

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)



<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>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</p>
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>	<p>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.</p>
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p>	<p>No</p>
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Venetoclax+azacitidina ha dimostrato superiorità vs placebo in termini di OS (endpoint primario). Vedi Allegato 1</p>
<p>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></p>	<p>Agenti ipometilanti in monoterapia (azacitidina; decitabina) Glasdegib</p>
<p>Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>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.</p>
<p>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></p>	<p>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.</p>
<p>Indicazioni della CTRF</p>	
<p>N.D.</p>	

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