.			
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	Sì			
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	Sì			
Farmaco orfano	No			
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H			
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo (RNRL)			

Nota AIFA *	No
PT/PHT *	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	10 mg, 14 (7x2) cpr - €86,49 50 mg, 7 (7x1) cpr - €216,22 100 mg, 7 (7x1) cpr - €432,44 100 mg, 112 (4x28) cpr - €6.919,03 100 mg, 14 (7x2) cpr - €864,88
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate
Registro AIFA (specificare criteri di eleggibilità)*	<p>Sì</p> <p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> Età ≥ 18 anni; Diagnosi di: Leucemia mieloide acuta (LAM) "de novo" Leucemia mieloide secondaria (LMS) (classificazione OMS – sindrome mielodisplastica; disordine mieloproliferativo; esposizione ad agente leucemogeno); Pz non eleggibile a chemioterapia intensiva di induzione; possono essere arruolati sempre pazienti di età ≥ 75 anni; Pz naive a chemioterapia (ad eccezione di idrossiurea) e naive a ipometilanti ECOG PS 0-2 In considerazione del rischio di sindrome da lisi tumorale, deve essere effettuata una valutazione del carico tumorale, una analisi ematochimica (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina) e una correzione di eventuali anomalie preesistenti; Venetoclax deve essere somministrato in associazione ad azacitidina; Il Clinico deve informare la paziente sui rischi e le controindicazioni all'utilizzo del farmaco in gravidanza <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> Conta leucocitaria > 25.000/mm³; Uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni; <p>Altro:</p> <ul style="list-style-type: none"> Richiesta Farmaco (RF) 28 giorni (1RF = 1 ciclo) RIV obbligatoria dopo il ciclo 1, dopo il ciclo 3 e poi ogni 3 cicli.
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	<p>Sì, per le seguenti indicazioni in adulti:</p> <p>leucemia linfatica cronica (I linea e recidivata refrattaria) Centri autorizzati: I + II livello con Piano di Cura</p> <p>Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 25/2023</p>
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p>Sì,</p> <p>per la leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gemtuzumab Ozogamicin * -Daunorubicina/citarabina* -Azacitidina** -Decitabina** -Gilteritinib* -Glasdegib* <p>*Centri autorizzati: I livello ** Centri autorizzati: I livello; II livello, III livello</p> <p>Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 25/2023</p>
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Sì, la rete dei Centri prescrittori di farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.6.2017, Decreto n. 20 del 17.02.2022)



Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	Secondo quanto previsto da Decreto n. 65 del 7.6.2017, possono essere autorizzati alla prescrizione di farmaci indicati nelle leucemie i Centri: -I livello -II livello
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	Si, Raccomandazione n. 17 - Daunorubicina/Citarabina, Decitabina Leucemia mieloide acuta (Decreto n. 79 del 4 agosto 2020) Superata. In via di pubblicazione il Report HTA con place in therapy e costi aggiornati.
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No
Sintesi degli studi registrativi	Venetoclax+azacitidina ha dimostrato superiorità vs placebo in termini di OS (endpoint primario). Vedi Allegato 1
Principali comparatori e confronto dei relativi costi <i>Legenda: compilare una tabella con l'indicazione dei principali comparatori e dei relativi costi terapia. In caso di terapie croniche, indicare i costi/mese o i costi/anno</i>	Agenti ipometilanti in monoterapia (azacitidina; decitabina) Glasdegib
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	La terapia a base di venetoclax rappresenta la terapia di prima scelta per i pazienti con LMA de novo o secondaria definiti non-fit, ovvero pazienti non candidabili a chemioterapia ad alta intensità o comunque pazienti ultrasettantacinquenni. Nei pazienti non-fit e non candidabili a terapia venetoclax-based le opzioni di cura sono rappresentate da agenti ipometilanti in monoterapia (decitabina o azacitidina), oppure da glasdegib.
Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	Secondo i dati reali di utilizzo in L. 648 di venetoclax per LMA di nuova diagnosi, de novo o secondaria, nel 2022 sono stati avviati a trattamento con terapie venetoclax based (+azacitidina o +decitabina) circa 80 pazienti, di cui circa il 75% (circa ha ricevuto venetoclax+azacitidina, ovvero la terapia oggetto della presente istruttoria, che ha poi ricevuto rimborsabilità in fascia H). Considerando che l'utilizzo rimborsato in H di venetoclax+azacitidina è in linea con quello precedentemente rimborsato in L. 648, ci si attende che l'utilizzo di venetoclax rimarrà pressoché invariato, nell'ipotesi conservativa che anche chi riceveva venetoclax+ decitabina ora riceverà venetoclax+azacitidina. Di conseguenza, anche l'utilizzo degli altri farmaci per LMA non subirà modifiche per effetto della rimborsabilità in H di venetoclax+azacitidina.
Indicazioni della CTRF	
N.D.	

Allegato 1 - Studi

Farmaco	Studio	Popolazione (principali caratteristiche)	Endpoint primario	Controllo	Analisi	Evidenze						Note/Altri risultati
						OS mediana, mesi			Remissione, %pz			
						Farmaco	Controllo	delta HR, p	Farmaco	Controllo	delta HR, p	
VTX§ +AZA@	M15-656 RCT fase III, doppio cieco	-età mediana 76 -BM: >50% nel 49% -citogenetica a rischio intermedio/alto -LMA "de novo" (circa 75%)	OS	Venetoclax +placebo	ITT	14,7	9,6	+5,1 HR 0,66; p<0,001	CR+CRi: 66,4% 28,3%	p<0,001	Follow-up mediano: 20,5 mesi	

@Azacitidina 75 mg/m² giorni 1-7, q28d §VTX 400 mg giorni 1-28 (100 mg d1, 200 mg d2 e 400 mg dal d3) q28d **AZA**: azacitidina; **BM**: blasti midollari; **CR**: remissione completa morfologica; **CRi**: CR con recupero ematologico incompleto; **HR**: hazard ratio; **OS**: sopravvivenza globale; **RCT**: studio randomizzato e controllato; **VTX**: venetoclax.

N Engl J Med 2020; 383:617-629