



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.22.2016

Data ukończenia: 22 lipca 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
Allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AW	analiza wnioskodawcy
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAT	najlepsza możliwa terapia (ang. <i>Best Available Therapy</i>)
bd	brak danych
BIA/AWB	analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost Minimization Analysis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>Cost Utility Analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Cost Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DIPSS	skala prognostyczna dla mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwonicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>)
DIPSS-plus	Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny - Plus (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System - Plus</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire core model</i>)
ET	nadpłytkowość samoistna (ang. <i>essential thrombocythemia</i>)
FACT-Lym	kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FGF	czynnik wzrostu fibroblastów (ang. <i>Fibroblast Growth Factor</i>)
G-BA	Wspólny Komitet Federalny (niem. <i>Gemeinsamen Bundesausschusses</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylnie podanie leku (intravenous)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Incremental Cost Utility Ratio</i>)
IPSS	skala prognostyczna dla pierwotnej mielofibrozy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK 2	kinaza Janusowa 2 (ang. <i>Janus kinase 2</i>)
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate dehydrogenase</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MF	włóknienie szpiku, mielofibroza (ang. <i>myelofibrosis</i>)
MFSAF	kwestionariusz oceniający nasilenie objawów choroby, wykorzystywany do oceny jakości życia (ang. <i>The Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics Ireland</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NS	wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>Statistically Insignificant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDGF	płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)
pERC	pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PGIC	kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia (ang. <i>Patients' Global Impression of Change scale</i>)
PICO	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	produkt krajowy brutto

PL	program lekowy
PLC	placebo
PMF	pierwotna mielofibroza (ang. <i>Primary Myelofibrosis</i>)
PO	poziom odpłatności
p.o.	doustne podanie leku (per os)
Post-ET MF/PPV-MF	wtórne włóknienie szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej (ang. <i>post polycythemia vera myelofibrosis</i>)
Post-PV MF/PET-MF	wtórne włóknienie szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ang. <i>post essential thrombocythemia myelofibrosis</i>)
PTAC	The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PV	czerwienica prawdziwa (ang. <i>polycythemia vera</i>)
PY	pacjentolata (ang. <i>Patient-years</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
rhEPO	rekombinowana erytropoetyna (ang. <i>Human Recombinant Erythropoietin</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>)
RSA	porozumienie o dzieleniu się ryzykiem (ang. <i>Risk Sharing Agreement</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
s.c.	Podskórne podanie leku (subcutaneous)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TGF-β	transformujący czynnik wzrostu beta (ang. <i>Transforming Growth Factor β</i>)
TSS	całkowita ocena objawów (ang. <i>Total Symptom Score</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	43
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	44
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	44
4.2.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	52
4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	59
4.3. Komentarz Agencji	62

5. Ocena analizy ekonomicznej	64
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	66
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	77
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	78
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	78
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	79
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	80
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	82
5.3.4. Obliczenia własne Agencji.....	82
5.4. Komentarz Agencji.....	82
6. Ocena analizy wpływu na budżet	84
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	84
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	84
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	85
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	88
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	92
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.....	93
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	93
6.3.3. Obliczenia własne Agencji.....	93
6.4. Komentarz Agencji.....	94
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	96
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	97
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	98
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	104
11. Opinie ekspertów klinicznych	106
12. Kluczowe informacje i wnioski	107
13. Źródła	112
14. Załączniki	115

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.05.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.500.2015.4.DJ

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758
 - Jakavi, ruksolitynib, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789
 - Jakavi, ruksolitynib, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Jakavi, 5 mg, kod EAN: 5909991053758 – [redacted]
- Jakavi, 15 mg, kod EAN: 5909991053789 – [redacted]
- Jakavi, 20 mg, kod EAN: 5909991053833 – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wnioskodawca
Novartis Poland Sp. z o. o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19 maja 2016 r. (data wpływu do AOTMiT 19 maja 2016 r.), znak PLA.4600.500.2015.4.DJ, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Jakavi (ruksolitynib)** w ramach programu lekowego „**Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4**”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21 czerwca 2016 r., znak OT.4351.22.2016.AZa.3. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13 lipca 2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.327(4).2016.MR, z dnia 12 lipca 2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2015 r.;
- Analiza kliniczna. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2015 r.;
- Analiza ekonomiczna. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2016 r.;
- Analiza wpływu na budżet. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2016 r.;
- Analiza racjonalizacyjna. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2016 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leków Jakavi:
 - Odpowiedź na pismo MZ nr PLR.4600.327(3).2016.MR. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jakavi, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758 Jakavi, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789 Jakavi, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833
Kod ATC	L01XE18 – Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej
Substancja czynna	ruksolitynib
Wnioskowane wskazanie	<u>Włóknienie szpiku (ang. Myelofibrosis - MF)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanej z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą (nadkrwistością) prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.
Dawkowanie	<u>Dawka początkowa</u> Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm ³ a 200 000/mm ³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm ³ . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę. Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm ³ a <100 000/mm ³ . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności. <u>Modyfikacje dawki</u> Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm ³ lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm ³ . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem. Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej 100 000/mm ³ , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl. Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększyć dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych. Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC ₅₀ wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego. Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz tłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u >95% pacjentów z PV. Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki

ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach IC ₅₀ wahających się od 80 do 320 nM.

MF – włókniecie szpiku; PV – czerwienica prawdziwa; IC₅₀ – wartość stężenia badanego czynnika hamującego.

[Źródło: ChPL Jakavi]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23/08/2012 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Włókniecie szpiku (ang. Myelofibrosis – MF)</u> – data rejestracji wskazania: 23/08/2012 r. Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włókniecie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą (nadkrwistością) prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.</p> <p><u>Czerwienica prawdziwa (ang. Polycythaemia vera – PV)</u> – data rejestracji wskazania: 11/03/2015 r. Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p>
Status leku sierocego	NIE – 13 kwietnia 2015 r. ruksolitynib stracił status leku sierocego* na terenie Europy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe

* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006067.pdf

[Źródło: ChPL Jakavi]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie na terenie USA produktu leczniczego Jakavi (pod nazwą Jakafi) do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 16 listopada 2011 r.

Źródło: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280102.htm>; <https://www.drugs.com/history/jakafi.html>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Jakavi (ruksolitynib) były już oceniane przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu (leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz leczenie mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej / nadpłytkowości samoistnej) w 2014 r. Szczegóły stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii mielofibrozy

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja nr 120/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2014 z dnia 12 maja 2014 r.</p>	<p>w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”, pod warunkiem takiego dostosowania kosztów leczenia aby osiągnąć próg efektywności kosztowej. Leki powinny być dostępne w ramach programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Według dokumentacji rejestracyjnej, lek jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony, związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości (badania COMFORT - 1 i COMFORT - 2) wskazują, że ruksolityn b jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia innych objawów towarzyszących mielofibrozie. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną wykazano pozytywny wpływ na przeżycie całkowite, chociaż istnieją różnice między badaniami COMFORT – 1 i COMFORT – 2. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Wytyczne kliniczne także wskazują na ruksolitynib jako cenną opcję terapeutyczną we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że leczenie przy pomocy ruksolitynibu wiąże się z wysokimi obciążeniami dla budżetu płatnika. W związku z tym faktem decyzja o finansowaniu ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu powinna być uzależniona od dostosowania kosztów leczenia do progu efektywności kosztowej.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność finansowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości (badania COMFORT - 1 i COMFORT - 2) wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia innych objawów towarzyszących mielofibrozie. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną wykazano pozytywny wpływ na przeżycie całkowite. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Wszystkie odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ruksolitynibu w terapii objawów towarzyszących mielofibrozie.</p>

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Jakavi, 5 mg, kod EAN: 5909991053758 – [REDACTED]
	Jakavi, 15 mg, kod EAN: 5909991053789 – [REDACTED]
	Jakavi, 20 mg, kod EAN: 5909991053833 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Odrębna
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Źródło: wnioski refundacyjne

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie – opis programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO – SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	
Schemat dawkowania leku w programie	Zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO – ŚWIADCZENIOBIORCY	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1.1 Rozpoznanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) pierwotnej mielofibrozy (PMF) lub b) mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF) lub c) mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF) – zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2008 oraz IWGMRT (do rozpoznania wymagany jest wyn k badania morfologii krwi obwodowej z rozmazem ocenionym mikroskopowo oraz wyn k trepanobiopsji szpiku); <p>1.2 Pacjenci z grupy ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) pośredniego – 2 lub b) wysokiego – wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System); <p>1.3 Splenomegalia (powiększenie śledziona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego) w badaniu palpacyjnym oraz w badaniu ultrasonograficznym;</p>

	<p>1.4 Pacjenci z liczbą płytek krwi > 50 tysięcy/μl;</p> <p>1.5 Wystąpienie, co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS¹:</p> <ol style="list-style-type: none"> poty nocne (≥ 4 pkt), utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt), gorączka o nieznannej etiologii (>37,5°C) (≥ 4 pkt), bóle kostne (≥ 4 pkt), świąd (≥ 4 pkt), zmęczenie (≥ 4 pkt); <p>1.6 Wiek: 18 lat i więcej;</p> <p>1.7 Stan sprawności:</p> <ol style="list-style-type: none"> od 0 do 2, oceniany wg. Eastern Cooperative Oncology Group lub od 1- 2 wg WHO – w momencie włączenia do programu; <p>1.8 Brak wcześniejszej splenektomii;</p> <p>1.9 Pacjenci bez współistniejących ciężkich chorób systemowych w zakresie układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby – upośledzających istotnie stan ogólny pacjenta oraz ciężkich zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych;</p> <p>1.10 Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 2,5-krotnie górnej granicy normy, stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikują się również pacjenci uprzednio leczeni ruksolityn b em, u których uzyskano zmniejszenie długości śledziony i rzeczywistą poprawę w odniesieniu do ≥ 1 z 6 objawów związanych z chorobą wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu w pkt. 5.</p>
Kryteria wyłączenia	<p>2.1 Brak lub utrata odpowiedzi po leczeniu rozumiane jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> brak jakiegokolwiek zmniejszenia w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledziony – po 3 miesiącach leczenia, brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziony, o co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia lub pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą, wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu, ocenianych w skali MPN-SAF TSS – po: <ul style="list-style-type: none"> 3 miesiącach leczenia lub 6 miesiącach leczenia lub każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia; <p>2.2 Nieakceptowalna toksyczność, nieustępująca pomimo redukcji dawki leku i przerw w leczeniu według zasad określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>2.3 Transformacja w ostrą białaczkę;</p> <p>2.4 Utrata uzyskanej odpowiedzi na terapię po każdym 6 miesiącach leczenia.</p>
Czas leczenia w programie lekowym	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO – BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
Badania przy kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem	<p>1.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> oceny wielkości śledziony, masy ciała, objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS: <ul style="list-style-type: none"> poty nocne (≥ 4 pkt), utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt), gorączka o nieznannej etiologii (>37,5°C) (≥ 4 pkt), bóle kostne (≥ 4 pkt),

¹ **kwestionariusz MPN-SAF** odnosi się do stopnia nasilenia objawów ogólnych ocenianych przez pacjenta i zawiera pytania dotyczące: zmęczenia, koncentracji, wczesnego uczucia sytości, nieaktywności, potów nocnych, świądu, bólu kości, dyskomfortu w jamie brzusznej, utraty masy ciała, gorączki. Każdy z objawów oceniany jest w skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy wyobraźalny). Wskaźnik nasilenia objawów (TSS) stanowi sumę punktów za poszczególne objawy i wynosi od 0-100.

	<ul style="list-style-type: none"> — świąd (≥ 4 pkt), — zmęczenie (≥ 4 pkt); <p>1.2 Morfologia krwi z rozmazem ocenionym mikroskopowo;</p> <p>1.3 Aktywność transaminaz wątrobowych;</p> <p>1.4 Stężenie bilirubiny;</p> <p>1.5 Stężenie kreatyniny w surowicy; trepanobiopsja szpiku, jeżeli nie była wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>1.6 USG jamy brzusznej z oceną wymiarów śledzony.</p>
Monitorowanie leczenia ruksolitynibem	<p>2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) oceny wielkości śledzony, b) masy ciała, c) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS: <ul style="list-style-type: none"> — poty nocne (≥ 4 pkt), — utrata masy ciała ($>10\%$ w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt), — gorączka o nieznannej etiologii ($>37,5^{\circ}\text{C}$) (≥ 4 pkt), — bóle kostne (≥ 4 pkt), — świąd (≥ 4 pkt), — zmęczenie (≥ 4 pkt); <p>2.2. Morfologia krwi;</p> <p>2.3. Aktywność transaminaz wątrobowych;</p> <p>2.4. Stężenie bilirubiny;</p> <p>2.5. Stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>2.6. USG jamy brzusznej z oceną wymiarów śledzony.</p> <p>Częstość wykonywania badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi i parametry biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> a) co 2-4 tygodnie – do czasu ustabilizowania dawki ruksolityn bu, a następnie w zależności od wskazań klinicznych oraz zgodnie z zasadami określonymi w ChPL; b) co 1-2 tygodnie przez 6 tygodni lub do czasu ustabilizowania funkcji wątroby – u pacjentów z niewydolnością wątroby; 2) wszystkie badania kontrolne: <ul style="list-style-type: none"> a) po 3 miesiącach leczenia, następnie b) po 6 miesiącach leczenia, następnie c) nie rzadziej niż po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia.
Monitorowanie programu	<ul style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Źródło: program lekowy uzgodniony „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”

Komentarz analityka AOTMiT:

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 D47.4, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 D47.4 może się wiązać z trudnościami dla NFZ. Brak kodu D47.4 w obowiązującej w Polsce Międzynarodowej Statystycznej Kwalifikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (Rewizja dziesiąta), potwierdził w swoim piśmie z dnia 12 lipca 2016 r., znak: DGL.036.60.2016 W.18564 NFZ, podkreślając że zarządzanie przedmiotową klasyfikacją pozostaje poza właściwością Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i należy do Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. Wnioskodawca argumentuje, że rozliczanie wnioskowanego programu nie powinno być utrudnione ponieważ osobny system SMPT będzie gwarantował jednoznaczną klasyfikację i rozliczenie pacjentów. Ponadto, poszczególne wskazania w ramach których ma być refundowany lek zostały w tytule połączone spójnikiem „oraz” podczas gdy powinno to być „lub”.

W ustalonym programie lekowym zastosowano wskaźnik prognostyczny IPSS – użycie tego wskaźnika jest spójne z kryteriami włączenia do dwóch głównych badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej (COMFORT-I i COMFORT-II). Jednak w opinii eksperta, od którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię w 2014 r., Profesora dr hab. n. med. [REDAKTOWANE] (Analiza weryfikacyjna nr AOTM-RK-4351-2/2014) „we wskazaniach podanych na początku formularza technologia winna być finansowana ale po uściśleniu: pierwotna

mielofibroza z mutacją JAK2, wg **DIPSS**: pośrednie i wyższe ryzyko (jak w USA), przy obecności mutacji JAK2 w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przy obecności włóknienia szpiku”. Powołany w programie wskaźnik prognostyczny **IPSS** (International Prognostic Scoring System) został zaproponowany w 2009 r. i od tego czasu ulegał modyfikacjom. Bierze on pod uwagę pięć czynników ryzyka przy rozpoznaniu: wiek >65 lat, poziom hemoglobiny 25 G/l, obecność we krwi obwodowej >1% blastów oraz obecność objawów systemowych. W zależności od ilości czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup: niskiego ryzyka (0 czynników) z medianą przeżycia 11,3 roku, pośredniego 1 (1 czynnik) – 7,9 roku, pośredniego 2 (2 czynniki) – 4 lata oraz wysokiego ryzyka (≥3 czynniki) – 2,3 roku. Modyfikacją tego wskaźnika jest Dynamic IPSS (**DIPSS**), który używa tych samych parametrów, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale w trakcie przebiegu choroby. Zwrócono w nim także uwagę na większe niekorzystne znaczenie prognostyczne niedokrwistości. Najnowszą modyfikacją jest **DIPSS plus**, który oprócz ww. obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje, liczbę płytek krwi <100 G/l oraz niekorzystny karyotyp.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z ChPL wnioskowanych produktów leczniczych Jakavi, wnioskowana technologia może być stosowana w następujących wskazaniach:

- włóknienie szpiku (MF)
- czerwienica prawdziwa (PV).

Wnioskowane produkty lecznicze nie są obecnie refundowane w Polsce w żadnym z zarejestrowanych wskazań. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leków JAKAVI – wskazanie zarejestrowane dotyczy leczenia powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą (nadkrwistością) prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją jest węższe ponieważ zapisy programu lekowego ograniczają populację do pacjentów z grupy ryzyka pośredniego lub wysokiego (od 2 wg IPSS), którzy nie zostali poddani wcześniej splenektomii oraz których stan sprawności wg skali ECOG wynosi 0-2 lub według skali WHO 1-2.

Uwagi analityków Agencji do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym:

[Redacted content]

[Redacted content]

3.2. Problem zdrowotny

Brak jest w obowiązującej w Polsce Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (Rewizja dziesiąta) podkodów D47.4!

ICD10: D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna

Mielofibroza (z metaplastją szpikową)

Choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona

Mieloskleroza (megakariocytowa) z metaplastją szpikową

ICD10: D47.7 Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych

ICD10: D47.9 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Samoistne włóknienie szpiku czyli pierwotna mielofibroza (*Primary Myelofibrosis*, ang. PMF), obok samoistnej nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej, należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziony związanym z hematopoezą pozaszpikową oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy, co prowadzi do uczucia ucisku w jamie brzusznej i zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Włóknienie szpiku może także wystąpić w przebiegu nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF. Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku, które może towarzyszyć innym schorzeniom, np. innym nowotworowym układu krwiotwórczego, przerzutom guzów litych do szpiku, kolagenozom, zakażeniom, nadczynności przytarczyc, niedoborowi witaminy D lub w następstwie stosowania agonistów trombopoetyny [Wróbel 2012].

Epidemiologia

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1-1,0/100 000/rok. W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4-2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,68-2,6/100 000/rok [Moulard 2014].

Choroba występuje w każdym wieku, częściej u osób po 50 r.ż., szczyt zachorowań przypada w 6. i 7. dekadzie [Szczeklik 2015]. Średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania mielofibrozy wynosi 67 lat [Komrokji 2012]. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia [PTOK 2013].

Etiologia i patogeneza

Rozrostowi klonu nowotworowych macierzystych komórek hematopoetycznych towarzyszy wzmożona synteza cytokin prozapalnych (odpowiadających za objawy ogólne i wyniszczenie), które (głównie interleukina 8) zwiększają liczbę nieprawidłowych megakariocytów. Wytwarzane przez te komórki oraz przez monocyty czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β , ang. *Transforming Growth Factor* β), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, ang. *Platelet-Derived Growth Factor*), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, ang. *Fibroblast Growth Factor*), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) stymulują proliferację nieklonalnych fibroblastów i angiogenezę. Wytwarzają one włókna retikuliny i kolagenowe, które odkładają się w podścielisku szpiku. Dochodzi do wyparcia prawidłowego tkania szpikowego, z jednoczesnym powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Podłoże molekularne PMF jest niejasne. [Szczeklik 2015]

U 40–50% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej *JAK2 V617F* (ekson 14.). Około 5–10% chorych charakteryzuje się mutacją genu *MPL W515L/K* w receptorze dla trombopoetyny (TPO). Obydwie mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK-STAT. U części pacjentów z PMF stwierdza się mutacje genów odpowiedzialnych za zaburzenia epigenetycznych mechanizmów transkrypcji, takich jak TET2, ASXL1, EZH2. [PTOK 2013]

Obraz kliniczny

U większości pacjentów z pierwotną mielofibrozą objawy obejmują: anemię, znaczną splenomegalię, wczesną sytość oraz objawy hiperkataboliczne włączając w to poważne zmęczenie, gorączkę niskiego stopnia, poty nocne, utratę wagi. W trakcie przebiegu choroby, większość pacjentów doświadcza rozległej hepatosplenomegalii razem z postępującą anemią wymagającą częstych przetoczeń krwi. Nadciśnienie wrotne może towarzyszyć znaczącej splenomegalii i może uczestniczyć w krwawieniach żyłaków lub wodobrzuszu [Wróbel 2012].

Klasyfikacja i diagnostyka

Objawami sugerującymi rozpoznanie PMF może być niedokrwistość, zmiany w obrazie krwi obwodowej (pojawienie się form niedojrzałych układu granulocytarnego i czerwonych krwinek) oraz cechy hematopoezy pozaszpikowej (najczęściej splenomegalia). Rozpoznanie PMF opiera się na kryteriach WHO z 2008 r., na które składają się:

I. Kryteria większe („major criteria”):

1. W obrazie histologicznym proliferacja 1. atypowych megakariocytów z towarzyszącym włóknieniem – proliferacją włókien kolagenowych i/lub retikuliny lub w przypadku braku włóknienia retikuliny (prefibrotyczna PMF) proliferacja atypowych megakariocytów ze wzmożoną komórkowością szpiku z proliferacją linii granulocytarnej i często obniżoną proliferacją linii erytroblastycznej.
2. Brak kryteriów WHO dla przewlekłej białaczki szpikowej, czerwienicy prawdziwej, zespołu mielodysplastycznego i innych rozrostów mieloidalnych.
3. Obecność mutacji *JAK2 V617F* lub innych markerów klonalności lub wykluczenie odczynowego włóknienia szpiku.

II. Kryteria mniejsze („minor criteria”):

1. Leukoerytroblastyczny obraz krwi.
2. Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
3. Niedokrwistość.
4. Splenomegalia stwierdzana palpacyjnie.

Potwierdzenie rozpoznania wymaga spełnienia wszystkich trzech kryteriów większych i dwóch mniejszych.

Obecność niekorzystnego kariotypu lub obniżenie płytek krwi <100 G/l należą do czynników wskazujących na ryzyko transformacji w ostrą białaczkę [Wróbel 2012].

Tabela 6. Kryteria diagnostyczne rozpoznania mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PPV-MF) i nadpłytkowości samoistnej (PET-MF) wg Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) [Barosi 2008, ESMO 2015]

Kryteria	PPV-MF	PET-MF
Wymagane	1. Udokumentowana wcześniejsza diagnoza PV lub ET wg kryteriów WHO 2008, 2. Zwłóknienie szpiku kostnego stopnia 2-3 wg skali 3-stopniowej* lub stopnia 3-4 wg skali 4-stopniowej.**	
Dodatkowe (wymagane spełnienie ≥2)	1. Niedokrwistość lub brak wymogu upuszczania krwi albo leczenia cytoredukcyjnego, 2. Leukoerytroblastoza, 3. Zwiększenie śledziony o ≥5 cm lub nowo wyczuwalne powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, 4. Występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> • utrata masy ciała >10%, • poty nocne, • gorączka o nieznanym przyczynie. 	1. Niedokrwistość oraz spadek stężenia hemoglobiny ≥2 mg/ml względem stężenia wyjściowego, 2. Leukoerytroblastoza, 3. Zwiększenie rozmiaru śledziony o ≥5 cm lub nowo wyczuwalne powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, 4. Podwyższenie aktywności LDH powyżej poziomu referencyjnego, 5. Występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> • utrata masy ciała >1% w ciągu 6 miesięcy, • poty nocne, • gorączka o nieznanym przyczynie.

* Kryteria europejskie Thiele 2005 ** Kryteria standardowe Manoharan 1979

Różnicowanie

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. Przyczyny wtórnego włóknienia szpiku wymieniono w tabeli poniżej. W przebiegu czerwienicy prawdziwej (PV, polycythemia vera) i nadpłytkowości samoistnej (ET, essential thrombocythemia) u kilku procent chorych dochodzi do transformacji

w mielofibrozę (MF, myelofibrosis). Rokowanie i postępowanie w tych postaciach MF nie różni się od PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej. Istotne, przede wszystkim ze względów rokowniczych, jest odróżnienie ET od wczesnej, prefibrotycznej fazy PMF, ponieważ u pacjentów z PMF częściej obserwuje się transformację do AML. Na rozpoznanie PMF mogą wskazywać: współistnienie niedokrwistości, splenomegalia, wzrost aktywności LDH, zwiększony odsetek blastów i leukoerytroblastyczny obraz krwi obwodowej. Ostateczne rozpoznanie opiera się na badaniu histopatologicznym. [PTOK 2013]

Tabela 7. Przyczyny wtórnej mielofibrozy [PTOK 2013]

Choroby nowotworowe	Nienowotworowe przyczyny włóknienia
— czerwienica prawdziwa	— infekcje (gruźlica, kiła)
— nadpłytkowość samoistna	— choroba Pageta
— przewlekła białaczka szpikowa	— kolagenozy
— ostra białaczka megakariocytowa	— nadczynność przytarczyc
— przewlekła białaczka mielomonocytoza	— niedobór witaminy D
— zespoły mielodysplastyczne	— stosowanie agonistów trombopoetyny
— chłoniaki	
— białaczka włochatokomórkowa	
— przerzuty guzów litych do szpiku	

Wskaźniki prognostyczne

Zaproponowany w 2009 r. wskaźnik prognostyczny **IPSS** (International Prognostic Scoring System) bierze pod uwagę pięć czynników ryzyka przy rozpoznaniu: wiek >65 lat, poziom hemoglobiny 25 G/l, obecność we krwi obwodowej >1% blastów oraz obecność objawów systemowych. W zależności od ilości czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup: niskiego ryzyka (0 czynników) z medianą przeżycia 11,3 roku, pośredniego 1 (1 czynnik) – 7,9 roku, pośredniego 2 (2 czynniki) – 4 lata oraz wysokiego ryzyka (≥3 czynniki) – 2,3 roku. Modyfikacją tego wskaźnika jest **Dynamic IPSS (DIPSS)**, który używa tych samych parametrów, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale w trakcie przebiegu choroby. Zwrócono w nim także uwagę na większe niekorzystne znaczenie prognostyczne niedokrwistości. Najnowszą modyfikacją jest **DIPSS plus**, który oprócz ww. obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje, liczbę płytek krwi <100 G/l oraz niekorzystny kariotyp.

Według tego modelu mediana przeżycia chorych niskiego ryzyka (bez niekorzystnych czynników prognostycznych) wynosi ok. 15,4 roku, w grupie pośredniego ryzyka 1 (1 czynnik niekorzystny) ok. 6,5 roku, w grupie pośredniego ryzyka 2 (2 lub 3 czynniki ryzyka) ok. 2,9 roku, natomiast w grupie wysokiego ryzyka (4 lub więcej czynników niekorzystnych) jedynie 1,3 roku. [Wróbel 2012]

Tabela 8. Systemy prognostyczne u chorych na pierwotne włóknienie szpiku [Helbig 2012]

IPSS — mediana przeżycia	Parametr	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Niskie ryzyko (0 pkt.)	Stężenie Hb < 10 g/dl	x	x	x
— mediana OS = 135 mies.	Liczba WBC > 25 G/l	x	x	x
	Odsetek blastów we krwi ≥ 1%	x	x	x
Pośrednie niskie (1 pkt)	Objawy ogólne	x	x	x
— mediana OS = 95 mies.	Wiek > 65 lat	x	x	x
	Niekorzystny kariotyp			x
	Liczba PLT < 100 G/l			x
Pośrednie wysokie (2 pkt.)	Zależność od transfuzji KKCz			x
— mediana OS = 48 mies.				
Wysokie (≥ 3 pkt.)				
— mediana OS = 27 mies.				

IPSS (International Prognostic Scoring System) — Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy; DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) — Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy (model dynamiczny); OS (overall survival) — całkowite przeżycie, Hb — hemoglobina; WBC (white blood cells) — krwinki białe; PLT (platelets) — płytki krwi; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych

Leczenie i cele leczenia

Leki stosowane w terapii PMF mają działanie objawowe i nie wpływają na przeżycie chorych. Decyzję o podjęciu i rodzaju terapii powinno się podjąć w oparciu o kryteria prognostyczne DIPSS. Jak dotychczas, jedyną możliwością skutecznego leczenia PMF jest allotransplantacja szpiku kostnego. Jednak z uwagi na znaczną

toksyczność ta forma leczenia powinna być zarezerwowana dla wybranej grupy chorych młodszych o pośrednim 2 lub wysokim ryzyku wg DIPSS.

Chorzy niskiego i pośredniego 1 ryzyka

Z uwagi na relatywnie dobre rokowanie (mediana przeżycia 15,4 oraz 6,5 roku, wg DIPSS plus) pacjenci należący do tych grup nie powinni być kwalifikowani do przeszczepienia szpiku, gdyż ryzyko związane z wykonaniem allotransplantacji szpiku w tej populacji jest zbyt wysokie w stosunku do spodziewanych korzyści. U chorych niskiego ryzyka nie powinno się podejmować farmakoterapii. Natomiast u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego 1 leczenie powinno być ukierunkowane na łagodzenie objawów klinicznych. W leczeniu niedokrwistości nie zaleca się podawania rekombinowanej erytropoetyny (rhEPO, ang. *Human Recombinant Erythropoietin*) u chorych ze splenomegalią, gdyż cytokina ta, stymulując pozaszpikową hematopoezę, może prowadzić do dalszego powiększenia śledziony. Ponadto rhEPO jest zwykle nieskuteczna u pacjentów transfuzjozależnych oraz z wysokim poziomem endogennej erytropoetyny. W przypadkach niedokrwistości można natomiast zastosować androgeny, danazol 600 mg/d, prednizon 0,5 mg/kg/d, talidomid 50 mg/d lub lenalidomid 10 mg/d. Leki te stosowane w monoterapii mają podobną skuteczność z odsetkiem odpowiedzi ok. 20% trwającym 1–2 lata. Talidomid i lenalidomid mogą być kojarzone z kortykosteroidami.

W objawowej splenomegalii leczeniem pierwszego rzutu jest hydroksykarbamid, alternatywę mogą stanowić biodrybina, talidomid i lenalidomid. Hydroksykarbamid ma natomiast ograniczoną skuteczność w leczeniu niedokrwistości i zwalczaniu objawów systemowych [Harrison 2012]. Anagrelid pozostaje dobrą opcją w przypadkach z trudną do opanowania nadpłytkowością (np. oporność na hydroksykarbamid, nadpłytkowość po splenektomii). Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzyściach związanych ze stosowaniem interferonu alfa (standardowego lub pegylowanego), który w grupie 17 pacjentów we wczesnej fazie PMF w 80% spowodował poprawę kliniczną lub stabilizację choroby. [Wróbel 2012]

Chorzy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka

We wszystkich przypadkach przy braku przeciwwskazań pacjenci ci powinni być kierowani do **allograftacji szpiku**. Jest to bowiem jedyna opcja terapeutyczna dająca szansę wyleczenia. Należy jednak mieć na uwadze ryzyko związane z tą procedurą. W badaniu brytyjskim trzyletnie całkowite przeżycie po allotransplantacji ze standardowym kondycjonowaniem wynosiło 44%, a ze zredukowaną intensywnością 31%. Śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosiła odpowiednio 41% i 32%, a przewlekła choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi 30% i 35%. Wyniki innych badań dotyczących transplantacji szpiku w PMF są zbliżone do cytowanych powyżej. Nie wskazują one, aby kondycjonowanie o zredukowanej intensywności poprawiało wyniki w tej populacji chorych.

Chorzy niekwalifikujący się do allotransplantacji powinni otrzymywać leczenie paliatywne, podobnie jak w innych grupach ryzyka, ukierunkowane na złagodzenie niedokrwistości, dolegliwości związanych ze splenomegalią lub z innymi lokalizacjami pozaszpikowej hematopoezy oraz objawów ogólnych.

Usunięcie śledziony stanowi opcję terapeutyczną u chorych z objawową splenomegalią oporną na leczenie hydroksykarbamidem. Wskazaniem do splenektomii są ból i uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, transfuzjozależność, ciężka małopłytkowość, nadciśnienie wrotne, kacheksja. U ponad połowy chorych po zabiegu dochodzi do uniezależnienia się od przetoczeń, a u większości do ustąpienia innych dolegliwości. Przeciętnie poprawa po splenektomii trwa ok. 12 miesięcy. Śmiertelność okołoperacyjna sięga 10%. U 25% chorych dochodzi do powikłań najczęściej zakrzepowych lub krwotocznych oraz zakażeń. **Radioterapia** śledziony może stanowić alternatywę u chorych z przeciwwskazaniami do splenektomii. Ponadto naświetlania znajdują zastosowanie w przypadkach innych lokalizacji pozaszpikowej hematopoezy, w nadciśnieniu płucnym związanym z PMF lub w zwalczaniu bólów kończyn. [Wróbel 2012]

Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba przebiega początkowo bez objawów, następnie pojawiają się objawy kliniczne związane z metaplastją szpikową w śledzionie i wątrobie oraz narastającą niedokrwistością i małopłytkowością. W końcowym etapie dominują objawy niedokrwistości i niewydolności wątroby oraz jej następstwa. Mediana czasu przeżycia wynosi ~5 lat (od ~15 lat w grupie małego ryzyka do 1,3 roku w grupie dużego ryzyka). [Szczeklik 2015]

PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ciągu 10 lat). O ile mediana przeżycia w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przekracza 20 lat, o tyle w PMF jest o połowę krótsza i wynosi około 10 lat. Chorobie często towarzyszy postępująca niedokrwistość wymagająca regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Ograniczona skuteczność przetoczeń w PMF jest spowodowana hipersplenizmem, który niekiedy może prowadzić także do granulocytopenii z małopłytkowością. Hepatosplenomegalia powoduje ból i dyskomfort w jamie brzusznej oraz ucisk na jelita. Powiększenie tych narządów wiąże się ze zwiększonym

ryzykiem zawałów śledziony oraz nadciśnieniem wrotnym. Znaczna hepatosplenomegalia prowadzi także do ograniczenia sprawności chorego oraz kacheksji. Pozaszpikowa hematopoeza może wystąpić w lokalizacji innej niż wątrobowo-śledzionowa, powodując np. ucisk na rdzeń kręgowy, wysięki do jam ciała, powiększenie węzłów chłonnych czy nacieki skórne. W przebiegu PMF może wystąpić także leukocytoza i nadpłytkowość wraz z zaburzeniami krwotocznozakrzepowymi. Chorobie tej towarzyszy wydzielanie ww. cytokin odpowiedzialnych za tzw. objawy ogólne: osłabienie, gorączka, chudnięcie, świąd skóry, nocne poty, bóle kostno-mięśniowe [Wróbel 2012].

Najwięcej chorych umiera z powodu postępującej niewydolności szpiku (np. zakażenia, krwotoki), transformacji białaczkowej i konsekwencji nadciśnienia wrotnego. [Szczeklik 2015]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Z powodu braku kodu D47.4 nie da się wyodrębnić pacjentów z populacji docelowej na podstawie danych NFZ.

Tabela 9. Liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie (główne lub współistniejące) wg ICD – 10: D47 (inny nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych) wraz z rozszerzeniami

Rozpoznanie wg. ICD - 10 (główne lub współistniejące)	Liczba pacjentów wg identyfikatora			
	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.
D47	5 970	6 487	6 009	6 675
D47.0	177	199	287	211
D47.1	3 948	4 165	5 207	5 489
D47.2	1 107	1 408	1 749	2 150
D47.3	299	295	307	312
D47.7	785	908	1 112	1 172
D47.9	2 807	3 240	4 024	4 675

Dane ekspertów

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej w Polsce według ekspertów klinicznych

Wskazanie	[REDAKTOWANE]			[REDAKTOWANE]		
	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków	Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków	Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Mielofibroza pierwotna	„Sądzę, że około 1000”	„Okolo 180-190”	„Myślę, że około 500-600 osób, część jest przeszczepiana”	-	-	50
Mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej	„Okolo 100”	„?”	Okolo 100	-	-	5
Mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej	„Jw.”	„?”	Jw.	-	-	5

*Zdaniem eksperta: „Dla żadnej z tych chorób nie ma w Polsce statystyki. Oszacowanie własne jest oparte na założeniu, że nasza klinika obsługuje około 5% populacji kraju. W przeszłości zwracałem się zarówno do Krajowego Rejestru Nowotworów o objęcie tych chorób rejestrem (przez długi czas bezskutecznie, obecnie [REDAKTOWANE] podjęta pewne kroki), jak i do Narodowego Funduszu Zdrowia (też nie otrzymałem żadnych danych). Poza tym nie ma żadnych danych dotyczących mielofibrozy wtórnej. Ale również jeśli chodzi o mielofibrozę pierwotną to jej przebieg jest bardzo zróżnicowany u różnych chorych i u niektórych trzeba wielu lat, aby osiągnąć stopień zaawansowania kwalifikujący się do programu, a u innych następuje to szybko. W związku z tym ani zachorowalność (nieznana) ani chorobowość (nieznana) nie określają dokładnej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia. Nie są to jednak choroby częste i zachorowalność nie przekracza 0,5/100.000.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 7-8 lipca 2016 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących standardów postępowania w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF):

- bazy informacji naukowej:
 - Guidelines International Network (GIN),
 - National Guideline Clearinghouse (NGC),
 - Trip DataBase,
- strony internetowe instytucji zajmujących się opracowaniem wytycznych praktyki klinicznej w oparciu o zasady EBM i HTA:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
 - Prescrire International,
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG),
 - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
 - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami onkologicznymi i hematologicznymi:
 - Polska Unia Onkologii (PUO),
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT),
 - European Society for Medical Oncology (ESMO),
 - The American Society of Hematology (ASH)
 - British Committee for Standards in Haematology (BCSH),
 - National Cancer Institute (NCI),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Na potrzeby wyszukiwania w ww. źródłach stosowano następujące słowa kluczowe: *myelofibrosis, myelosclerosis, polycythemia, thrombocythemia, osteomyelofibrosis, splenomegaly, ruxolitinib*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 publikacji 7 różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK (Polska) 2013</p> <p>Metodyka opracowania: brak informacji o metodyce przygotowania zaleceń, konsensus ekspertów bez wskazania siły rekomendacji i poziomu dowodów</p>	<p>Zgodnie z zaleceniami, strategia leczenia PMF, także MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, zależy od stopnia zaawansowania choroby.</p> <p>Jedyną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla ograniczonej grupy chorych – tj. o przewidywanym krótkim czasie przeżycia.</p> <p>W przypadku chorych z grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka wg DIPSS, u których nie ma objawów choroby, leczenie nie jest wskazane.</p> <p>W przypadku chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z objawową splenomegalią - lekiem pierwszego wyboru jest hydroksymocznik, można również rozważyć zastosowanie kladrybiny i talidomidu; • z niedokrwistością stosuje się danazol, steroidy oraz talidomid; • zależnych od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz); stosowanie erytropoetyny jest nieskuteczne, w zaleceniach zwraca się uwagę, że stymulując pozaszpikową hematopoezę, leczenie może powodować powiększenie śledziony; • z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego według DIPSS, ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia, zalecanym postępowaniem jest kwalifikacja do allo-HSCT; u chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT stosuje się leczenie objawowe według wcześniej opisanych zasad. <p>W zaleceniach PTOK 2013 pojawia się informacja o zarejestrowanym do leczenia PMF w grupie ryzyka pośredniego 2 i wysokiego oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji PV lub ET leku - inhibitorze kinazy JAK1 i JAK2 – ruksolitynibie, który - jak podano w zaleceniach - istotnie redukuje rozmiar śledziony i znosi objawy ogólne u około 40% chorych; oraz dla którego wykazano przedłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub najlepszą dostępną terapię. Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia KKCz, czy objawowym nadciśnieniem wrotnym.</p> <p>U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziony.</p> <p>https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy/zalecenia_asco</p>
<p><i>European Society for Medical Oncology (Europa) 2015</i></p> <p>Metodyka opracowania: konsensus ekspertów w oparciu o przegląd dowodów naukowych ze wskazaniem siły rekomendacji i poziomu dowodów</p>	<p>Przedmiotem wytycznych ESMO 2015 jest postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych (MPN) Philadelphia-ujemnych.</p> <p>U każdego pacjenta z noworozpoznanym MPN na wstępie należy określić ryzyka związane z chorobą (poziom I, B).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi w przypadku MF skala IPSS wykorzystywana jest w momencie rozpoznania. Dynamiczny IPSS (DIPSS) i jego zmodyfikowana wersja DIPSS-plus, uwzględniająca trombocytopenię, konieczność transfuzji/przetoczeń krwi, oraz odchylenia w badaniach cytogenetycznych są stosowane w trakcie przebiegu choroby.</p> <p>Ponieważ nie ma innej - poza allo-SCT - terapii, która może prowadzić do wyleczenia pierwotnej mielofibrozy oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, leczenie jest przede wszystkim paliatywne i dobierane w zależności od dominujących objawów, występowania niedokrwistości, czy powiększenia śledziony.</p> <p>Powołując się na zalecenia ELN, uzasadnione jest oferowanie allo-SCT chorym z MF, dla których przewidywana mediana przeżycia wynosi < 5 lat. Kryterium to obejmuje również pacjentów pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS (poziom III, A).</p> <p>Zgodnie z przedstawionym algorytmem postępowania w przypadku PMF, post-PV, post-ET:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku niekwalifikujących się do allo-SCT pacjentów pośredniego-2 i wysokiego ryzyka, z objawową splenomegalią i/lbo objawami ogólnoustrojowymi choroby, ruksolitynib zalecany jest jako I linia leczenia; - w przypadku pacjentów niskiego i pośredniego-1 ryzyka ruksolitynib stanowi opcję terapeutyczną dla konwencjonalnej terapii w przypadku występowania objawowej splenomegalii i/lbo objawów systemowych choroby – jeśli dozwolone w charakterystyce produktu leczniczego. W ramach terapii konwencjonalnej, w przypadku krajów, w których ruksolitynib nie jest dopuszczony do stosowania w populacji niskiego ryzyka, jako zalecany lek w objawowej splenomegalii wskazany jest hydroksykarbamid. W przypadku występowania anemii jako opcje terapeutyczne wskazano erytropoetynę, kortykosteroidy, danazol, leki immunomodulujące oraz splenektomię. <p>W przypadku występowania anemii, opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki stymulujące erytropoezę (poziom III, B); • androgeny: nandrolon, fluoksymesteron, metandrostenolon, oksymetolon (poziom IV, B); • danazol (poziom III, B); • leki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> - talidomid w niskich dawkach w skojarzeniu z prednizonem (poziom III, C); - lenalidomid w skojarzeniu z niskimi dawkami prednizonu (poziom III, C); - lenalidomid w monoterapii jest terapią z wyboru u pacjentów z MF i delecją 5q (poziom V, C); • splenektomię – w przypadku pacjentów z anemią zależną od transfuzji i oporną na farmakoterapię, po dokładnym rozważeniu korzyści ze względu na częstotliwość występowania komplikacji (poziom IV, B);

	<ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy w przypadku pacjentów z anemią oporną na powyższe leki, niekwalifikujących się do allo-SCT, czy splenektomii, (poziom V, C); <p>W przypadku występowania splenomegalii i hematopoezy pozaszpikowej, opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należący do inhibitorów JAK ruksolitynib (poziom I, A) - w znacznym stopniu zastąpił hydroksymocznik, stosowany wcześniej w ramach I linii terapii w przypadku objawowej splenomegalii; • hydroksymocznik (poziom IV, B) – wcześniej I linia terapii w przypadku objawowej splenomegalii, obecnie zalecany w przypadku objawowej splenomegalii, gdy stosowanie ruksolitynibu nie jest wskazane – pacjenci niższego ryzyka; • splenektomię - wskazana u pacjentów z dużą i bolesną splenomegalią, u których nie może zastosować inhibitorów JAK lub okazały się one nieskuteczne (poziom IV, D); • radioterapię śledziony - do rozważenia u pacjentów nietolerujących inhibitorów JAK oraz niekwalifikujących się do operacji (poziom IV, D); ze względu na przemijający efekt i ryzyko wystąpienia ciężkiej cytopenii, rutynowe stosowanie radioterapii nie jest zalecane; • radioterapię, która w niskich dawkach jest terapią z wyboru w objawowej pozaszpikowej hematopoezie w miejscach innych niż wątroba i śledziona. <p>W odniesieniu do stosowania inhibitorów JAK w zaleceniach zwrócono uwagę na następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - często obserwowaną przy stosowaniu leków z tej grupy trombocytopenię; - obserwowaną często pogarszającą się anemię – szczególnie na początku leczenia; - zwiększone ryzyko infekcji; - osiąganie zazwyczaj znacznej redukcji objętości śledziony oraz kontroli objawów, zależnych jednak od leku oraz dawki; - zasadność unikania nagłego przerywania leczenia inhibitorami JAK i wycofywania terapii ze stopniowym zmniejszaniem dawki leku. <p>W odniesieniu do dostępnych dla ruksolitynibu dowodów naukowych – 2 badania III fazy (COMFORT I, COMFORT II), autorzy zaleceń zwrócili uwagę, że w obu przypadkach osiągnięto główny punkt końcowy - redukcję o co najmniej 35% objętości śledziony odpowiednio w 24 i 48 tygodniu leczenia. Efekt leczenia w przypadku chorych z obecnością mutacji genu JAK2 V617F określono w zaleceniach jako niewielki. Przedłużona obserwacja badań III fazy sugerowała korzyści z leczenia ruksolitynibem w odniesieniu do przeżycia. Mało jest jednak dowodów na działanie modyfikujące przebieg choroby przy leczeniu ruksolitynibem. Zaznaczono, że inne inhibitory JAK są obecnie przedmiotem badań klinicznych, choć kilka z badań zostało przerwanych ze względu na pojawiającą się toksyczność neurologiczną. Ponieważ dokładny mechanizm tej toksyczności jest niejasny, uzasadniona zdaniem autorów zaleceń jest szczegółowa obserwacja pacjentów leczonych tą grupą leków.</p> <p>https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v85.full.pdf+html</p>
<p><i>British Committee for Standards in Haematology</i> (Wielka Brytania) BCSH 2012, BCSH 2014</p> <p>Metodyka opracowania: konsensus ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny opublikowanych w języku angielskim dowodów naukowych, ze wskazaniem poziomu rekomendacji i poziomu oraz jakości dowodów</p>	<p>Decyzje terapeutyczne u chorych na PMF, w szczególności dotyczące zastosowania allo-SCT, powinny być oparte na prognozie pacjenta określonej za pomocą wskaźnika DIPPS Plus, który zwalidowany jest w sposób uwzględniający dowolny czas w trakcie przebiegu choroby i jest bardziej czuły w odniesieniu do mediany prognozowanego czasu przeżycia w porównaniu do wskaźnika IPSS.</p> <p>Podczas gdy IPSS, DIPSS czy DIPSS Plus nie zostały zwalidowane dla post-PV MF, post-ET MF, sugerowane jest wykorzystanie wspomnianych systemów również w przypadku przebiegu tych chorób. (poziom dowodu 2, B)</p> <p>Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego powinien być rozważony u kwalifikujących się do przeszczepu pacjentów, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze (z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS, w szczególności w przypadku zależności od przetoczeń i/ albo niepożądanych zaburzeń cytogenetycznych) i stan zdrowia pozwalający na poddanie się procedurze przeszczepu. Przy czym w przypadku chorych poniżej 45 roku życia, należy rozważyć przeszczep mieloablacyjny, zaś w przypadku pacjentów ze wskaźnikiem HCT-CI ≥ 3 albo pacjentów w wieku powyżej 45 roku życia - przeszczep o zredukowanym kondycjonowaniu (w obu przypadkach poziomy dowodu 2, C).</p> <p>Terapia lekowa jest leczeniem z wyboru u większości pacjentów z mielofibrozą i objawową splenomegalią. Do czasu aktualizacji zaleceń w 2014 r. wśród leków rekomendowanych przez BCSH w ramach I linii terapii splenomegalii w przebiegu MF wskazywane były odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksykarbamid - w przypadku nieobecności cytopenii, • talidomid w skojarzeniu z prednizonem - w przypadku obecności cytopenii oraz • do rozważenia lenalidomid - w przypadku anemii w liczbie płytek krwi $>100 \times 10^9/l$. <p>Wobec pojawiających się dowodów naukowych dla inhibitorów JAK oraz toczącego się procesu dopuszczania tych leków do stosowania na terenie USA w ramach I linii leczenia, przy braku dopuszczenia do obrotu na terytorium UE, w zaleceniach z 2012 r. BCSH w przypadku pacjentów ze splenomegalią w przebiegu MF nieskutecznie leczonych hydroksykarbamidem i niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego, jak również w przypadku pacjentów z ciężkimi objawami ogólnymi w przebiegu MF, zalecał rozważenie zastosowania terapii inhibitorami JAK w warunkach badań klinicznych albo w ramach indywidualnych dostępow do leczenia. (poziomy dowodu 1, A)</p> <p>Zgodnie z zaleceniami BCSH 2012, z chwilą dopuszczenia inhibitorów JAK do obrotu, leki te powinny być uznane za leki pierwszego wyboru w przypadku pacjentów z dokuczliwą splenomegalią oraz objawami związanymi z chorobą. (poziomy dowodu 1, A).</p> <p>Wobec pojawiających się nowych dowodów naukowych oraz dopuszczenia ruksolitynibu do stosowania na terenie UE w leczeniu przewlekłej idiopatycznej mielofibrozy oraz leczenia wtórnego włóknienia szpiku poprzedzonego czerwienicą (nadkrwistością) prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną, w ramach aktualizacji zaleceń w 2014 roku, BCSH zarekomendowało zastosowanie ruksolitynibu, jako I linię terapii MF - niezależnie od występowania mutacji JAK2 V617F - w przypadku występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objawowej splenomegalii (poziomy dowodu 1,A), - związanych z MF objawów ogólnoustrojowych wpływających na jakość życia (poziomy dowodu 1,

	<p>B),</p> <p>– hepatomegalii oraz nadciśnienia wrotnego wynikających z MF (poziom dowodu 2, B).</p> <p>Podczas gdy sugerowane jest, że terapia ruksolitynibem przynosi korzyści w zakresie przeżycia, terapia tym lekiem pacjentów bezobjawowych i/albo pacjentów niedoświadczających uciążliwej splenomegalii nie jest zalecana.</p> <p>W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu, BCSH zwraca uwagę, że w przypadku terapii tym lekiem można spodziewać się wystąpienia anemii oraz trombocytopenii. Szczyt anemii występuje zazwyczaj w 12-16 tygodniu, po czym następuje poprawa. W przypadku pacjentów z występującą wcześniej anemią czy trombocytopenią (przy czym należy zaznaczyć, że pacjenci z liczbą płytek krwi poniżej $50 \times 10^9/l$ są wykluczeni ze stosowania tego leku) zalecana jest niższa dawka startowa np. 5 mg 2 razy dziennie (poziom dowodu 1, B). Anemia może zostać złagodzona poprzez obniżenie dawki ruksolitynibu albo przez równoległe stosowanie czynników stymulujących erytropoezę i/albo kortykosteroidów anabolicznych, jak np. danazol (poziom dowodu 2, B). Mając na uwadze doniesienia o reaktywacji utajonych i atypowych infekcji, takich jak zapalenie wątroby typu B czy gruźlica, lekarz wypisujący terapię ruksolitynibem powinien aktywnie monitorować stan pacjenta w tym zakresie i stosować odpowiednie środki profilaktyczne. Stosowanie żywych szczepionek u tych pacjentów powinno być rozważane bardzo ostrożnie (poziom dowodu 1, B).</p> <p>W zakresie monitorowania leczenia, w zaleceniach BCSH 2014 zwraca się uwagę na następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na potrzeby obiektywnego monitorowania objawów, pomocnym narzędziem może być MPN-SAF (poziom dowodu 1, A), • w ostatnim czasie zaproponowano zmianę kryteriów odpowiedzi stosowanych przy ocenie dla nowych leków w badaniach klinicznych, jednak nie są one przeznaczone czy też zalecane do stosowania w praktyce klinicznej, • decyzja o zaprzestaniu leczenia ruksolitynibem do maksymalnej będzie od kombinacji różnych czynników, w tym korzyści w odniesieniu do celu terapii (zazwyczaj śledzony i/albo objawów) oraz wystąpienia lub braku toksycznych objawów. Stopień docelowej redukcji objętości śledzony czy objawów nie został jeszcze określony i będzie indywidualny dla każdego z pacjentów. Zaleca się by w przypadku niewystarczającej odpowiedzi dawka leku była modyfikowana do maksymalnej tolerowanej dawki, a terapia powinna być kontynuowana przez 24 tygodnie. W zaleceniach BCSH zaproponowało schemat na potrzeby decyzji o kontynuacji a bo zaprzestaniu terapii tym lekiem (poziom dowodu 1, B), • w odniesieniu do zaprzestania terapii, ze względu na niekiedy nagły nawrót objawów choroby oraz splenomegalii przy odstawieniu leku, zalecane jest stopniowe obniżanie dawki przez 7-10 dni oraz unikanie nagłego przerywania terapii. Przy odstawieniu leczenia ruksolitynibem stosowane było także podawanie kortykosteroidów systemowych (sugerowana dawka 20-30 mg prednizolonu) (poziom dowodu 1, A). <p>Rutynowe wykonywanie splenektomii uznane jest za niewłaściwe. Procedura ta powinna być ograniczona do dokładnie wybranej grupy pacjentów, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oporna na farmakoterapię objawowa splenomegalia; • oporna na farmakoterapię anemia; • objawowe nadciśnienie wrotne (np. puchlina brzuszna, krwawienie z żyłaków); • ciężkie objawy kataboliczne jak np. wyniszczenie (poziom dowodu 2, C). <p>Radioterapia zalecana jest u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z objawową splenomegalią i odpowiednią liczbą płytek krwi ($>50 \times 10^9/l$), u których nie jest zalecana interwencja chirurgiczna, • u których występuje hematopoeza w najważniejszych narządach lub • u których występuje silny ból kości (poziom dowodu 2, C). <p>W odniesieniu do anemii w przebiegu MF zlecane jest rozważenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mimo braku dowodów na skuteczność transfuzji krwi w PMF oraz braku badań RCT dotyczących skuteczności tej interwencji w PMF, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych stanowią standardowe postępowanie w przypadku występowania anemii u objawowych pacjentów z PMF; • próby leczenia z zastosowaniem rekombinowanej erytropoetyny (rhEPO) - w przypadku anemii u pacjentów z PMF z nieprawidłowo niskim poziomem EPO ($<125 u/l$); przy czym uzyskanie odpowiedzi jest bardziej prawdopodobne przy umiarkowanej anemii (poziom dowodu 2, B); • danazolu jako opcji terapeutycznej, mającej na celu poprawę stężenia hemoglobiny u pacjentów z MF i anemią zależną od przetoczeń krwi (poziom dowodu 2, B). <p>W odniesieniu do objawów ogólnych w przebiegu MF, wobec braku dowodów na skuteczność leczenia konwencjonalną terapią w zakresie zmniejszenia objawów ogólnych w przebiegu MF, terapią I linii jest ruksolitynib niezależnie od statusu mutacji JAK2 V617F.</p> <p>W odniesieniu do mieloproliferacji w przebiegu MF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekiem pierwszego wyboru w kontroli objawów MF wynikających z nadmiernej proliferacji jest hydroksykarbamid (poziom dowodu 2, B), • anagrelid powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z pełnoobjawową mielofibrozą (poziom dowodu 2, B), • zastosowanie INF-α u pacjentów z PMF powinno zostać ograniczone do przypadków we wczesnym etapie choroby, gdy dominują procesy proliferacyjne (poziom dowodu 2, B), • u pacjentów po splenektomii zaleca się terapię cytoredukcyjną (hydroksykarbamid); kładrybina może być rozważona u wybranych chorych (poziom dowodu 2, C). <p>W przypadku blastycznej postaci choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest leczenie paliatywne lub przedłużające życie (np. azacytydyna) u pacjentów, u których nie można przeprowadzić allogenicznego przeszczepu szp ku kostnego (poziom dowodu 2, C), • u niektórych pacjentów zalecana jest chemioterapia indukcyjna mająca na celu powrót do przewlekłej fazy choroby i przeszczep allogenicznych komórek macierzystych.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><i>National Cancer Institute (USA) 2015</i></p> <p>Metodyka opracowania: brak danych</p>	<p>Bezobjawowi pacjenci niskiego ryzyka powinni być poddani czujnej obserwacji. Głęboka niedokrwistość, która rozwija się w przebiegu PMF zwykle wymaga przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Liczba czerwonych krwinek u niektórych pacjentów jest znacznie obniżona; niekiedy można ją leczyć kortykosteroidami. Anemia związana z PMF może odpowiadać na leczenie następującymi lekami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynnikami stymulującymi erytropoezę: erytropoetyna, darbepoetyna, • prednizonem, • danazolem, • lekami immunomodulującymi: talidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem, lenalidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem - w przypadku pacjentów z delecją 5q; pomalidomid; w przypadku pacjentów stosujących ww. leki immunomodulujące wymagane są działania mające na celu zapobieganie wystąpieniu u nich zakrzepicy oraz dokładne monitorowanie toksyczności hematologicznej. <p>Na podstawie wyników 2 badań RCT (COMFORT-I – badanie z podwójnie ślełą próbą vs placebo i COMFORT II – badanie otwarte vs BAT) stwierdzono, że ruksolitynib ogranicza splenomegalię (poziom dowodu 1iDiv oraz 1iiDiv), i wyniszczające objawy takie jak utrata masy ciała, zmęczenie, poty nocne u pacjentów z <i>JAK2</i>-pozytywną i <i>JAK2</i>-negatywną mielofibrozą pierwotną jak i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej jak i nadpłytkowości samoistnej. W obu badaniach ruksolityn b wpływał ponadto na poprawę miar jakości życia, przy niskiej toksyczności, jednak bez wpływu na przeżycie ogólne we wstępnym raporcie. Po dodatkowym okresie obserwacji w obu badaniach (1 rok w COMFORT-I oraz 2 lata w COMFORT-II) wykazano korzystny wpływ leku na przeżycie w porównaniu do pacjentów w grupach kontrolnych [poziom dowodu 1iiA]. Korzyści zdrowotne obserwowane były w szerokim zakresie różnych podgrup. Przerwanie terapii ruksolitynibem skutkuje nagłym pogorszeniem się splenomegalii i nawrotem objawów ogólnoustrojowych. Ruksolitynib nie odwraca zwłóknienia szpiku ani nie indukuje remisji histologicznej czy cytologicznej. Bardziej selektywne inhibitory <i>JAK</i> są w trakcie badań klinicznych.</p> <p>W leczeniu bolesnego powiększenia śledziony tymczasowo stosowane mogą być ruksolitynib, hydroksykarbamid, talidomid, lenalidomid, kładrybina lub radioterapia, a w wyjątkowych przypadkach konieczna może być splenektomia. Po przeprowadzeniu splenektomii, wielu klinicystów stosuje leczenie przeciwkrzepliwe przez 4-6 tygodni i hydroksykarbamid.</p> <p>Hydroksykarbamid jest przydatny w przypadku splenomegalii, ale może przyczynić się do rozwoju białaczki. U pacjentów z trombocytozą i hepatomegalią po splenektomii, alternatywą dla hydroksymocznika może być kładrybina. Interferon alfa powoduje odpowiedź hematologiczną, w tym redukcję wielkości śledziony, jednak wielu chorych źle toleruje ten lek. Korzystną odpowiedź na leczenie obserwowano również podczas stosowania talidomidu i lenalidomidu (poziom dowodu 3iii Div).</p> <p>Bardziej agresywną metodą leczenia jest allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (allo-SCT) krwi obwodowej lub szpiku kostnego. Allo-SCT stanowi jedyną opcję terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie. Ze względu na ryzyko powikłań i śmiertelność jest on ograniczony do pacjentów młodych i z wysokim ryzykiem zgonu.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w leczeniu pierwotnej mielofibrozy są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ruksolitynib, 2. inne inhibitory <i>JAK2</i> w ramach badań klinicznych, 3. hydroksymocznik, 4. allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych z krwi obwodowej, 5. talidomid, 6. lenalidomid, 7. pomalidomid, 8. splenektomia, 9. radioterapia śledziony lub miejsc objawowej pozaszpikowej hematopoezy, 10. kładrybina, 11. interferon-alfa. <p>http://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp/chronic-treatment-pdq#link/76_toc</p>
<p><i>Nordic MPN Study Group, 2013</i></p> <p>Metodyka opracowania: Opracowanie eksperckie w oparciu o aktualne dowody naukowe</p>	<p>Przedmiotem wytycznych Nordic MPN Study Group 2013 jest postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych.</p> <p>Jak podkreślono na wstępie wytycznych, zalecenia i rekomendacje ujęte w aktualizacji z 2013 r. w znacznej części są takie same jak zalecenia European Leukemia Net z 2011 r. Ogólnie podkreśla się, że mało jest dostępnych badań RCT w nowotworach mieloproliferacyjnych wspierających podejmowanie decyzji terapeutycznych dla poszczególnych pacjentów. W przypadku terapii MF tylko skuteczność ruksolitynibu oceniona była w co najmniej jednym badaniu RCT.</p> <p>Pacjenci z post-PV MF czy post-ET MF powinni być leczeni zgodnie z poniższymi zaleceniami dla PMF.</p> <p>Jedyną terapią umożliwiającą wyleczenie MF jest przeszczep allogeniczny szpiku kostnego, którego przeprowadzenie powinno zostać rozważone u wszystkich pacjentów podczas diagnozy. Przeszczep mieloablacyjny albo o zredukowanym kondycjonowaniu zalecany jest w przypadku pacjentów z PMF poniżej 40 roku życia, należących do grupy z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem. Przeszczep o zredukowanym kondycjonowaniu powinien zostać rozważony w przypadku pacjentów z PMF w wieku 40-60 (65) lat, zakwalifikowanych do grupy z pośrednim- 2 lub wysokim ryzykiem (stopień rekomendacji B, poziom dowodu III).</p> <p><u>W przypadku objawowej splenomegalii i objawów ogólnoustrojowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroksykarbamid zalecany jest jako lek pierwszego wyboru w terapii cytoredukcyjnej w przypadku starszych pacjentów z PMF niekwalifikujących się do transplantacji szpiku. (stopień rekomendacji B, poziom dowodu III) • Interferon alfa zalecany jest w ramach I linii terapii u pacjentów poniżej 60 roku życia niekwalifikujących się do transplantacji szpiku. Pacjenci powinni być w hiperproliferacyjnej fazie choroby a zwłóknienie nie powinno być rozległe. (stopień rekomendacji B, poziom dowodu III) • Ruksolitynib powinien być rozważony w przypadku pacjentów z grupy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka, z objawową splenomegalią lub ogólnoustrojowymi objawami <u>niepodlegającym kontroli przy konwencjonalnej farmakoterapii hydroksykarbamidem czy interferonem.</u> (stopień rekomendacji A, poziom dowodu 1b)

	<p>Spośród kilku badanych inhibitorów JAK, ruksolitynib jest dotychczas jedynym dopuszczonym do obrotu w USA i UE. Wykazano skuteczność leku w redukcji objętości śledziony u pacjentów należących do grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka. Większość pacjentów doświadcza bardzo szybkiej odpowiedzi w ogólnoustrojowych objawach w kilka dni od rozpoczęcia terapii, a redukcja objętości śledziony obserwowana jest zazwyczaj w ciągu 2-6 tygodni terapii. Odpowiedź utrzymywała się w trakcie 2 badań klinicznych z randomizacją III fazy porównujących ruksolitynib do placebo oraz najlepszej dostępnej terapii (BAT). Jak na razie nie ma jednoznacznych dowodów na wpływ leku na spowolnienie progresji choroby. Odnotowano jednak korzystny wpływ na przeżycie w porównaniu do placebo oraz BAT. Ze względu na obserwowane u kilku pacjentów jednego z ośrodków objawy z odbicia po odstawieniu leku (nawrotu objawów), jeśli nagle odstawienie nie jest konieczne ze względu na poważna działania niepożądane, zalecana jest stopniowa redukcja dawki przez okres dwóch tygodni. Zjawisko efektu z odbicia nie było obserwowane w większych populacjach. Ruksolitynib nie był badany u pacjentów niskiego czy pośredniego-1 ryzyka i nie jest zalecany u pacjentów na tym etapie choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ruksolitynib może również być rozważony w przypadku pacjentów potrzebujących szybkiego złagodzenia splenomegalii czy ogólnoustrojowych objawów przed przeszczepieniem szpiku. Trwa obecnie kilka badań oceniających skuteczność leku w tym wskazaniu. <p><u>W przypadku anemii w przebiegu PMF:</u> Lekiem pierwszego wyboru jest erytropoetyna oraz alternatywnie danazol - jeśli jest dostępny. (stopień rekomendacji B, poziom dowodu III, dla każdej z interwencji) Leczenie kortykosteroidami wskazane jest w przypadku pacjentów z hemolizą z dodatnim odczynem Coombsa, jednak może być również skuteczne w przypadku pacjentów z anemią bez znacznej aktywności hemolitycznej. (stopień rekomendacji C, poziom dowodu IV) Niskie dawki talidomidu w skojarzeniu prednizolonem zalecane są w przypadku pacjentów nieodpowiadających na erytropoetynę lub danazol. W przypadku pacjentów z delecją 5q należy rozważyć zastosowanie lenalidomidu. (stopień rekomendacji B, poziom dowodu III) Splenektomia powinna zostać rozważona w przypadku pacjentów z objawową splenomegalią związaną z powtarzającymi się krwawieniami z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wyniku nadciśnienia wrotnego i/albo cytopenii wtórnej do hemodylucji, mobilizacją śledziony czy sekwestracją komórek krwi, nieodpowiadającą na farmakoterapię hydroksykarbamidem, IFN, czy ruksolitynibem. (stopień rekomendacji B, poziom dowodu III) Ze względu na przemieszczający efekt i ryzyko wystąpienia ciężkiej cytopenii, zastosowanie radioterapii powinno być ograniczone do pacjentów nieodpowiadających na konwencjonalną terapię i niekwalifikujących się do splenektomii (stopień rekomendacji B, poziom dowodu III) Wśród rzadziej stosowanych leków w PMF ze względu na działania niepożądane wytyczne wymieniają busulfan, 2-chlorodeoksyadenozynę, anagrelid (stopień rekomendacji B, poziom dowodu III, dla każdej z trzech interwencji)</p>
<p>Prescrire 2013</p> <p>Metodyka opracowania: brak danych</p>	<p>Jedyną terapią umożliwiającą wyleczenie MF jest przeszczep allogeniczny szpiku kostnego, jednak zastosowanie tej interwencji jest właściwe dla niewielkiej grupy chorych.</p> <p>Wiele przypadków MF zdaje się wynikać z mutacji wpływających na ekspresję kinazy Janus (enzymów niezbędnych dla hematopoezy), których inhibitorem jest ruksolitynib.</p> <p>Ocena kliniczna ruksolitynibu została oparta na wynikach badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną placebo przeprowadzonego w populacji pacjentów po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii oraz otwartego badania klinicznego z randomizacją porównującego ruksolitynib z standardową terapią.</p> <p>W swojej ocenie z 2013 r. Prescrire zwróciło uwagę na następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci włączani do badania z grupą kontrolną placebo mieli gorsze rokowanie. Umieralność po 24 oraz 51 tygodniu wydawała się niższa w grupie badanej, ale nie w przypadku badania względem standardowej terapii. Ruksolitynib miał krótkotrwały efekt objawowy, prawie wszyscy pacjenci włączani do nieporównawczego badania zaprzestali terapii ruksolitynibem ze względu na niewystarczającą odpowiedź lub działania niepożądane. Przerwanie terapii często prowadziło do nawrotu objawów. Głównym punktem końcowym badań była redukcja objętości śledziony, będąca surogatowym punktem końcowym. Ruksolitynib wykazał skuteczność w odniesieniu do tego punktu końcowego, jednak nie jest jasne, czy redukcja objętości śledziony koreluje z występowaniem objawów. Ruksolitynib pogarsza zaburzenia hematologiczne związane z mielofibrozą (anemia, trombocytopenia) oraz powoduje zaburzenia neurologiczne (ból głowy, zawroty głowy, stany splątania/dezorientacji). <p>Ze względu na niewystarczające dowody naukowe, w swojej ocenie z 2013 r. Prescrire nie było w stanie wydać jednoznacznej opinii na temat zastosowania ruksolitynibu u pacjentów z mielofibrozą.</p> <p>W opinii Prescrire w żadnym z dostępnych w momencie oceny badań porównawczych nie wykazano istotnego wpływu ruksolitynibu na przeżycie całkowite czy progresję choroby w przypadku chorych na mielofibrozę.</p> <p>Skuteczność leku w odniesieniu do redukcji objawów była w opinii Prescrire trudna do oceny, a lek zdaje się pogarszać zaburzenia hematologiczne jak również powodować neurologiczne działania niepożądane.</p> <p>Zdaniem Prescrire w praktyce, ruksolitynib zdaje się mieć niekorzystny stosunek ryzyka do korzyści u większości pacjentów. Tym samym lepiej skoncentrować się na odpowiednim leczeniu objawowym niż stosować ruksolitynib. Zaznaczono jednak, że warto przeprowadzić dodatkowe badania kliniczne oceniające skuteczność ruksolitynibu u pacjentów z dokuczliwymi objawami i powiększoną śledzioną, niekwalifikujących się do przeszczepienia szpiku.</p>
<p><i>European Leukemia-Net (Europa) 2011*</i></p> <p>Metodyka opracowania: konsensus ekspertów bez</p>	<p>Przedmiotem wytycznych European Leukemia-Net 2011 jest postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych.</p> <p>Rekomendacje European Leukemia-Net zostały wydane <u>przed dopuszczeniem ruksolitynibu do stosowania w leczeniu splenomegalii i objawów MF. W opracowaniu zawarto jedynie informację o trwających badaniach klinicznych dla inhibitorów kinazy JAK.</u></p> <p>Stratyfikacja ryzyka w przypadku nowodiagnostowanych pacjentów z MF powinna opierać się na systemie IPSS, ocena ryzyka pacjentów w trakcie przebiegu choroby powinna być oparta na systemie DIPSS, z dodatkowym</p>

wskazania siły rekomendacji i poziomu czy jakości dowodów	<p>uwzględnieniem oceny cytogenetycznej oraz zależności od przetoczeń.</p> <p>Głównym celem terapii PMF jest przedłużenie życia i jeśli to możliwe wyleczenie, które na chwilę obecną można osiągnąć w wyniku allogenicznego przeszczepu szpiku.</p> <p>Ze względu na ryzyko powikłań związanych z przeszczepem szpiku, jest on zalecany u pacjentów o prognozowanej medianie przeżycia mniejszej niż 5 lat, która odpowiada odpowiednio pacjentom z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka wg IPSS, pacjentom zależnym od transfuzji krwi oraz pacjentom z niekorzystnymi zaburzeniami cytogenetycznymi.</p> <p>Jeśli przedłużenie przeżycia lub wyleczenie nie jest możliwe, głównym celem terapii powinno być łagodzenie objawów i poprawa jakości życia.</p> <p>Terapia lekowa ukierunkowana jest przede wszystkim na leczenie anemii oraz splenomegalii i jej powikłań.</p> <p>W przypadku splenomegalii w przebiegu PMF lekiem z wyboru był hydroksykarbamid, który może być stosowany także w przypadku objawowych trombocytozy i leukocytozy. W przypadku oporności na hydroksykarbamid sugerowane jest rozważenie zastosowania czynników mielosupresyjnych jak: kladrybina, melfalan, busulfan. W przeciwieństwie do tych leków INF-α jest źle tolerowany i ma ograniczoną skuteczność w leczeniu PMF.</p> <p>W przypadku anemii w przebiegu PMF zalecane jest stosowanie czynników stymulujących erytropoezę, kortykosteroidów, androgenów, danazolu, leków immunomodulujących (jak talidomid w niskich dawkach w skojarzeniu z prednizonem, lenalidomid). Wszystkie te leki mają ograniczenia przy stosowaniu, nie ma dla nich badań porównawczych.</p> <p>Splenektomia stosowana jest u pacjentów, u których terapia lekowa nie przynosi pozytywnych skutków. Metoda ta jest zalecana pacjentom w dobrym stanie ogólnym. Wskazaniem do splenektomii jest także objawowe nadciśnienie wrotne, oporna na farmakoterapię bolesna splenomegalia oraz zależność od transfuzji.</p>
-----------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[opracowanie własne AOTMiT]

Zgodnie z wytycznymi leczenia mielofibrozy, jedyną terapią umożliwiającą wyleczenie MF jest przeszczep allogeniczny szpiku kostnego, jednak zastosowanie tej interwencji jest właściwe dla niewielkiej grupy chorych. Jeżeli wykonanie przeszczepu szpiku jest niemożliwe leczenie powinno być ukierunkowane na zmniejszenie uciążliwości objawów związanych chorobą (w tym anemii i splenomegalii) oraz poprawę jakości życia:

- ruksolitynib zalecany jest w celu ograniczenia splenomegalii i wyniszczających objawów choroby jako I linia leczenia u pacjentów pośredniego-2 i wysokiego ryzyka, z objawową splenomegalią i/albo objawami ogólnoustrojowymi choroby;
- w leczeniu bolesnego powiększenia śledziony stosowane mogą być hydroksykarbamid, kladrybina, leki immunomodulujące m.in.: talidomid, splenektomia u pacjentów z dużą i bolesną splenomegalią, u których nie można zastosować inhibitorów JAK oraz radioterapia u chorych niekwalifikujących się do operacji;
- w leczeniu anemii zalecane są: czynniki stymulujące erytropoezę m.in.: erytropoetyna; androgeny m.in.: nandrolon; danazol; leki immunomodulujące m.in.: talidomid; steroidy m.in.: prednizon oraz splenektomia – do rozważenia u pacjentów z anemią zależną od transfuzji i oporną na terapie lekowe. W przypadku głębokiej niedokrwistości, może być niezbędne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.
- innymi opcjami terapeutycznymi są: inne inhibitory JAK2 w ramach badań klinicznych, interferon-alfa, anagrelid.

Zgodnie z wytycznymi leczenia mielofibrozy splenektomię i radioterapię przeprowadza się po niepowodzeniu lub przy braku możliwości zastosowania terapii lekowej. Wytyczne ESMO z 2015 r. zalecają splenektomię u pacjentów z dużą, powodującą ból splenomegalią, u których: nie można zastosować inhibitorów JAK lub inhibitory JAK okazały się nieskuteczne. Natomiast radioterapia śledziony zalecana jest u pacjentów nietolerujących inhibitorów JAK oraz u pacjentów niekwalifikujących się do splenektomii.

Zgodnie z powyższymi danymi splenektomię i radioterapię śledziony przeprowadza się rzadko u pacjentów chorych na mielofibrozę i tylko w określonych przypadkach, stąd leczeniem z wyboru u większości pacjentów z mielofibrozą i objawową splenomegalią jest terapia lekowa.

Dostępna terapia lekowa mielofibrozy ukierunkowana jest na leczenie objawowe i paliatywne, obejmuje leki z różnych grup i o różnym działaniu. Dobór odpowiedniego leczenia dostosowywany jest indywidualnie w zależności od dominujących objawów choroby.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 4 z nich. Decyzją Prezesa AOTMiT 2 spośród nadesłanych opinii zostały dopuszczone do dalszych prac.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Ekspert odwołał się do informacji zawartych w podręczniku „Hematologia” pod red. T. Robak, K.Warzocho, wyd. Via Medica, Gdańsk 2016	„Kortykosteroidy, Hydroksykarbamid, interferon alfa, przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych”
Technologie medyczne, które w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	„Chorzy z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego pierwotnej mielofibrozy nie kwalifikują się do alogenicznego przeszczepu - będą kandydatami do leczenia ruksolitynibem, a także chorzy z mielofibrozą wtórną w przebiegu nadkrwistości prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.”	„Ta technologia nie zastępuje żadnej dotychczasowej a zwiększa szansę młodszych chorych na skorzystanie z przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych i wyleczenie. Starszym chorym natomiast poprawia jakość życia i je wydłuża.”
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Nie ma jednoznacznej technologii stosowanej w Polsce, sposoby leczenia przedstawiono w podręczniku cytowanym w punkcie 4 (referencje powyżej – przyp. analityka AOTMiT)”	„Hydroksykarbamid, kortykosteroidy”
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Najskuteczniejsza to przeszczep szpiku, inne dają częściową poprawę zależnie od stadium choroby, najlepsze wyniki dają inhibitory JAK2 (badania Comfort I i II oraz abstrakt no 59 ASH 2015”	„Przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych. Jest to jedyna metoda oferująca wyleczenie, ale za cenę ryzyka śmierci w trakcie zabiegu oraz ryzyka choroby przeszczep przeciw gospodarzowi”

[źródło: stanowiska ekspertów]

3.5. Refundowane technologie medyczne

Brak jest substancji refundowanych w ramach ICD-10: D47.4, ponieważ kod ten nie istnieje w stosowanej w Polsce klasyfikacji ICD-10.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Komparatory wskazane w AKL Wnioskodawcy

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Najlepsza dostępna terapia stosowana w praktyce klinicznej (BAT, ang. best available therapy)	<p>„Ze względu na złożony sposób leczenia mielofibrozy oraz brak złotego standardu komparatorem ruksolitynibu w ramach analiz HTA powinna być najlepsza dostępna terapia stosowana w praktyce klinicznej (BAT, ang. best available therapy), czyli dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów lub brak terapii. Splenektomia i radioterapia nie stanowią dobrego komparatora, gdyż są zalecane w przypadku niepowodzenia terapii lekowej oraz są bardzo rzadko stosowane w praktyce klinicznej.</p> <p>Argumentami przemawiającymi za przyjęciem BAT jako komparatora w analizach HTA dla ruksolitynibu są:</p> <ul style="list-style-type: none"> praktyka kliniczna w Polsce i na świecie (terapia lekowa leczeniem z wyboru u pacjentów z mielofibrozą); uznanie BAT za odpowiedni komparator ruksolitynibu w analizach składanych wraz z wnioskiem o refundację m.in.: przez IQWiQ (Niemcy) i PBAC (Australia).” <p>W AKL wnioskodawcy w ramach BAT uwzględniono m.in.: - hydroksymocznik</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTMiT:</u> terapia BAT nie uwzględnia splenektomii i radioterapii, które zgodnie z wytycznymi leczenia mielofibrozy są opcją terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wytyczne ESMO z 2015 r. zalecają splenektomię u pacjentów z dużą, powodującą ból splenomegalią, u których: nie można zastosować inhibitorów JAK lub inhibitory JAK okazały się nieskuteczne. Natomiast radioterapia śledziona zalecana jest u pacjentów nietolerujących</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - anagrelid - prednizon - epoetyna alfa - talidomid - danazol - merkaptopuryna - interferon alfa-2a - cytarabina - melfalan. 	<p>inhibitorów JAK oraz u pacjentów niekwalifikujących się do splenektomii.</p> <p>W związku z tym pominięcia splenektomii i radioterapii nie można uznać za oczywisty błąd, tym bardziej, że wytyczne podkreślają, że rutynowe wykonywanie splenektomii/radioterapii nie jest właściwe.</p>
Placebo	-	<p>Wątpliwości budzi uwzględnienie placebo jako komparatora w analizie, biorąc pod uwagę, że nie jest wykorzystywany do porównania pośredniego, ani nie odpowiada praktyce klinicznej w Polsce.</p>
Komparatory odrzucone w analizie wnioskodawcy		
Hydroksymocznik	<p>„Rozważono możliwość przeprowadzenia porównania ruksolitynibu z hydroksymocznikiem, jako najczęściej stosowanym lekiem w ramach najlepszej dostępnej terapii mielofibrozy. Pomimo, iż hydroksymocznik jest najczęściej stosowanym lekiem z wyboru w leczeniu objawów mielofibrozy, nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa. Wstępnie odnalezione badania hydroksymocznika stanowią dowody naukowe z niższego poziomu wiarygodności niż RCT i dotyczą niewielkiej populacji pacjentów z mielofibrozą (N<50). Ze względu na powyższe przeprowadzenie wiarygodnego porównania ruksolitynibu z hydroksymocznikiem nie jest możliwe. Hydroksymocznik w monoterapii nie będzie uwzględniony jako komparator w ramach analiz HTA ruksolitynibu w mielofibrozie.”</p>	Brak uwag.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Para-metr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>dorośli z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub mielofibrozą wtórną w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, z grupy ryzyka pośredniego 2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS</p>	-	<p>Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego mocniej zawężają populację niż kryterium włączenia do przeglądu. Analizowana populacja jest więc szersza niż wnioskowana – np. w badaniu COMFORT-II tyko 67% pacjentów miało mielofibrozę, splenomegalię i objawy ogólne (jednocześnie).</p>
Interwencja	<p>ruksolityn b stosowany zgodnie z ChPL</p>	-	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo, • najlepsza dostępna terapia (BAT) definiowana jako brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów 	-	<p>Opisane w dziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i></p>
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • ocena objawów choroby przez pacjenta, <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby, • przeżycie bez białaczki, • przeżycie całkowite, • ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia</p>	-
Typ badań	<p>prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne bez randomizacji oraz badania niekontrolowane, <ul style="list-style-type: none"> • badania obserwacyjne, • opisy przypadków, • artykuły przeglądowe i poglądowe 	<p>Pomimo, iż w analizie wnioskodawcy w kryteriach wykluczenia wymieniono „badania bez randomizacji” i „badania niekontrolowane” to wnioskodawca uwzględnił je w analizie i powoływał się na wyniki w nich uzyskane.</p>

Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • wyniki faz przedłużonych badań randomizowanych opublikowane w formie pełnotekstowej, • randomizowane, nieopublikowane badania kliniczne, których wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 r. włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), • badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, • raporty badań klinicznych, <ul style="list-style-type: none"> • listy do redakcji. 	W analizie wnioskodawcy uwzględniono badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz w następujących bazach danych:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 20.10.2015,
- EMBASE (Embase.com): 1980 – 20.10.2015,
- Cochrane Library: do 20.10.2015.

Przeszukano także następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*, *metaRegister of Controlled Trials*: <http://www.controlled-trials.com/>, *WHO International Clinical Trials Registry Platform*: <http://apps.who.int/trialsearch>),
- wyszukiwarek internetowych.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 20.10.2015 r. Użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a.

W toku przeszukiwania baz danych 875 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 24 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia. Spośród tych prac do analizy włączono 5 publikacji, które dotyczyły 2 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją ruksolitynibu (badanie COMFORT-I i badanie COMFORT-II).

Do analizy włączono też 3 opracowania wtórne oceniające skuteczność ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy (przegląd systematyczny przygotowany przez Cochrane Collaboration, przegląd systematyczny przygotowany przez CADTH pCODR *Expert Review Committee* oraz przegląd systematyczny Gu 2013).

Uwaga analityka AOTMiT:

Wnioskodawca nie określił w jaki sposób zidentyfikował badania niekontrolowane, które następnie włączył do analizy wbrew kryteriom wykluczenia.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 23-24.06.2016 r., w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne. Zidentyfikowano jedną dodatkową publikację **Harrison 2016** spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowaną po złożeniu wniosku refundacyjnego. Jest to publikacja dotycząca długoterminowych (5-letnich) wyników badania COMFORT-II.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz danych do analizy klinicznej włączono 5 publikacji pierwotnych, dotyczących 2 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją:

- **COMFORT-I** (Verstovsek 2012a, Verstovsek 2013, Verstovsek 2015) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w porównaniu z placebo;
- **COMFORT-II** (Harrison 2012, Cervantes 2013) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT – ang. *Best Available Therapy*). Terapia BAT obejmowała brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. Szczegółowe zestawienie leków, jakie otrzymali pacjenci w grupie BAT, przedstawiono w tabeli poniżej.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także niekontrolowane badania kliniczne:

- niekontrolowane badanie I/II fazy skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu (**Verstovsek 2010, Verstovsek 2012b**),
- niekontrolowane badanie **ROBUST**,
- niekontrolowane badanie **Jung 2015**,
- niekontrolowane badanie **Talpaz 2013**.

Uwaga analityka AOTMiT:

Pewną niekonsekwencją wydaje się, iż pomimo uwzględnienia w kryteriach **wykluczenia** w analizie wnioskodawcy „badań bez randomizacji” i „badań niekontrolowanych” wnioskodawca przedstawił w analizie i powoływał się na wyniki takich badań (też w ramach analizy ekonomicznej).

W analizie przedstawiono dodatkowo publikacje dotyczące skuteczności praktycznej ruksolitynibu:

- opracowanie opublikowane w czasopiśmie recenzowanym, dotyczące skuteczności praktycznej ruksolitynibu po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych **Geyer 2014**;
- dwa abstrakty konferencyjne prezentujące wyniki **badania JUMP** – wielośrodkowego badania otwartego fazy IIIb typu „expanded-access” prowadzonego w państwach, w których nie ma dostępu do leku Jakavi poza badaniami klinicznymi.

Fazy randomizowane badań COMFORT-I i COMFORT-II

Badanie COMFORT-I zrealizowano jako podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie kliniczne, które przeprowadzono z udziałem **309** pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu i do grupy placebo w proporcji 1:1. Badanie COMFORT-II przeprowadzono jako otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne, do którego włączono **219** pacjentów z randomizacją ruksolitynib/BAT w stosunku 2:1. U pacjentów otrzymujących BAT najczęściej stosowane były leki przeciwnowotworowe (51%; w tym hydroksymocznik 47%) oraz glikokortykosteroidy (16%). Pacjenci, którzy nie przyjmowali żadnej terapii stanowili 33%. Szczegółowe zestawienie leków, jakie otrzymali pacjenci w grupie kontrolnej w badaniu COMFORT-II przedstawiono w tabeli poniżej. W obu badaniach zastosowane dawki ruksolitynibu były zgodne z zarejestrowanym dawkowaniem leku.

Tabela 15. Terapia BAT wg kodu ATC, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II (N=73)

Terapia wg podziału ATC	Liczba pacjentów	
	n	%
Pacjenci zrandomizowani do grupy BAT, w tym:	73	100%
Pacjenci otrzymujący leczenie aktywne (mogli otrzymać więcej niż jeden lek w ramach terapii BAT)*	49	67,1%
Pacjenci nieprzyjmujący żadnego leku	24	32,9%
Leki przeciwnowotworowe:	37	50,7%
hydroksymoczn k	34	46,6%

Terapia wg podziału ATC	Liczba pacjentów	
	n	%
anagrelid	4	5,4%
Glikokortykosteroidy:	12	16,4%
prednizon/prednizolon	9	12,3%
metyloprednizolon	3	4,1%
Preparaty przeciwanemiczne: epoetyna alfa	5	6,8%
Immunomodulatory: talidomid, lenalidomid	5	6,8%
Analogi puryny: merkaptopuryna, tioguanina	4	5,5%
Antygonadotropiny i związki podobne: danazol	3	4,1%
Interferony: peginterferon alfa-2a, interferon alfa	3	4,1%
Pochodne iperytu azotowego: melfalan	2	2,7%
Analogi pirymidyn: cytarabina	2	2,7%

* Spośród leków zastosowanych u pacjentów w grupie BAT, tylko hydroksymocznik jest zarejestrowany w leczeniu chorób mieloproliferacyjnych w tym mielofibrozy.

[źródło: AKL wnioskodawcy tabela 6, weryfikacja z: Harrison 2012 appendix tabela 2]

Fazy przedłużone terapii ruksolitynibem badań COMFORT-I i COMFORT-II

W badaniu COMFORT-I pacjentów z grupy placebo, u których wystąpiło powiększenie objętości śledziony o $\geq 25\%$ od najniższego obserwowanego poziomu oraz nasilenie objawów (takich jak: wczesne uczucie sytości, utrata masy ciała, nasilony ból śledziony) przed 24. tyg. badania wyłączano z fazy randomizowanej badania i włączano (ang. *cross-over*) do otwartej fazy przedłużonej (ang. *extension phase*) terapii ruksolitynibem. Po 24. tyg. badania wystąpienie bezobjawowego powiększenia śledziony u pacjentów z grupy placebo było wystarczające do przejścia na terapię ruksolitynibem w fazie przedłużonej. Faza randomizowana badania trwała do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 24 tydzień terapii oraz co najmniej połowa pacjentów odbyła 36 wizytę. Pacjenci z grupy placebo, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w randomizowanej fazie badania zostali uwzględnieni w pierwotnej analizie jako niemający odpowiedzi na leczenie.

W badaniu COMFORT-II pacjentów z grupy BAT, u których wystąpiła progresja choroby (zdefiniowana jako konieczność przeprowadzenia splenektomii lub powiększenie objętości śledziony o $\geq 25\%$ od najniższego obserwowanego poziomu) wyłączano z fazy randomizowanej badania i włączano do otwartej fazy przedłużonej terapii ruksolitynibem (ang. *extension phase*). Faza randomizowana badania trwała do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48 tydzień terapii. Pacjenci z grupy BAT, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem przed 48. tyg. terapii lub nie mieli oceny wielkości śledziony w 48. tyg. zostali uwzględnieni w pierwotnej analizie jako niemający odpowiedzi na leczenie.

Fazy obserwacji długoterminowej badań COMFORT-I i COMFORT-II

Po zakończeniu fazy randomizowanej badania COMFORT-I wszyscy pacjenci, w tym pacjenci pierwotnie przypisani do grupy placebo, mogli otrzymywać leczenie ruksolitynibem o ile nie występowały zaburzenia hematologiczne uniemożliwiające przyjmowanie leku. Leczenie ruksolitynibem kontynuowano, jeżeli występował korzystny efekt terapeutyczny, do momentu rejestracji leku lub do ukończenia przez ostatniego pacjenta włączonego do badania 144. tygodnia terapii (36. miesiąca). Wyniki rozszerzonej fazy badania COMFORT-I prezentowane są dla okresów obejmujących, łącznie z fazą randomizowaną, 2 lata (mediana 102 tygodni) i 3 lata (mediana 149 tygodni) obserwacji pacjentów.

W badaniu COMFORT-II pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby zdefiniowana wg protokołu jako zwiększenie objętości śledziony o $\geq 25\%$ od najniższego obserwowanego stanu włączano do fazy obserwacji długoterminowej, w której otrzymywali ruksolitynib. Po głównej analizie wyników badania w styczniu 2011 r., wprowadzono poprawkę do protokołu, umożliwiającą zakwalifikowanie wszystkich pacjentów do fazy obserwacji długoterminowej, bez względu na wystąpienie progresji choroby. Wyniki rozszerzonej fazy badania COMFORT-II prezentowane są dla okresów obejmujących, łącznie z fazą randomizowaną, 2 lata (mediana 112 tygodni) i 3 lata (mediana 151 tygodni) obserwacji pacjentów.

Podczas rozszerzonej fazy badań COMFORT-I i COMFORT-II pacjenci otrzymywali ruksolitynib w schemacie otwartym (*open label*). Przeżycie całkowite analizowano wg pierwotnej alokacji pacjentów do grupy ruksolitynibu lub grupy kontrolnej.

Niekontrolowane badania kliniczne

Należy mieć na uwadze, że dane te stanowią dowody naukowe o niższym poziomie wiarygodności niż randomizowane badania kliniczne.

Odnaleziono 4 opublikowane w czasopismach recenzowanych badania niekontrolowane ruksolitynibu w populacji pacjentów z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej: Jung 2015, Mead 2015 (badanie ROBUST), Talpaz 2013 (analiza pośrednia), Vestovsek 2010. We wszystkich badaniach wzięli udział pacjenci co najmniej pośredniego ryzyka wg różnych systemów prognostycznych. Badanie Talpaz 2013 jako jedyne dotyczyło pacjentów z niską

wyjściową liczbą płytek krwi ($50-100 \times 10^9/l$). W przypadku badania Vestovsek 2010 prezentowane są wyniki skuteczności dla zarejestrowanych dawek ruksolitynibu.

Charakterystykę odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Opis badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja						
Badania randomizowane z grupą kontrolną								
COMFORT-I <u>Źródło finansowania:</u> Incyte Corporation	<p>Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (89 ośrodków), międzynarodowe (USA, Kanada, Australia), randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane badanie kliniczne</p> <p>Opis metody randomizacji: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 13,5% (N=21) w grupie ruksolitynibu 47,4% (N=73)† w grupie placebo</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Czas obserwacji: mediana 32 tyg.;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <table border="1"> <tr> <td><u>Interwencje</u></td> <td><u>Liczebność:</u></td> </tr> <tr> <td>Ruksolitynib (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $>200 \times 10^9/l$)</td> <td>n = 155</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>n = 154</td> </tr> </table>	<u>Interwencje</u>	<u>Liczebność:</u>	Ruksolitynib (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $>200 \times 10^9/l$)	n = 155	Placebo	n = 154	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, - przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy, - grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS, - stan ogólny określany na ≤ 3 wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, - $< 10\%$ komórek blastycznych we krwi obwodowej, absolutna liczba komórek CD34+ $\geq 20 \times 10^6$, - powiększenie śledziony $o \geq 5$ cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym, - oporność lub nietolerancja dostępnej terapii, - choroba wymagająca terapii lekowej. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - absolutna liczba neutrofilii (ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$, bilirubina związana $\geq 2x$ powyżej górnej granicy normy, aminotransferaza alaninowa $\geq 2,5x$ powyżej górnej granicy normy, kreatynina $> 2,0$ mg/dl, - choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, - radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.
<u>Interwencje</u>	<u>Liczebność:</u>							
Ruksolitynib (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $>200 \times 10^9/l$)	n = 155							
Placebo	n = 154							
COMFORT-II <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	<p>Rodzaj badania: Wieloośrodkowe (62 ośrodki), międzynarodowe (Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, UK), randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, open-label</p> <p>Opis metody randomizacji: tak;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 37,7% (N=55)‡ w grupie ruksolitynibu 57,3% (N=42)‡‡ w grupie BAT</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Czas obserwacji: mediana 61,1 tyg.;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority*</i></p> <table border="1"> <tr> <td><u>Interwencje</u></td> <td><u>Liczebność</u></td> </tr> <tr> <td>Ruksolitynib (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $>200 \times 10^9/l$)</td> <td>n = 146</td> </tr> <tr> <td>Najlepsza dostępna terapia (BAT)</td> <td>n = 73</td> </tr> </table>	<u>Interwencje</u>	<u>Liczebność</u>	Ruksolitynib (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $>200 \times 10^9/l$)	n = 146	Najlepsza dostępna terapia (BAT)	n = 73	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, - przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy, - powiększenie śledziony $o \geq 5$ cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym, - grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS, - stan ogólny określany na ≤ 3 wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, - pacjenci z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego, - pacjenci niekwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - występująca wcześniej liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ lub absolutna liczba neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$, za wyjątkiem okresu leczenia cytostatykami, - choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, - ciąża, - zaburzona praca nerek lub wątroby, - radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.
<u>Interwencje</u>	<u>Liczebność</u>							
Ruksolitynib (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $>200 \times 10^9/l$)	n = 146							
Najlepsza dostępna terapia (BAT)	n = 73							
Badania niekontrolowane								
Vestovsek 2010, Vestovsek 2012b	<p>Rodzaj badania: niekontrolowane badanie kliniczne I/II fazy przeprowadzone metodą otwartą (2 ośrodki w USA: M.D. Anderson Cancer Center i Mayo Clinic)</p> <p>Okres obserwacji: mediana 14,7 miesiąca;</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 14 (9%)</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Interwencja</u></td> <td><u>Liczebność</u></td> </tr> <tr> <td>ruksolitynib (dawki w fazie I badania: dawka początkowa 25 mg BID następnie zwiększana do 50 mg BID,</td> <td>wielkość populacji</td> </tr> </table>	<u>Interwencja</u>	<u>Liczebność</u>	ruksolitynib (dawki w fazie I badania: dawka początkowa 25 mg BID następnie zwiększana do 50 mg BID,	wielkość populacji	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, - konieczność leczenia, nawrót po wcześniejszym leczeniu, ciężkie zdarzenia niepożądane podczas wcześniejszej terapii, choroba oporna na leczenie, - w przypadku nowozdiagnozowanej mielofibrozy wymagane: <ol style="list-style-type: none"> ryzyko pośrednie lub wysokie wg Lille scoring system objawowa splenomegalia (lub hepatomegalia u 		
<u>Interwencja</u>	<u>Liczebność</u>							
ruksolitynib (dawki w fazie I badania: dawka początkowa 25 mg BID następnie zwiększana do 50 mg BID,	wielkość populacji							

	<p>dawki 25 do 200 mg QD; dawki w fazie II badania: dawka początkowa 25 mg BID następnie zmniejszana do 10 mg BID po 2 miesiącach leczenia; 10 mg BID z możliwością zwiększenia dawki po 3 miesiącach terapii; 10 mg BID u pacjentów z początkową liczbą płytek krwi 100-150x10⁹/l lub 15 mg BID u pacjentów z początkową liczbą płytek krwi 200x10⁹/l z możliwością zwiększenia dawki do maksymalnie 25 mg BID)</p>	N=153;	<p>pacjentów, którzy przeszli splenektomię) wyczuwalna co najmniej 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ECOG 0-2, - liczba płytek krwi >100x10⁹/l, liczba neutrofilii >1,5x10⁹/l.
<p>Mead 2015 (badanie ROBUST)</p>	<p>Rodzaj badania: niekontrolowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone metodą otwartą (ośrodki w Wielkiej Brytanii)</p> <p>Okres obserwacji: mediana 59 tygodni (zakres 5-84),</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 17 (35,4%)</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>ruksolitynib (dawkowanie zgodne z ChPL, możliwa modyfikacja dawki zgodnie ze standardowym podejściem)</p>	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=48</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, - pacjenci ryzyka wysokiego, pośredniego 2 i pośredniego 1 (u pacjentów ryzyka pośredniego 1 dodatkowo wymagane powiększenie śledziony o ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego), - liczba płytek krwi ≥100x10⁹/l i liczba blastów w krwi obwodowej <10%, - ocena w skali ECOG 0-2.
<p>Jung 2015</p>	<p>Rodzaj badania: niekontrolowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone metodą otwartą, międzynarodowe (Chiny, Japonia, Korea i Tajwan)</p> <p>Okres obserwacji: mediana 8,4 miesiąca (zakres 0,5-21,7),</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: n=27 (22,5%)</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>ruksolitynib (dawkowanie zgodne z ChPL, możliwa modyfikacja dawki zgodnie ze standardowym podejściem)</p>	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=120</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, - powiększenie śledziony o ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego, - co najmniej 2 czynniki prognostyczne wg IWG-MRT wskazujące na ryzyko wysokie lub pośrednie 2, - wynik w skali ECOG ≤2.
<p>Talpaz 2013 (analiza pośrednia)</p>	<p>Rodzaj badania: niekontrolowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone metodą otwartą (ośrodki w USA)</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie,</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli 24 tyg. obserwacji w momencie analizy: 17 (34%), w tym 9 (18%) pozostawało nadal w badaniu, 8 (16%) przerwało leczenie</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>ruksolitynib 5 mg BID (możliwe zwiększenie dawki do maksymalnie 15 mg BID po spełnieniu odpowiednich kryteriów)</p>	<p><u>Liczebność</u></p> <p>N=50</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, - aktywna choroba, definiowana jako ocena ≥5 jednego objawu lub ocena ≥3 dwóch objawów kwestionariusza MFSAF v2.0, - liczba płytek krwi w granicach 50-100x10⁹/l, stężenie hemoglobiny ≥65 g/l, liczba blastów krwi obwodowej <5%, - wynik DIPSS ≥1, - ocena w skali ECOG ≤3. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MF dobrze kontrolowana aktualną terapią, - niewystarczająca rezerwa szpiku kostnego określona m.in.: jako bezwzględna liczba neutrofilii <1,0x10⁹/l podczas wizyty przesiewowej, liczba płytek krwi <50x10⁹/l, poważne krwawienie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.

ITT – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat); **BID** – dwa razy dziennie (łac. bis in die)

* uzupełniono na podstawie raportu EMA, str. 55 i 57²

† w tym 36 pacjentów (23,4%), którzy przerwali terapię placebo po wystąpieniu powiększenia objętości śledziony i pogorszeniu objawów ogólnych przed 24. tyg. leczenia (N=16) oraz po 24. tyg. leczenia (N=20) i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (*extension phase*)

‡ w tym 29 pacjentów (19,9%), którzy przerwali terapię ruksolitynibem po wystąpieniu progresji choroby i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (*extension phase*)

‡‡ w tym 18 pacjentów (24,75%), którzy przerwali terapię BAT po wystąpieniu zdefiniowanej protokołem progresji choroby i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (*extension phase*)

² European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report. Jakavi. International proprietary name: ruxolitinib. Procedure No. EMEA/H/C/002464. 19 April 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf (str. 55 i 57) [data dostępu: 05.07.2016 r.]

Tabela 17. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Badania randomizowane			
COMFORT-I		COMFORT-II	
<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% w 24 tyg. leczenia, ocenione za pomocą MRI lub CT <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania redukcji objętości śledziona o $\geq 35\%$ zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o $\geq 50\%$ ocenione z wykorzystaniem kwestionariusza MFSAF (wersja 2.0) do 24 tygodnia badania w odniesieniu do wartości wyjściowej zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) ocenione z wykorzystaniem kwestionariusza MFSAF (wersja 2.0) do 24 tygodnia badania w odniesieniu do wartości wyjściowej przeżycie całkowite (OS) - analizę przeżycia zaktualizowano o dodatkowe dane z 4-miesięcznego okresu obserwacji po planowanym granicznym dniu zbierania danych (planowane zakończenie dla mediany 32 tygodnie) ocena bezpieczeństwa terapii, która uwzględniała także okres 4 miesięcy dodatkowej obserwacji po planowanym granicznym dniu zbierania danych <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezależność od przetoczeń krwi jakość życia oceniana przez pacjenta za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i skal: PROMIS Fatigue Scale i PGIC. 		<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% w 24 i 48 tyg. leczenia, ocenione za pomocą MRI lub CT <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania redukcji objętości śledziona o $\geq 35\%$ czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziona o $\geq 35\%$ przeżycie wolne od białaczki (LFS – ang. <i>leukemia-free survival</i>) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – ang. <i>progression free survival</i>), gdzie progresję choroby zdefiniowano jako powiększenie objętości śledziona $\geq 25\%$ od najniższego poziomu, konieczność radioterapii śledziona, wystąpienie transformacji białaczkowej lub zgon przeżycie całkowite (OS) - analizę przeżycia zaktualizowano o dodatkowe dane z 4-miesięcznego okresu obserwacji po planowanym granicznym dniu zbierania danych ocena bezpieczeństwa terapii <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby i jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym. 	
Badania niekontrolowane			
Verstovsek 2010 / Verstovsek 2012b	ROBUST	Jung 2015	Talpoz 2013
<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie dla wszystkich dawek leku oceniono zgodnie z kryteriami IWG-MRT z 2006 r. (CR, PR, CI, PD, SD), rozmiar śledziona oceniany w badaniu MRI dla dawki 15 mg BID, test 6-minutowego marszu (ang. 6 Minute Walk Test, 6MWT) ocena dla dawek 10 i 15 mg BID, ocena nasilenia objawów kwestionariuszem MF-SAF (wersja z 15 pytaniami) dla dawek 10, 15 i 25 mg BID. 	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy „sukces terapii” (odsetek pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję długości śledziona ocenioną palpacyjnie i/lub uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję TSS wg MFSAF v2.0 w 24. i 48. tyg. badania), jakość życia oceniona kwestionariuszem EQ-5D; <p><u>Punkty eksploracyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie (best overall response) określona badaniem palpacyjnym śledziona w 48 tyg. terapii, zmiana długości śledziona, przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite, punkty końcowe oceniane przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes). 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ redukcją objętości śledziona (odpowiedź śledziona na leczenie) w 24 tyg. badania, ocena badaniem MRI, odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją wskaźnika nasilenia objawów (TSS) wg Myelofibrosis Symptom Assessment Form v2.0 (MFSAF v2.0) w 24. tygodniu badania, bezwzględna i procentowa zmiana jakości życia oceniona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w 24. tygodniu badania, odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ redukcją objętości śledziona w dowolnym momencie badania (best response rate), czas trwania odpowiedzi śledziona na leczenie, który definiowano jako czas pomiędzy pierwszą odpowiedzią śledziona na leczenie a wystąpieniem jednego z następujących zdarzeń: zgon, radioterapia śledziona, splenektomia, transformacja białaczkowa lub wzrost objętości śledziona o $\geq 25\%$ względem wartości wyjściowej, bezpieczeństwo. 	<ul style="list-style-type: none"> procentowa zmiana objętości śledziona względem wartości wyjściowej zmierzona w badaniu MRI lub CT w 24 tyg. terapii, procentowa zmiana wskaźnika nasilenia objawów (TSS) wg MFSAF v2.0 względem wartości wyjściowej zmierzona w 24 tyg. terapii, odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ redukcją objętości śledziona (odpowiedź śledziona na leczenie) względem wartości wyjściowej w 24 tyg. terapii, ocena w badaniu MRI lub CT, odsetek pacjentów z $> 10\%$ redukcją objętości śledziona względem wartości wyjściowej w 24 tyg. terapii, ocena w badaniu MRI lub CT, odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją wskaźnika nasilenia objawów (TSS) mierzonego MFSAF v2.0 w 24. tygodniu badania, długość śledziona oceniona w badaniu palpacyjnym, ocena w skali PCIG, ocena wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30, bezpieczeństwo.

W tabeli poniżej znajduje się opis skal i kwestionariuszy, które stosowane były w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 18. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podstawie Mesa 2013]

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	COMFORT-I	COMFORT-II	Komentarz oceniającego
MFSAF v2.0 (ang. The Myelof brosis Symptom Assessment Form)	Wskaźnik nasilenia objawów klinicznych ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy (MFSAF). Pacjenci wypełniali kwestionariusz każdej nocy. Parametry oceniane obejmują: nocne poty, swędzenie, uczucie dyskomfortu w brzuchu, ból poniżej żeber i zawiew stronie, uczucie wypełnienia (wczesna sytość), ból mięśni lub kości, brak aktywności. Skala wyniku zawiera się w przedziale od 0 do 10 punktów, gdzie 0 oznacza brak objawów.	√	-	Skala dedykowana mielofibrozie i wykorzystywana w badaniach oceniających jakość życia pacjentów z diagnozą mielofibrozy. Skala zwalidowana.
EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire core model)	EORTC QLQ-C30 obejmuje 5 skal odnoszących się do funkcjonowania, 9 skal odnoszących się do objawów oraz skalę odnośnie globalnego statusu zdrowotnego, a także skalę jakości życia. Składa się on z 30 pytań i zawiera skalę dotyczące wpływu choroby na funkcjonowanie pacjenta oraz wpływu objawów na jakość życia. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem. Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica (MID – ang. minimally important difference) dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów.	√	√	Skala dedykowana ocenie jakości życia pacjentów onkologicznych. Skala zwalidowana.
FACT-Lym (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma)	Kwestionariusz składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT-G), kwestionariusza specyficznego dla choroby (w tym wypadku LymS, tj. Lymphoma Scale) oraz indeksu wyników badania (ang. trial outcome index, FACT-TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcji. Im wyższa uzyskana punktacja tym lepsza jakość życia chorego. Przyjęto następujące wartości minimalnych istotnych klinicznie różnic dla poszczególnych wyników FACT-Lym: ogólny wynik kwestionariusza FACT-Lym: 11,2 (6,5-11,2), TOI: 11 (5,5-11), FACT-G: 7 (3-7), LymS: 5,4 (2,9-5,4) [źródło: Harrison 2012].	-	√	Skala dedykowana ocenie jakości życia pacjentów z chorobami przewlekłymi – w tym przypadku z diagnozą chłoniaka. Skala zwalidowana.
PROMIS FS (ang. Patient-Reported Outcomes Measurement System Fatigue Scale)	Kwestionariusz raportujący stan zdrowia pacjenta w odniesieniu do stanu fizycznego, psychicznego oraz społecznego poprzez ocenę bólu, zmęczenia, funkcji fizycznych, depresji, lęku oraz funkcji społecznych. Zwiera 7 pytań, oceniających wpływ zmęczenia na stan chorego oraz na codzienne życie. Na każde pytanie odpowiada się w 5-cio stopniowej skali, gdzie 1 oznacza „nigdy” a 5 oznacza „zawsze”. Skala wyniku zawiera się w przedziale od 0 do 100 punktów, gdzie 0 oznacza brak zmęczenia, a 100 – stałe zmęczenie.	√	-	W ramach badania COMFORT-I oceniano wpływ zmęczenia na stan chorego (jedną z domen kwestionariusza PROMIS).
PGIC (ang. Patients' Global Impression of Change scale)	Kwestionariusz pozwalający ocenić nasilenie ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia. Kwestionariusz w skali od 1 (dużo lepiej) do 7 (dużo gorzej), gdzie 4 oznacza wartość neutralną („brak zmiany”).	√	-	Eksploracyjny punkt końcowy.

Ocena heterogeniczności – porównanie populacji COMFORT-I i COMFORT-II

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu przedstawiono w tabeli 9 AKL wnioskodawcy, natomiast porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań przedstawiono w tabeli 10 AKL wnioskodawcy.

W obu badaniach pacjenci chorujący na mielofibrozę pierwotną stanowili około 50% populacji badanej. Pozostałą część stanowili chorzy na mielofibrozę wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej (około 30%) i nadpłytkowości samoistnej (około 20%).

W badaniu COMFORT-II pacjentów stratyfikowano względem niekorzystnych czynników rokowniczych wpływających na przeżycie chorych na mielofibrozę wg systemu prognostycznego IPSS. Do obu badań włączano pacjentów należących do grupy ryzyka wysokiego (około 60%) oraz do grupy ryzyka pośredniego-2. Pacjenci zakwalifikowani do obu badań wykazywali znaczne powiększenie śledziony:

mediana długości śledziony stwierdzona w badaniu palpacyjnym wyniosła około 15 cm, mediana objętości śledziony około 2500 cm³.

W wyborze metod terapeutycznych decydującą rolę odgrywa kategoria ryzyka według IPSS. Ponadto **wiek i stan biologiczny pacjenta** są istotnymi determinantami, ponieważ wpływają na możliwość tolerowania określonych sposobów leczenia, a zwłaszcza intensywniejszej terapii cytostaticznej [Kata 2011].

W badaniu COMFORT-I różnica istotna statystycznie pomiędzy populacjami zakwalifikowanymi do ramion badania dotyczyła wieku włączonych pacjentów (p<0,05). Nie odnotowano innych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami obu badań pod względem innych analizowanych parametrów populacji.

Tabela 19. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania

Charakterystyka pacjentów	COMFORT-I		COMFORT-II	
	ruksolitynib (N=155)	placebo (N=154)	ruksolitynib (N=146)	BAT (N=73)
Wiek, mediana, zakres (lata)	66 (43-91)*	70 (40-86)*	67 (35-83)	66 (35-85)
Mężczyźni, n (%)	79 (51,0%)	88 (57,1%)	83 (56,8%)	42 (57,5%)
Status ECOG:				
- 0	-	-	58 (39,7%)	26 (35,6%)
- 1	-	-	77 (52,7%)	37 (50,7%)
- 2	-	-	10 (6,8%)	9 (12,3%)
- 3	-	-	1 (0,7%)	1 (1,4%)
Rozpoznanie, n (%)				
- PMF	70 (45,2%)	84 (54,5%)	77 (52,7%)	39 (53,4%)
- PPV-MF	50 (32,3%)	47 (30,5%)	48 (32,9%)	20 (27,4%)
- PET-MF	35 (23,6%)	22 (14,3%)	20 (13,7%)	14 (19,2%)
Grupa ryzyka wg IPSS, n (%):				
- wysokie	90 (58,1%)	99 (64,3%)	88 (60,3%)	43 (58,9%)
- pośrednie-2	64 (41,3%)	54 (35,1%)	58 (39,7%)	29 (39,7%)
- nie określono	bd	bd	0 (0%)	1 (1,4%)
Pacjenci leczeni wcześniej hydroksymocznym, n (%)	104 (67,1%)	87 (56,5%)	110 (75,3%)	50 (68,5%)
Mediana długości śledziony w badaniu palpacyjnym, cm (zakres)	16 (0-33)	16 (5-34)	14 (5-30)	15 (5-37)
Mediana objętości śledziony, cm ³ (zakres)	2598 (478-7462)	2566 (521-8881)	2408 (451-7766)	2318 (728-7701)
Obecność mutacji JAK2 V617F, n (%)	113 (72,9%)	123 (79,9%)	-	-

ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

* istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami (p<0,05) w zakresie wieku pacjentów

[źródło: AKL wnioskodawcy tabela 10, weryfikacja z: Verstovsek 2012a tabela 1 oraz Harrison 2012 tabela 1]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie COMFORT-I oceniono na 5 punktów w skali Jadad, a badanie COMFORT-II na 3 punkty. Obniżona punktacja badania COMFORT-II wynika z braku podwójnego zaślepienia. W publikacjach badania COMFORT-I i COMFORT-II nie podano informacji dotyczącej zastosowanej hipotezy zerowej. Wg analizy raportu EMA³, oba badania zaplanowane zostały w celu wykazania przewagi ruksolitynibu w porównaniu z grupą kontrolną (*superiority*).

Analizę skuteczności wyników w obu badaniach przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Analizę bezpieczeństwa w obu badaniach przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leku.

W badaniu COMFORT-I odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli fazy randomizowanej w ramieniu ruksolitynibu i w ramieniu placebo wyniósł odpowiednio 13,5% i 47,4%. Spośród pacjentów z ramienia placebo, którzy nie ukończyli fazy randomizowanej badania 36 (23,4%) chorych zakwalifikowano do fazy obserwacji długoterminowej, w której otrzymali leczenie ruksolitynibem.

W badaniu COMFORT-II, w ramieniu ruksolitynibu terapię przerwało 55 (38%) pacjentów, z których 29 kontynuowało leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej badania po spełnieniu kryteriów określonych protokołem. Z ramienia BAT fazę randomizowaną przerwało 42 (58%) pacjentów, spośród nich 18 pacjentów włączono do fazy obserwacji długoterminowej, w której otrzymywali ruksolitynib.

³ European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report. Jakavi. International proprietary name: ruxolitinib. Procedure No. EMEA/H/C/002464. 19 April 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf (str. 55 i 57) [data dostępu: 05.07.2016 r.]

W żadnym z badań (ani COMFORT-I ani COMFORT-II) nie uczestniczyły ośrodki z Polski.

Ograniczenia wnioskodawcy:

- „Włączone randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się dobrą oceną w skali Jadad (średnia z badań 4 pkt). Obniżona punktacja wynikała z braku podwójnego zaślepienia w badaniu COMFORT-II. Przeprowadzenie badania COMFORT-II w otwartym schemacie było podyktowane zastosowaniem w grupie kontrolnej tzw. najlepszej dostępnej terapii (BAT), którą stanowiły komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. Terapia była dobierana przez badaczy indywidualnie dla każdego pacjenta, co uniemożliwiało przeprowadzenie zaślepienia.”
- „Ograniczeniem analizy jest mała liczba randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny ruksolitynibu w mielofibrozie, spełniających warunki włączenia do raportu. Jednakże należy zwrócić uwagę, że mielofibroza należy do chorób rzadkich, tzn. występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 osób. Zarówno EMA jak i FDA nadały ruksolitynibowi status tzw. leku sierocego. Wobec powyższego przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych z udziałem większej populacji jest utrudnione. Zaznaczyć należy, że do obu badań włączono łącznie 528 pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, co jest stosunkowo dużą populacją biorąc pod uwagę małą chorobowość mielofibrozy.”

Komentarz Agencji: ruksolitynib nie ma aktualnie statusu leku sierocego w Europie

- „W obu włączonych badaniach ruksolitynibu pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% po 24 lub 48 tygodniach leczenia. Zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% stanowi zastępczy punkt końcowy (surogat), który do tej pory nie był oceniany jako punkt końcowy badania klinicznego. Powiększenie śledziony jest jednym z najważniejszych objawów dotyczących chorych w fazie pełnoobjawowej choroby, który wynika z pozasplinkowego krwiotworzenia. Splenomegalia wiąże się z szeregiem powikłań m.in.: wodobrzuszem, utrudnieniem pasażu jelitowego, uciskiem na rdzeń kręgowy, czy nadciśnieniem płucnym. Powiększeniu śledziony towarzyszy również zespół objawów hematologicznych (tzw. zespół dużej śledziony) jak niedokrwistość, leukopenia lub trombocytopenia. W badaniach ruksolitynibu wykazano wpływ zmniejszenia śledziony na istotne punkty końcowe takie jak przeżycie całkowite (OS) i jakość życia. W analizie wtórnej wyników z badań COMFORT-I i COMFORT-II (Vannucchi 2015) wykazano, że przeżycie całkowite pacjentów, u których wystąpiła redukcja objętości śledziony podczas terapii ruksolitynibem w przedziale 10-24%, 25-34%, 35-49% i powyżej 50% było statystycznie istotnie większe dla każdego z zakresów w porównaniu z pacjentami z redukcją objętości śledziony o maksymalnie 10%. Natomiast wtórna analiza wyników badania COMFORT-I (Mesa 2013) wykazała, że zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 10% u stosujących ruksolitynib powodowało istotną poprawę jakości życia względem stanu początkowego zarówno w skali nasilenia zmęczenia, ogólnego wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wskaźnika nasilenia objawów klinicznych ocenianego za pomocą kwestionariusza MFSAF oraz skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (skala PGIC). Poprawa jakości życia była proporcjonalna do stopnia zmniejszenia objętości śledziony. Pierwszorzędowny punkt końcowy w obu badaniach dotyczył więc najważniejszego objawu klinicznego dotyczącego chorych na mielofibrozę, mającego wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe.”
- „Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II punkty końcowe typu *time-to-event* były punktami drugorzędowymi. Badania nie zostały zaprojektowane w celu wykrycia znamiennej różnicy pomiędzy terapią ruksolitynibem a terapią stosowaną w grupach kontrolnych w tych punktach końcowych. Ponadto, **analiza przeżycia całkowitego w obu badaniach była utrudniona, z uwagi na przejście pacjentów do grupy ruksolitynibu (ang. cross-over) w przypadku wystąpienia progresji choroby.** Wartym podkreślenia jest fakt, że w badaniu COMFORT-I terapię ruksolitynibem porównano z placebo. Ze względów etycznych faza randomizowana badania COMFORT-I nie mogła trwać zbyt długo by nie narażać pacjentów w grupie kontrolnej na skutki wynikające z braku aktywnego leczenia.”
- „Ograniczeniem analizy jest brak możliwości oszacowania różnic między ruksolitynibem i interwencjami porównawczymi w niektórych punktach końcowych dotyczących **jakości życia.** W publikacjach źródłowych badań COMFORT-I i COMFORT-II dla punktów końcowych dotyczących jakości życia przedstawiono tylko procentową wartość zmiany w stosunku do wartości początkowych lub średnią zmianę, bez podania miar rozrzutu (SD lub SE) jak również czasem bez podania istotności statystycznej różnicy między grupami. W tych przypadkach zestawiono wyniki z poszczególnych badań i przeprowadzono analizę opisową.”
- „W obu badaniach oceniono tzw. **eksploracyjne** punkty końcowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności badanego leku i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badania klinicznego. Dodatkowymi punktami końcowymi była **niezależność od**

przetoczeń krwi (badanie COMFORT-I) oraz jakość życia oceniana przez pacjenta (badanie COMFORT-I i COMFORT-II). Badania nie były zaprojektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w eksploracyjnych punktach końcowych pomiędzy terapią ruksolitynibem a grupami kontrolnymi. Wyniki eksploracyjnych punktów końcowych należy więc interpretować z ostrożnością.”

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Brak publikacji pełnotekstowych na temat mających kluczowe znaczenie parametrów, takich jak wpływ na włóknienie szpiku oraz obraz krwi.
- Analizowana populacja jest szersza niż wnioskowana - w badaniu COMFORT-II wymagane programem lekowym splenomegalia i określone objawy ogólne występowały jednocześnie u 67% pacjentów, co powoduje częściową niezgodność populacji wnioskowanej z uczestniczącą w analizowanych badaniach klinicznych, z których pochodzą wyniki skuteczności.
- Ograniczeniem jest opieranie się na wynikach badania COMFORT-I, w którym skuteczność ruksolitynibu jest porównywana z placebo – co nie odpowiada praktyce klinicznej w Polsce. Według opinii polskich ekspertów, na które powołuje się wnioskodawca – najczęściej stosowanymi lekami w Polsce w leczeniu mielofibrozy są: hydroksymocznik (stosowany u 75% pacjentów), oraz steroidy (32%) z których najczęściej stosowanym jest prednizon (więcej informacji Tab. 38 w AKL wnioskodawcy).

Porównanie z placebo nie jest także użyte w celu porównania pośredniego.

Badanie COMFORT-I było kontrolowane placebo, z powodu braku ustalonego standardu leczenia. W trakcie badania pacjenci mogli stosować jednocześnie inne leki (ang. *concomitant medications*), co może sugerować, że ruksolitynib należy traktować jako terapię dodaną, jednak nie podano jakie *de facto* leki stosowano. Natomiast zgodnie z protokołem badania (załącznik do publikacji Verstovsek 2012a - str. 116: podrozdział 9.8.2 Prohibited Therapies) niedozwolone było na 28 dni przed *baseline assessment* oraz podczas badania przyjmowanie przez pacjentów (m.in.) **hydroksymocznika, interferonu, talidomidu, busulfanu, lenalidomidu oraz anagrelidu.**

- Niejasne jest czy w badaniu COMFORT-II chorzy z ramienia ruksolitynibu przyjmowali inne leczenie w trakcie badania.
- Zastrzeżenia budzi zbiorcza analiza wyników z badań COMFORT-I i COMFORT-II, które różnią się grupą kontrolną – w badaniu COMFORT-I komparatorem było placebo, natomiast w COMFORT-II – terapia BAT.
- Ograniczeniami badania COMFORT-I są: odśledzenie badania; **bardzo duży odsetek pacjentów, którzy zmienili leczenie (ang. cross-over), co wpływa na wiarygodność analizy przeżycia i uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków**, ryzyko wypaczenia przy ocenie MFSAF ze względu na nieproporcjonalnie większą liczbę pacjentów ocenionych jako nieodpowiadający na leczenie ze względu na braki w danych (*missing values*) w grupie placebo.
- Ograniczeniami badania COMFORT-II są: **bardzo duży odsetek pacjentów, którzy zmienili leczenie (ang. cross-over), co wpływa na wiarygodność analizy przeżycia i uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków**, nierównomierne rozłożenie pacjentów utraconych w follow-up'ie pomiędzy ramieniem ruksolitynibu oraz BAT.
- W badaniach COMFORT pierwszym punktem końcowym jest surogat (zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 35%), co do którego wnioskodawca argumentuje, że wykazuje wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, ale to stan i funkcjonowanie chorego powinny być oceniane jako najistotniejsze. Definicja odpowiedzi na leczenie w badaniach (zmniejszenie **objętości** śledziona o co najmniej **35%**), jest niezgodna z definicją odpowiedzi w programie lekowym (redukcja **długości** śledziona o co najmniej **50%** jej wyjściowego powiększenia).
- Ruksolitynib pogarsza zaburzenia hematologiczne związane z mielofibrozą (anemia, trombocytopenia). Zgodnie z IWG-MRT poprawa kliniczna może być stwierdzona u pacjentów z odpowiedzią śledziona na leczenie, ale tylko jeśli zostanie spełniony warunek braku pogorszenia anemii, trombocytopenii i neutropenii.
- Wyniki odnośnie jakości życia są słabej jakości; jakość życia oceniana przez pacjenta była eksploracyjnym punktem końcowym. W badaniu COMFORT-II nie zastosowano skali MFSAF, która jest właściwa do oceny objawów mielofibrozy.
- Ocenę skuteczności klinicznej ruksolitynibu oraz aktywnego komparatora (terapia BAT) oparto tylko na jednym randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym populację z MF; w badaniu tym grupa

przyjmująca wnioskowany lek jest dwukrotnie większa niż grupa komparatora (ruksolitynib=146, BAT=73).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ilościowa oraz jakościowa synteza wyników w analizie efektywności klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest czytelna. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

W analizie klinicznej wnioskodawcy odnaleziono błędy przy ekstrakcji danych.

Tabela 20. Błędy w ekstrakcji danych odnalezione w analizie klinicznej wnioskodawcy

Parametr	Strona w AKL wnioskodawcy	Wartość w AKL wnioskodawcy	Wartość zgodna z materiałami źródłowymi	Źródło
trombocytopenia - stopień 3. lub 4. (badanie COMFORT-II)	Str. 60, Tab. 26	15/146 (10,3%)	12/146 (8,2%)	Harrison 2012, tab. 3
		RR=1,42 (0,54; 3,74) p=0,481	RR=1,13 (0,42; 3,09) p=0,806	Obliczenia własne AOTMiT – aktualizacja błędu ekstrakcji wnioskodawcy
podbiegnięcia krwawe – ogółem (badanie COMFORT-I)	Str. 61, Tab. 26	35/155 (22,6%)	36/155 (23,2%)	Verstovsek 2012a, w tekście pod tabelą 2
		RR=1,55 (0,96; 2,51) p=0,076	RR=1,59 (0,99; 2,58) p=0,057	Obliczenia własne AOTMiT – aktualizacja błędu ekstrakcji wnioskodawcy
zmniejszenie objętości śledziona \geq 35% względem poziomu wyjściowego – wartość N dla komparatora (badanie COMFORT-I)	Str. 46, Tab. 13	154	153	Verstovsek 2012a Rysunek 1A
zmniejszenie objętości śledziona \geq 35% względem poziomu wyjściowego –wynik RR (badanie COMFORT-I)	Str. 46, Tab. 14	RR=64,6 (9,1; 459,6)	RR=64,16 (9,02; 456,56)	Obliczenia własne AOTMiT – aktualizacja błędu ekstrakcji wnioskodawcy
zmniejszenie objętości śledziona \geq 35% względem poziomu wyjściowego – wartość n dla ruksolitynibu (badanie COMFORT-II)	Str. 46, Tab. 13	45	46	Harrison 2012, gdzie podano, że u 32% pacjentów wystąpił dany punkt końcowy
zmniejszenie objętości śledziona \geq 35% względem poziomu wyjściowego –wynik RR (badanie COMFORT-II)	Str. 46, Tab. 14	45,8 (2,9; 733,2)	46,82 (2,93; 749,02)	Obliczenia własne AOTMiT – aktualizacja błędu ekstrakcji wnioskodawcy
zmniejszenie objętości śledziona \geq 35% względem poziomu wyjściowego –wynik RD (badanie COMFORT-II)	Str. 46, Tab. 14	0,31 (0,24; 0,39)	0,32 (0,24; 0,4)	Obliczenia własne AOTMiT – aktualizacja błędu ekstrakcji wnioskodawcy
Terapia BAT wg kodu ATC, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II: Analogi puryny: merkaptopuryna, tioguanina	Str. 34, Tab. 6	3 (4,1)	4 (5,5)	Suplement badania Harrison 2012 – tabela 2
Pacjenci leczenia wcześniej hydroksymoczn kiem, n (%)	Str. 39, Tab. 10	68 (50%)	50 (68,5%)	Harrison 2012 – tabela 1
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (badanie COMFORT-II)	Str. 57, Tab. 23	12/146 (8,0%)	12/146 (8,2%)	Przeliczenie analityka AOTMiT – aktualizacja błędu ekstrakcji wnioskodawcy
		4/73 (5,0%)	4/73 (5,5%)	
	Str. 57, Tab. 24	RR=1,60 (0,51; 5,01), p=0,420	RR=1,5 (0,5; 4,49), p=0,468 (NS)	

[opracowanie własne AOTMiT]

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, wartości odchylenia standardowego, przedziały ufności, współczynniki istotności statystycznej, wartości ilorazu ryzyka (ang. hazard ratio, HR)) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, autorzy AKL wnioskodawcy doliczali brakujące wartości współczynników istotności statystycznej za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Do oceny zależności zmiennych jakościowych zastosowano test chi-kwadrat. Analizę statystyczną wykonano w programie StatsDirect. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej p=0,05.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano ryzyko względne (RR, ang. relative risk) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowo parametr bezwzględny: różnicę ryzyka (RD, ang. risk difference).

W odniesieniu do zmiennych typu *time-to-event* w analizie skuteczności przedstawiono wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. hazard ratio), wraz z 95% przedziałem ufności.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach randomizowanych COMFORT-I i COMFORT-II był odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziony o co najmniej 35% w 24 tyg. leczenia/48 tyg. leczenia, co oceniano za pomocą MRI lub CT, jednak w pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę na istotne klinicznie punkty końcowe: **przeżycie całkowite, funkcjonowanie chorego oraz jakość życia (mortality, morbidity oraz health-related quality of life)**.

Wyniki kontrolowanych badań randomizowanych – fazy randomizowane

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności ruksolitynibu – wyniki badań randomizowanych (fazy randomizowane)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Ruksolitynib			Komparator			RR (95% CI)	RD (95% CI)	p
			n	N	%	n	N	%			
Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmniejszenie objętości śledziony o \geq 35% względem poziomu wyjściowego											
zmniejszenie objętości śledziony o \geq 35% względem poziomu wyjściowego	COMFORT-I	w 24. tyg.	65	155	41,9%	1	153**	0,7%	64,16 (9,02; 456,56)	0,41 (0,33; 0,49)	<0,001
	COMFORT-II		46	144*	31,9%	0	72*	0%	46,82 (2,93; 749,02)	0,32 (0,24; 0,4)	<0,001
	COMFORT-II	w 48. tyg.	40	144*	28,0%	0	72*	0%	40,8 (2,54; 653,85)	0,28 (0,21; 0,35)	<0,001
Przeżycie całkowite - drugorzędowy punkt końcowy											
przeżycie całkowite	COMFORT-I	mediana 32 tyg.	10	155	6,5%	14	154	9,1%	HR= 0,67 (0,30; 1,50)***		0,33***
	COMFORT-I	mediana 51 tyg.	13	155	8,4%	24	154	15,6%	HR= 0,50 (0,25; 0,98)***		0,04***
	COMFORT-II	48 tyg.	6	146	4,1%	4	73	5,5%	RR= 0,54 (0,28; 1,02)		0,057
	COMFORT-II	mediana 61,1 tyg.	11	146	7,5%	4	73	5,5%	HR=0,70 (0,20; 2,49)***		NS
przeżycie bez progresji choroby	COMFORT-II	w 48. tyg.	44	146	30,1%	19	73	26,0%	HR=0,81 (0,47; 1,39)***		NS
przeżycie wolne od białaczki	COMFORT-II	w 48. tyg.	6	146	4,1%	4	73	5,5%	HR=0,65 (0,18; 2,31)***		NS
Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe											
TSS MFSAF - zmniejszenie TSS o \geq 50%	COMFORT-I	w 24. tyg.	68^	149	45,9%	8	152	5,3%	OR= 15,3 (6,9 to 33,7)***		<0,001
niezależność od przetoczeń krwi	COMFORT-I	w 24. tyg.	14	34	41,2%	15	32	46,9%	0,88 (0,51; 1,52)	-0,06 (-0,3; 0,18)	0,641

* z analizy wykluczono 2 pacjentów z ramienia ruksolitynibu i 1 pacjenta z ramienia BAT, u których początkową ocenę wielkości śledziony w badaniu MRI oceniono po randomizacji do badania [Harrison 2012]. ** źródło: Verstovsek 2012a Rysunek 1A. *** na podstawie publikacji źródłowej. ^ niemożliwe jest określenie dokładnej liczby na podstawie publikacji źródłowej (Verstovsek 2012a)
TSS – wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (TSS – ang. Total Symptom Score)

Przeżycie całkowite

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 32 tyg., przeżycie całkowite nie różniło się znamiennej pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą placebo. Natomiast dla dodatkowego okresu obserwacji (mediana 51 tyg.), analiza przeżycia wykazała poprawę całkowitego przeżycia podczas terapii ruksolitynibem w porównaniu z grupą placebo (HR=0,50 [0,25; 0,98], p=0,04) **na granicy istotności statystycznej** (wynik HR (wartość podana zgodnie z publikacją źródłową Verstovsek 2012a) wskazuje na różnicę istotną statystycznie, natomiast jeśli patrzeć na wartość parametru RR (0,54 [0,28; 1,02], p=0,057) – wynik mimo bycia na granicy istotności nie jest już istotny statystycznie).

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą BAT w przeżyciu całkowitym, zarówno po 48. tyg. obserwacji jak i po medianie okresu obserwacji wynoszącej 61,1 tyg.

Przy ocenianiu pozostałych parametrów dotyczących skuteczności leczenia należy wziąć pod uwagę, że **główną przyczyną śmierci** w mielofibrozie jest transformacja do ostrej białaczki – która ma dużo gorsze rokowanie niż nowo zdiagnozowana ostra białaczka. W punkcie końcowym dotyczącym przeżycia wolnego od białaczki **nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic** pomiędzy ruksolitynibem a terapią BAT. Także w przypadku przeżycia bez progresji choroby nie wykazano IS różnicy pomiędzy terapią ruksolitynibem i BAT.

Jakość życia

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II analizowano wpływ terapii ruksolitynibem na jakość życia z wykorzystaniem różnych kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 (COMFORT-I i II), FACT-Lym (COMFORT-II), PROMIS (COMFORT-I) oraz PGIC (COMFORT-I). Szczegółowy opis skal znajduje się w tabeli 18 niniejszej AWA.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Analiza kliniczna wykazała, w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu do placebo (COMFORT-I), poprawę wyników poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do wartości wyjściowych. Przewagę ruksolitynibu nad placebo wykazano we wszystkich domenach (p<0,001), poza funkcjonowaniem kognitywnym (p=0,06). Istotną klinicznie różnicę (minimalna różnica wskazująca na istotność kliniczną wynosi 10 punktów dla ogólnego wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30) na korzyść ruksolitynibu zaobserwowano dla domen: ogólna ocena zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról oraz funkcjonowanie społeczne. W przypadku domeny odnoszącej się do funkcjonowania emocjonalnego różnica zmian była niższa niż 10 punktów.

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II poprawę odnotowano w odniesieniu do 2 domen: ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania w rolach (różnica wynosiła odpowiednio 5,4 i 14,8 pkt). W grupie ruksolitynibu odnotowano poprawę podskal objawowych (zmęczenie, ból, duszność, bezsenność i utrata apetytu). Istotną klinicznie różnicę (ponad 10 pkt.) względem poziomu wyjściowego odnotowano w przypadku pytań dotyczących objawów choroby takich jak bezsenność i zmęczenie.

Kwestionariusz FACT-Lym

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Badanie COMFORT-II oceniało wpływ stosowania ruksolitynibu na jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza FACT-Lym. Największą średnią zmianę zaobserwowano u pacjentów przyjmujących ruksolitynib dla ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-Lym, wskaźnika TOI (suma punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania) oraz podskali LymS.

Kwestionariusz PROMIS

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W porównaniu do placebo (COMFORT-I), stosowanie ruksolitynibu wykazało istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do oceny wpływu zmęczenia na stan chorego (p<0,0001).

Kwestionariusz PGIC

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I wykorzystano skalę PGIC do zbadania eksploracyjnego punktu końcowego odnoszącego się do oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu chorego. W porównaniu do placebo, pacjenci przyjmujący ruksolitynib znacząco częściej wybierali odpowiedzi wskazujące na poprawę w zakresie odczuwanych objawów niż pogorszenie ($p < 0,0001$).

Inne punkty końcowe

Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (odpowiedź śledziony na leczenie) było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo po 24. tyg. terapii. Odpowiedź śledziony na leczenie w grupie placebo odnotowano tylko u jednego pacjenta.

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT zarówno po 24. tyg. jak i po 48 tyg. terapii. W grupie BAT nie odnotowano wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego.

Czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II oceniano czas do pierwszej obserwacji w badaniu MRI lub CT zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi śledziony na leczenie wyniosła 12,3 tygodnia (95%CI: 12,1; 14,4) w grupie ruksolitynibu. W grupie BAT zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% stwierdzono tylko u jednego pacjenta po 12 tygodniach leczenia.

Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$

Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i w badaniu COMFORT-II **mediana czasu trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ nie została osiągnięta** w horyzoncie czasowym faz randomizowanych.

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I, zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% trwające przez 48 tyg. lub więcej stwierdzono u 67% (95%CI: 46,4; 81,1) pacjentów leczonych ruksolitynibem, którzy uzyskali odpowiedź śledziony na leczenie.

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II 80% pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% nadal utrzymywało tę odpowiedź po medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy. W grupie leczonych BAT u jednego pacjenta wykazano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 12 tyg. obserwacji, które nie zostało utrzymane przez 48 tyg.

Niezależność od przetoczeń krwi

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Niezależność od przetoczeń krwi oceniono w badaniu COMFORT-I jako eksploracyjny punkt końcowy. Spośród pacjentów wyjściowo sklasyfikowanych jako zależnych od przetoczeń, niezależność od przetoczeń krwi wg kryteriów odpowiedzi na leczenie IWG-MRT uzyskało 41,2% pacjentów w grupie leczonych ruksolitynibem oraz 46,9% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki kontrolowanych badań randomizowanych – fazy rozszerzone otwarte**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności ruksolitynibu – wyniki badań randomizowanych (fazy otwarte)**

Badanie	Okres obserwacji	Ruksolitynib			Komparator			HR (95% CI)	p
		n	N	%	n	N	%		
Przeżycie całkowite - drugorzędowy punkt końcowy									
COMFORT-I	mediana 102 tyg.	27	155	17,4%	41	154	26,6%	HR= 0,58 (0,36; 0,95)*	0,028
	mediana 149 tyg.	42	155	27,1%	54	154	35,1%	HR= 0,69 (0,46; 1,03)*	0,067
COMFORT-II	mediana 112 tyg.	20	146	13,7%	16	73	21,9%	HR= 0,52 (0,27; 1,00)*	bd
	mediana 151 tyg.	29	146	19,9%	22	73	30,1%	HR= 0,48 (0,28; 0,85)*	0,009
Analiza zbiorcza	3-letni	analiza ITT danych z badań COMFORT-I i COMFORT-II						HR=0,65 (0,46; 0,90)*	0,01
Analiza zbiorcza z korektą wpływu cross-over		analiza danych z badań COMFORT-I i COMFORT-II z korektą wpływu cross-over						HR=0,29 (0,13; 0,63)*	0,01

* na podstawie publikacji źródłowej

Przeżycie całkowite

Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II przeżycie całkowite analizowano w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania. Przeżycie pacjentów mierzono od rozpoczęcia badania do ostatniej informacji o pacjencie. Dane pacjentów, którzy przerwali leczenie zaplanowane zgodnie z randomizacją nie podlegały cenzorowaniu.

Ruksolitynib w porównaniu z placebo – badanie COMFORT-I

Podczas 2-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I przeżycie całkowite było statystycznie istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (HR=0,58; 95%CI: 0,36; 0,95, p=0,03).

Ponieważ grupa ruksolitynibu i grupa placebo różniły się znamienne na początku badania wiekiem pacjentów (patrz tabela 19 niniejszej AWA), autorzy badania COMFORT-I przeprowadzili **analizę przeżycia skorygowaną wiekiem**, która wykazała nieznacznie mniejszą przewagę ruksolitynibu nad placebo w porównaniu z analizą bez korekty (**HR=0,61; 95%CI: 0,37; 0,99; p=0,04**) [Verstovsek 2013].

Po 3-letnim okresie obserwacji (mediana 149 tyg.), różnica w przeżyciu całkowitym między grupą ruksolitynibu i grupą placebo nie była statystycznie istotna (HR=0,69; 95%CI: 0,46; 1,03; p=0,067). Autorzy badania COMFORT-I przeprowadzili analizę eksploracyjną w celu zbadania wpływu na otrzymany HR przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy ruksolitynibu (efekt *cross-over*) oraz dłuższego przyjmowania ruksolitynibu niż placebo w tej grupie (mediana czasu do przejścia z grupy placebo do grupy ruksolitynibu wyniosła 41 tyg.). Przeprowadzona analiza RPSFT sugeruje, że efekt przechodzenia (*cross-over*) pacjentów przyjmujących placebo do grupy przyjmującej ruksolitynib może prowadzić do zaburzenia wyników przeżycia.

Ruksolitynib w porównaniu z BAT – badanie COMFORT-II

Dla 3-letniego okresu obserwacji przeżycie całkowite w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT było znamienne większe (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85). Prawdopodobieństwo dożycia 144. tyg. terapii, oszacowane metodą Kaplana-Meiera, wyniosło 81% w grupie ruksolitynibu i 61% w grupie BAT. Ze względu na możliwość przechodzenia pacjentów z grupy BAT do grupy ruksolitynibu, powyższy wynik może nie odzwierciedlać w pełni różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy analizowanymi grupami.

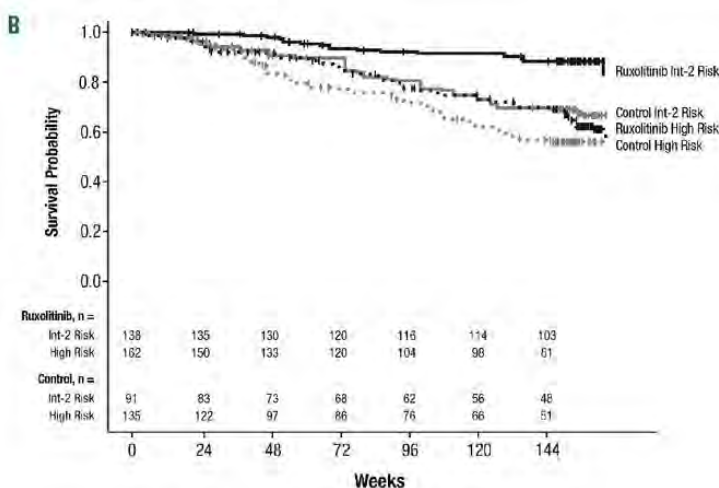
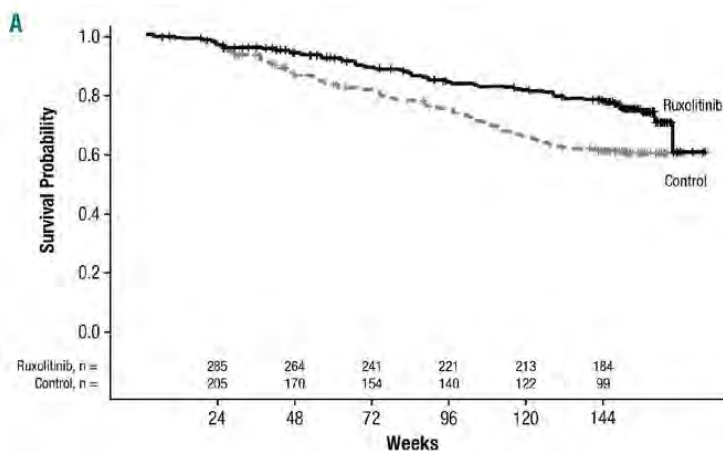
Wyniki 5-letniej obserwacji badania COMFORT-II (publikacja **Harrison 2016** odnaleziona przez analityków Agencji) wskazują, iż pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej ruksolitynib mieli dłuższy OS w porównaniu z tymi zrandomizowanymi do przyjmowania terapii BAT, ale wynik nie jest istotny statystycznie (HR=0,67 [95% CI, 0,44–1,02]; p=0,06). Prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego, oszacowane metodą Kaplana-Meire'a wyniosło 56% w grupie ruksolitynibu i 44% w grupie BAT. W opinii autorów publikacji w tym długoterminowym follow-up'ie stało się jasne, że przechodzenie pacjentów z grupy BAT do ruksolitynibu (*cross-over*) ma zakłócający wpływ na OS. W celu wyeliminowania błędu spowodowanego *cross-over* przeprowadzono analizę metodą RPSFT. Analiza przeżycia z korektą o efekt *cross-over* wskazała większą przewagę ruksolitynibu nad grupą kontrolną, ale również nie jest ona istotna statystycznie (HR=0,44 [95% CI, 0,18–1,04]).

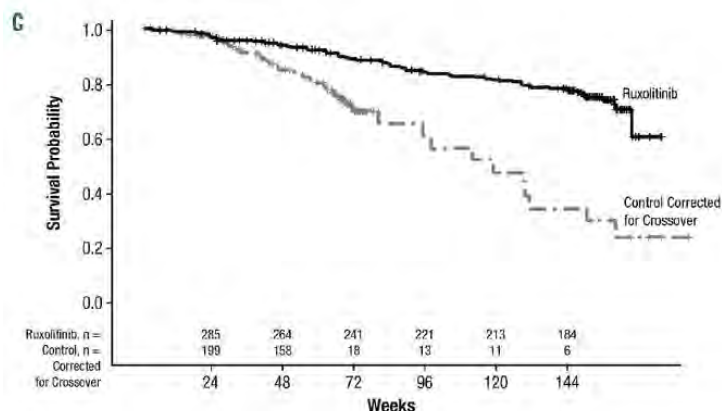
Analiza zbiorcza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II [Vannucchi 2015]

W publikacji Vannucchi 2015 przedstawiono łączną analizę przeżycia pacjentów biorących udział w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 3 lata. Analiza łączna całkowitego przeżycia na podstawie danych z badań COMFORT została wcześniej zaplanowana i określona w protokole badania COMFORT-I.

W badaniach COMFORT ruksolitynib stosowało 301 pacjentów (COMFORT-I, n=155; COMFORT-II, n=146), a 227 pacjentów przyjmowało placebo (n=154) lub najlepszą dostępną terapię, BAT (n=73). Podczas okresu obserwacji, którego wyniki są uwzględnione w niniejszej analizie wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup kontrolnych a pozostający nadal w badaniu przeszli na leczenie ruksolitynibem (72% (n=111) pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo i 62% (n=45) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT). Mediana czasu do przejścia na terapię ruksolitynibem dla grupy placebo wyniosła 41 tyg., a dla grupy BAT wyniosła 75 tyg.

Analiza ITT danych z badań COMFORT dla 3-letniego okresu obserwacji wykazała przewagę ruksolitynibu w poprawie przeżycia całkowitego pacjentów z mielofibrozą w porównaniu z placebo lub BAT (**HR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,90; p=0,01**). Ponieważ pacjentom w badaniach COMFORT umożliwiono przejście z ramion kontrolnych do grup leczonych ruksolitynibem, może to **wpływać na wiarygodność** analizy przeżycia. W celu wyeliminowania efektu *cross-over*, analizę przeżycia całkowitego przeprowadzono również metodą statystyczną RPSFT (ang. rank-preserving structural fail time). W metodzie RPSFT zostaje zachowana pierwotna definicja grup randomizowanych oraz zostaje określony bazujący na randomizacji szacunkowy efekt terapeutyczny skorygowany o błąd wynikający z przechodzenia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy eksperymentalnej (schemat sposobu korekty efektu *cross-over* w badaniach COMFORT metodą RPSFT przedstawiono w aneksie 8.19 AKL wnioskodawcy). Analiza przeżycia z korektą wpływu *cross-over* wskazała większą przewagę ruksolitynibu nad grupą kontrolną (**HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,63**). Współczynnik całkowitego przeżycia 144 tygodni, oszacowany metodą Kaplana-Meire'a, wyniósł 78% w grupie ruksolitynibu, 61% w grupie kontrolnej (analiza ITT) oraz 31% w grupie kontrolnej po korekcie efektu *cross-over*. Odpowiada to bezwzględnej redukcji ryzyka przy leczeniu ruksolitynibem o **17-47%** w stosunku do chorych z grupy kontrolnej w 144. tygodniu leczenia.





Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meier'a przeżycia całkowitego pacjentów w badaniach COMFORT [Vannucchi 2015]: A. analiza ITT. B. analiza w zależności od kategorii ryzyka wg IPSS. C. analiza z korektą efektu cross-over.

Należy zwrócić uwagę, że krzywe Kaplana Meier'a po 144. tygodniu leczenia **zbiegają się** (w przypadku analizy ITT).

Jakość życia

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Wyniki z 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I wskazały na długotrwałą poprawę jakości życia podczas terapii ruksolitynibem, zarówno pod względem ogólnego stanu zdrowia oraz 3 domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (funkcjonowanie w rolach, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie).

Inne punkty końcowe

Zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Odsetek pacjentów leczonych ruksolitynibem, u których wystąpiło zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ w jakimkolwiek momencie badania podczas 3-letniego okresu obserwacji wyniósł 59% (91 z 155 zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu). Średnia redukcja objętości śledziona u tych pacjentów po 96 i 144 tygodniach obserwacji utrzymała się na poziomie zbliżonym do obserwowanego po 24 tygodniach terapii (31,6%) i wyniosła odpowiednio 35% i 34,1%.

Pacjenci z grupy placebo, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem również doświadczyli wyraźnego zmniejszenia objętości śledziona. Po 2-latach obserwacji (mediana czasu terapii ruksolitynibem ok. 14 miesięcy), średnia procentowa redukcja objętości śledziona względem wartości w momencie przejścia na terapię ruksolitynibem wyniosła 30%, natomiast względem wartości wyjściowej na początku badania wyniosła 18%.

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Podczas 3-letniej obserwacji zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ stwierdzono u 51% pacjentów stale przyjmujących ruksolitynib (97% doświadczyło redukcji śledziona o jakąkolwiek wielkość). Żaden pacjent z grupy BAT, który przeszedł na leczenie ruksolitynibem nie uzyskał trwałej odpowiedzi śledziona na leczenie (redukcji o co najmniej 35%); jakiegokolwiek zmniejszenia śledziona zaobserwowano u około 30% pacjentów.

Średnią procentową redukcję objętości śledziona obserwowaną u pacjentów w badaniu COMFORT-II podczas fazy randomizowanej i fazy przedłużonej badania przedstawia rycina 10 w AKL wnioskodawcy (AKL str. 76).

Zgodnie z informacjami z publikacji **Harrison 2016**, przedstawiającej wyniki 5-letniej obserwacji badania COMFORT-II, zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ pośród pacjentów zrandomizowanych (pierwotnie) do ruksolitynibu została utrzymana w długoterminowym okresie obserwacji (mediana 3,2 roku). Prawdopodobieństwo utrzymania redukcji obojętności śledziona wyniosło 0,51 (95% CI, 0,38–0,62) dla okresu 3-letniego oraz 0,48 (95% CI, 0,35–0,60) dla okresu 5-letniego u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu.

Wyniki badań niekontrolowanych**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności ruksolitynibu – wyniki badań niekontrolowanych**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Ruksolitynib		
			n	N	%
Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego					
$\geq 35\%$ redukcja objętości śledziony (badanie MRI/CT)	Jung 2015*	w 24. tyg.	38	120	31,7%
	Talpaz 2013		8	40	20,0%
	Verstovsek 2010		11	23	47,8%
$\geq 50\%$ redukcja długości śledziony (badanie palpacyjne)	Verstovsek 2010	w 24. tyg.	43	99	42,2%
	ROBUST**	w 48. tyg.	19	48	39,6%
	Verstovsek 2010		39	99	39,4%
Przeżycie całkowite***					
przeżycie całkowite	ROBUST	w 48. tyg.	HR= 0,89 (95%CI: 0,75; 0,95)		
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)					
przeżycie bez progresji choroby (PFS)	ROBUST	w 48. tyg.	HR=0,87 (95% CI, 0,73;0,94)		
Nasilenie objawów mielofibrozy					
$\geq 50\%$ redukcja TSS wg MFSAF	Jung 2015	w 24. tyg.	47	96	49,0%
	Talpaz 2013		14	41	34,1%
	Verstovsek 2010		61	99	61,6%
	ROBUST	w 48. tyg.	10	48	20,8%
Średnia zmiana wyników domen/skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30			śr./m	N	
domeny	ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia	Jung 2015	w 24. tyg.	5,2	96
		Talpaz 2013		13,6	32
	funkcjonowanie fizyczne	Talpaz 2013		10,3	32
	funkcjonowanie w rolach	Talpaz 2013		11,3	31
	funkcjonowanie emocjonalne	Talpaz 2013		7,3	32
	funkcjonowanie kognitywne	Talpaz 2013		10,8	31
	funkcjonowanie społeczne	Talpaz 2013		12,1	32
skale objawowe	zmęczenie	Talpaz 2013	w 24. tyg.	-17,7	32
	duszność	Talpaz 2013		-14,4	32
	ból	Talpaz 2013		-9,3	32
	nudności i wymioty	Talpaz 2013		-6	32
średnia procentowa zmiana wyników skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30					
skale objawowe	zmęczenie	Talpaz 2013	w 24. tyg.	-8,2	96
	bezsennaść	Talpaz 2013		-12,1	96
	duszność	Talpaz 2013		4,7	96
	utrata apetytu	Talpaz 2013		-41,4	96
	ból	Talpaz 2013		-16,3	96

*odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ redukcją objętości śledziony w dowolnym momencie badania wyniósł 38,3%**odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją długości śledziony w dowolnym momencie badania wyniósł 66,7%

***oszacowanie wg Kaplana-Meier'a.

Wpływ leczenia na jakość życia

W badaniach niekontrolowanych ruksolitynibu (Jung 2015, Talpaz 2013) odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tygodniu badania (szczegółowe dane w tabeli powyżej). W badaniu Talpaz 2013 w obrębie domen: ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach, funkcjonowanie kognitywne oraz funkcjonowanie społeczne wykazano co najmniej 10-punktową zmianę świadcząca o istotności klinicznej wyniku. W powyższych badaniach odnotowano również poprawę względem poziomu wyjściowego

wyników skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tyg. terapii, z wyjątkiem duszności w badaniu Jung 2015.

Wpływ leczenia na nasilenie objawów mielofibrozy

W badaniach Jung 2015, Mead 2015/ROBUST i Talpaz 2013 ocenę nasilenia objawów mielofibrozy przeprowadzono kwestionariuszem MFSAF v2.0 (wersja 7-punktowa), a w badaniu Verstovsek 2010 kwestionariuszem MFSAF w wersji 15-punktowej. Po 24. tygodniach terapii odsetek pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) zmierzoną kwestionariuszem MFSAF (dowolna wersja) wynosił od 34% do 62%. W 48. tygodniu terapii odsetek pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję TSS w badaniu ROBUST wyniósł 21%. (tabela powyżej)

Wpływ leczenia na wielkość śledziony

Odsetki pacjentów uzyskujących $\geq 35\%$ redukcję objętości śledziony ocenioną badaniem MRI/CT oraz uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony ocenioną badaniem palpacyjnym podczas terapii ruksolitynibem w badaniach niekontrolowanych zestawiono w tabeli powyżej.

W niniejszej AWA odstąpiono od prezentowania wyników metaanalizy powyższych badań przeprowadzonej przez wnioskodawcę, z powodu znacznie różniących się kryteriów włączenia do danych badań (wykorzystanie różnych wskaźników prognostycznych, różne grupy ryzyka, inne oceny w skali ECOG, różne dawki ruksolitynibu).

4.2.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wpływ leczenia ruksolitynibem na morfologię szpiku kostnego

Brak jest opublikowanych w formie pełnotekstowej danych dotyczących mających kluczowe znaczenie parametrów, takich jak wpływ na włóknienie szpiku oraz obraz krwi.

Jedynie dane dostępne na ten temat pochodzą z abstraktów konferencyjnych prezentujących dane dotyczące wpływu długookresowej terapii ruksolitynibem na zwłóknienie szpiku kostnego [Kvasnicka2013a, Kvasnicka 2013b] w szerszej niż wnioskowana populacji. Kvasnicka i wsp. dokonali oceny wpływu terapii ruksolitynibem na morfologię szpiku kostnego u pacjentów z mielofibrozą leczonych w ośrodku MDACC (MD Anderson Cancer Center, Houston) w ramach badania **Verstovsek 2010**. Uzyskane wyniki porównano z wynikami kohorty pacjentów leczonych BAT (ang. *best available therapy*). Dane pacjentów leczonych BAT pochodziły z wieloośrodkowej, niezależnej, obserwacyjnej bazy danych i były zbierane prospektywnie. Pacjentów z grupy BAT leczono różnymi terapiami stosowanymi sekwencyjnie lub pozostawiano na obserwacji; większość pacjentów otrzymywała terapię hydroksymocznikiem, kilkoro pacjentów leczono interferonem-alfa. Zmiany względem wartości początkowej stopnia zwłóknienia szpiku klasyfikowano jako poprawa, stabilizacja lub pogorszenie.

Charakterystykę pacjentów leczonych ruksolitynibem i BAT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zestawienie charakterystyki pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz leczonych BAT [Kvasnicka 2013b]

Parametr	Ruksolitynib	BAT
Wiek, średnia, lata	66,8	59,3
Płeć, kobiety/mężczyźni, %	44 / 56	53 / 47
Stopień ryzyka wg IPSS, %	wysokie	18
	pośrednie-2	17
	pośrednie-1	37
	niskie	28
Rozmiar śledziony (średnia długość śledziony poniżej lewego łuku żebrowego w badaniu palpacyjnym), cm	18,8	3,8

Podczas terapii ruksolitynibem biopsję szpiku wykonano na początku badania a następnie po 24 (n=68 pacjentów), 48 (n=38), 54 (n=24), 60 (n=10) i 66 (n=4) miesiącach terapii. Stopień zwłóknienia szpiku był oceniany wg 4-stopniowej skali WHO (0-3) niezależnie przez dwóch autorów, a następnie sprawdzany przez 3 autora. Końcową ocenę stopnia zwłóknienia szpiku przyznawano w drodze porozumienia 3 autorów

zasłепionych co do charakterystyki i wyników pacjentów. Dokładność oceny dla losowo wybranych biopsji sprawdziło konsorcjum 8 hematologów z European LeukemiaNET.

Na początku badania zwłóknienie szpiku kostnego stopnia 1., 2. i 3. odnotowano odpowiednio u 22%, 53% i 25% z 68 pacjentów leczonych ruksolitynibem. Rozkład stopni zwłóknienia szpiku na początku terapii nie różnił się między grupą ruksolitynibu i kohortą osób leczonych BAT ($p=0,308$). Po 24, 48 i 60 miesiącach terapii, więcej pacjentów w grupie ruksolitynibu odnotowywało poprawę lub stabilizację stopnia zwłóknienia szpiku względem wartości początkowej w porównaniu z grupą BAT. Natomiast pogorszenie zwłóknienia szpiku było częściej odnotowywane w grupie leczonych BAT w porównaniu z grupą ruksolitynibu. Większość pacjentów leczonych ruksolitynibem uzyskała trwałą redukcję wielkości śledziony; wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości śledziony był powiązany z poprawą lub stabilizacją morfologii szpiku kostnego. U pacjentów leczonych ruksolitynibem, poprawa lub stabilizacja morfologii szpiku kostnego w 24. tygodniu terapii wiązała się z redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z pogorszeniem morfologii szpiku kostnego w 24. tygodniu terapii ($HR=0,604$; 95%CI: 0,151; 2,415).

Tabela 25. Odsetek pacjentów z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem stopnia zwłóknienia szpiku podczas terapii ruksolitynibem w porównaniu z kohortą pacjentów leczonych BAT [Kvasnicka 2013a]

	24. miesiąc		48. miesiąc		60. miesiąc*	
	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT
Wszyscy pacjenci	N=68	N=97	N=38	N=63	N=26	N=32
Poprawa, %	15	6	24	2	35	3
Stabilizacja, %	57	54	50	46	42	28
Pacjenci z zwłóknieniem szpiku <3 stopnia**	N=51	N=63	N=32	N=44	N=23	N=29
Pogorszenie, %	37	62	31	75	26	76
OR (95%CI)	0,40 (0,18; 0,87)		0,16 (0,06; 0,46)#		0,07 (0,01; 0,34)	

*pacjenci z oceną stopnia zwłóknienia szpiku w 54., 60. lub 66. miesiącu terapii (ostatni uzyskany pomiar) **pacjentów z 3 stopniem zwłóknienia szpiku na początku badania wykluczano ponieważ mogli osiągnąć jedynie poprawę lub stabilizację. # w publikacji Kvasnicka 2013b wynik ten wynosi: 0.11 (95% CI: 0,03-0,43).

Skuteczność praktyczna

Na podstawie publikacji do badań JUMP i Geyer 2014. Ruksolitynib nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, brak więc danych NFZ w zakresie skuteczności praktycznej.

Badanie JUMP jest badaniem fazy IIIb typu „expanded-access” prowadzonym w państwach, w których nie ma dostępu do leku Jakavi poza badaniami klinicznymi. Jest to badanie wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartą, z którego w tym momencie dostępne są dane dla 1144 pacjentów z mielofibrozą (pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwonicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka wysokiego, pośredniego-2 lub pośredniego-1, z śledziona wyczuwalną co najmniej 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego) poddanych terapii lekiem Jakavi w dawce początkowej wynoszącej 5 mg, 15 mg lub 20 mg BID w zależności od początkowej liczby płytek krwi. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku Jakavi. Dodatkowe analizy uwzględniają m.in.: zmianę wielkości śledziony, zmianę całkowitego wyniku nasilenia objawów zmierzoną kwestionariuszem FACT-Lymphoma (FACT-Lym), przeżycie bez progresji choroby i przeżycie całkowite.

Odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne prezentujące wyniki badania JUMP. Pierwszy abstrakt dotyczył populacji 520 osób, drugi 1144 osób. Wśród 1144 pacjentów włączonych do badania 58,8% ($n=673$) stanowiły osoby z pierwotną mielofibrozą, mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres, 18-89), 46,7% stanowiły kobiety, mediana początkowego powiększenia śledziony wynosiła 13 cm poniżej lewego łuku żebrowego, mediana liczby płytek krwi wyniosła $253 \times 10^9/l$, średnia całkowitego wyniku wg kwestionariusza FACT-Lym wyniosła 41,9. W momencie analizy danych z badania większość pacjentów (69%) pozostawała na terapii ruksolitynibem w ramach badania JUMP (35,5%) lub zakończyła terapię ruksolitynibem zgodnie z protokołem (33,5% przeszło na ruksolitynib dostępny komercyjnie). Głównymi przyczynami zaprzestania leczenia były zdarzenia niepożądane (13,8%), progresja choroby (7,1%) i zgon (3,8%).

Mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 11,1 miesiąca. U większości pacjentów (75,7%) nastąpiła zmiana dawki leku, a 23,9% miało przerwę w terapii ruksolitynibem.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były anemia (33,3%) i trombocytopenia (12,5%), jednak odsetek rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia tych zdarzeń był niewielki (łącznie 5,8%). Podczas terapii ruksolitynibem średnie stężenie hemoglobiny u pacjentów obniżyło się z poziomu początkowego (108 g/l) do najniższej wartości 85 g/l ok. 8.-12. tygodnia terapii, a następnie wróciło do poziomu bliskiego wartości

początkowej po 12. tygodniu leczenia. Natomiast średnia liczba płytek krwi obniżyła się od wartości początkowej ($318 \times 10^9/l$) do poziomu najniższego $139 \times 10^9/l$ i pozostała stabilna w trakcie dalszej terapii.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony ocenioną w badaniu palpacyjnym w 24. i 48. tygodniu terapii wyniósł odpowiednio 55% (431/782) i 61% (301/497), natomiast redukcję 25-50% osiągnęło odpowiednio 23% (181/782) i 18% (88/497) chorych. W dowolnym momencie terapii $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony względem wartości wyjściowej odnotowano u 69% (733/1062) pacjentów.

Klinicznie istotna poprawa całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym była obserwowana już ok. 4. tygodnia terapii i utrzymywała się do 48. tygodnia (średnia zmiana względem wartości początkowej: 4. tydzień 11,0; 48 tydzień 9,4; zakres dla minimalnej istotnej różnicy wynosi od 6,5 do 11,2 punktu).

Analizą opracowania Geyer 2014 dotyczącego skuteczności praktycznej ruksolitynibu po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych objęto 28 pacjentów, których leczono ruksolitynibem w jednym z ośrodków od listopada 2011 do maja 2012. Leczenie ruksolitynibem otrzymali chorzy na mielofibrozę pierwotną (N=15) i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej (N=6) i nadpłytkowości samoistnej (N=7). Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci mieli powiększoną śledzionę o średnio 12 cm (zakres 0-36 cm) i objawy ogólne związane z mielofibrozą: zmęczenie (78%), wczesne uczucie sytości (25%), poty nocne (68%), ból brzucha (61%), utrata masy ciała (57%), ból kości (21%), gorączka (11%). Pacjenci należeli do grupy ryzyka pośredniego-1 (54%), pośredniego-2 (18%) i wysokiego (29%) wg systemu prognostycznego DIPSS-Plus.

Dane dotyczące skuteczności dostępne były dla 22 pacjentów, po okresie obserwacji o medianie 72 dni (zakres: 4; 144). Stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziony u 64% pacjentów, natomiast brak wyczuwalnej śledziony w badaniu palpacyjnym stwierdzono u 36% chorych. Odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych takich jak: zmęczenie (u 75% pacjentów), wczesne uczucie sytości (71%), poty nocne (53%), ból brzucha (71%), świąd (56%), utrata masy ciała (69%), ból kości (33%) i gorączka (33%). Dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych dostępne były dla wszystkich pacjentów i dotyczyły głównie anemii i trombocytopenii. Przeprowadzenie przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych było konieczne u 9 pacjentów, z czego u trzech chorych występował obniżony poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem (< 9 g/dl). Zmniejszenie liczby płytek krwi wystąpiło u większości pacjentów i było o łagodnym stopniu nasilenia, w tym u pacjentów z obniżoną, początkową liczbą płytek krwi. U wszystkich pacjentów z początkowo obniżoną liczbą płytek krwi odnotowywano zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych. Terapię ruksolitynibem przerwało 4 pacjentów (14%) z powodu progresji choroby wymagającej przeprowadzenia przeszczepu szpiku kostnego (N=2), braku zmniejszenia objawów ogólnych (N=1) i biegunki (N=1). Dwóch pacjentów ze stwierdzoną anemią przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem przerwało terapię z powodu nasilającej się cytopenii. Po przerwaniu terapii ruksolitynibem nie stwierdzano nasilenia objawów ogólnych u żadnego z pacjentów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Poniżej przedstawiono wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa przygotowanej w oparciu o badania COMFORT-I i COMFORT-II. W poniższej tabeli zebrano wyniki dla punktów końcowych, dla których zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami, pominięto wyniki nieistotne statystycznie (jedynie w przypadku hematologicznych zdarzeń niepożądanych przedstawiono wszystkie wyniki).

Tabela 26. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: wyniki badań randomizowanych COMFORT-I i COMFORT-II (faza randomizowana)

Zdarzenia niepożądane		COMFORT-I, n/N (%)		RR (95%CI)	RD (95% CI)	COMFORT-II, n/N (%)		RR (95%CI)	RD (95% CI)
		ruksolitynib	placebo			ruksolitynib	BAT		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		17/155 (11,0%)	16/151 (10,6%)	1,04 (0,54; 1,97) p=0,917 (NS)	-	12/146 (8,2%)	4/73 (5,5%)	1,5 (0,5; 4,49) p=0,468 (NS)	-
Zdarzenia niepożądane: zaburzenia krwi i układu chłonnego									
Anemia	ogółem	149/155 (96,1%)	131/151 (86,8%)	1,11 (1,03; 1,19) p=0,004	0,09 (0,03; 0,16) p=0,003	141/146 (96,6%)	66/70 (94,3%)	1,02 (0,96; 1,09) p=0,471 (NS)	-
	stopień 3. lub 4.	70/155 (45,2%)	29/151 (19,2%)	2,35 (1,62; 3,41) p<0,001	0,26 (0,16; 0,36) p<0,001	62/146 (42,5%)	22/70 (31,4%)	1,35 (0,91; 2,00) p=0,134 (NS)	-
Neutropenia	ogółem	29/155 (18,7%)	6/151 (4,0%)	4,71 (2,01; 11,02) p<0,001	0,15 (0,08; 0,22) p<0,001	-	-	-	-
	stopień 3. lub 4.	11/155 (7,1%)	3/151 (2,0%)	3,57 (1,02; 12,55) p=0,047	0,05 (0,005; 0,10) p=0,030	-	-	-	-
Trombocytopenia	ogółem	108/155 (69,7%)	46/151 (30,5%)	2,29 (1,76; 2,97) p<0,001	0,39 (0,29; 0,495) p<0,001	99/146 (67,8%)	20/69 (29,0%)	2,34 (1,59; 3,44) p<0,001	0,39 (0,26; 0,52) p<0,001
	stopień 3. lub 4.	20/155 (12,9%)	2/151 (1,3%)	9,74 (2,32; 40,96) p=0,002	0,12 (0,06; 0,17) p<0,001	12/146 (8,2%)	5/69 (7,2%)	1,13 (0,42; 3,09) p=0,806 (NS)	-
Krwawienie	stopień 3. lub 4.	6/155 (3,9%)	5/151 (3,3%)	1,17 (0,36; 3,75) p=0,793 (NS)	-	-	-	-	-
Podbiegnięcia krwawe	ogółem	36/155 (23,2%)	22/151 (14,6%)	1,59 (0,99; 2,58) p=0,057 (NS)	0,09 (0; 0,17) p=0,051 (NS)	-	-	-	-
	stopień 3. lub 4.	1/155 (0,6%)	0/151 (0%)	2,92 (0,12; 71,20) p=0,510 (NS)	-	-	-	-	-
Transfuzja co najmniej jednej jednostki KKCz		-	-	-	-	74/146 (51,0%)	28/73 (38,0%)	1,32 (0,95; 1,84) p=0,1 (NS)	=
Zdarzenia niepożądane: zaburzenia układu pokarmowego									
Ból brzucha	ogółem	16/155 (10,3%)	62/151 (41,1%)	0,25 (0,15; 0,42) p<0,001	-0,31 (-0,40; -0,21) p<0,001	16/146 (11,0%)	10/73 (13,7%)	0,80 (0,38; 1,67) p=0,554	-
	stopień 3. lub 4.	4/155 (2,6%)	17/151 (11,3%)	0,23 (0,08; 0,67) p=0,007	-0,09 (-0,14; -0,03) p=0,003	5/146 (3,4%)	2/73 (2,7%)	1,25 (0,25; 6,29) p=0,787	-
Zdarzenia niepożądane: zaburzenia układu nerwowego									
Ból głowy	ogółem	23/155 (14,8%)	8/151 (5,3%)	2,80 (1,29; 6,07) p=0,009	0,09 (0,03; 0,16) p=0,005	15/146 (10,3%)	3/73 (4,1%)	2,50 (0,75; 8,36) p=0,137 (NS)	-
Zawroty głowy	ogółem	23/155 (14,8%)	10/151 (6,6%)	2,24 (1,10; 4,55) p=0,025	0,08 (0,01; 0,15) p=0,019	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane: zaburzenia ogólne									
Wybroczyny	ogółem	29/155 (18,7%)	14/151 (9,3%)	2,02 (1,11; 3,67) p=0,0212	0,09 (0,02; 0,18) p=0,016	-	-	-	-

KKCz - koncentrat krwinek czerwonych. [^] - dane z publikacji Harrison 2012

Zestawienia punktów końcowych dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla których nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą eksperymentalną a grupami kontrolnymi nie przedstawiono w niniejszej AWA. Przedstawione są one w Analizie klinicznej wnioskodawcy - *Rozdział 4.2.5.2 Ocena bezpieczeństwa*.

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązała się z:

- **większym ryzykiem** wystąpienia anemii ogółem (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19) oraz anemii 3. lub 4. stopnia nasilenia (RR=2,35; 95%CI: 1,62; 3,41);
- prawie 5-krotnie **większym ryzykiem** wystąpienia neutropenii ogółem (RR=4,71; 95%CI: 2,01; 11,02) oraz neutropenii 3. lub 4. stopnia nasilenia (RR=3,57; 95%CI: 1,02; 12,55);
- ponad 2-krotnie **większym ryzykiem** wystąpienia trombocytopenii ogółem (RR=2,29; 95%CI: 1,76; 2,97);
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia bólu brzucha ogółem (RR=0,25; 95%CI: 0,15; 0,42) oraz stopnia 3. lub 4. (RR=0,23; 95%CI: 0,08; 0,67);
- prawie 3-krotnie **większym ryzykiem** wystąpienia bólu głowy (RR=2,80; 95%CI: 1,29; 6,07);
- około 2,5-krotnie **większym prawdopodobieństwem** zawrotów głowy (RR=2,24; 95%CI: 1,10; 4,55);
- 2-krotnie **większym ryzykiem** wystąpienia wybroczyn (RR=2,02; 95%CI: 1,11; 3,67).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a placebo. Zaobserwowane większe ryzyko wystąpienia podbiegnięć krwawych ogółem jest na granicy istotności statystycznej (RR=1,59 (0,99; 2,58), p=0,057; RD=0,09 (0; 0,17), p=0,051).

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Terapia ruksolitynibem w porównaniu z BAT wiązała się z istotnie statystycznie:

- ponad 2-krotnie **większym** prawdopodobieństwem wystąpienia trombocytopenii ogółem w porównaniu z terapią BAT (RR=2,34; 95%CI: 1,59; 3,44).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczonych ruksolitynibem a grupą leczonych BAT.

Wyniki bezpieczeństwa z obserwacji długoterminowych badań COMFORT

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi podczas 2- i 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I, wśród pacjentów przyjmujących ruksolitynib były trombocytopenia i anemia. Częstość nowych przypadków anemii stopnia 3 i 4 była największa podczas początkowych 6 miesięcy terapii (ok. 30%) i zmniejszała się wraz z wydłużaniem terapii (<5%). W grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib nie odnotowano nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej. W przypadku dwóch pacjentów leczonych ruksolitynibem i pierwotnie włączonych do grupy placebo, odnotowano dwa przypadki transformacji białaczkowej. Po kolejnym roku obserwacji stwierdzono 4 nowe przypadki transformacji białaczkowej (po 2 w grupach ruksolitynibu i placebo).

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w 2-letnim okresie obserwacji były anemia, leukopenia i trombocytopenia. Nie zaobserwowano różnicy pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie częstości transfuzji czerwonych krwinek krwi.

W trakcie 3-letniego okresu obserwacji najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były anemia i trombocytopenia. W grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib poziom hemoglobiny spadł w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii, jednak w dalszym okresie powrócił do wartości zbliżonych do wyjściowych. Obserwowany średni poziom płytek krwi w grupie ruksolitynibu był niższy niż przed rozpoczęciem badania i nie zmieniał się w jego trakcie. Transformację białaczkową stwierdzono u 5 (3,4%) pacjentów z grupy ruksolitynibu i 4 (5,5%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania nowych przypadków lub pogorszenia hematologicznych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II w fazie randomizowanej i przedłużonej [Cervantes 2013 suplement tabela 2]

Punkt końcowy		Ruksolitynib		BAT	
		Faza randomizowana + faza przedłużona (N=146)		po przejściu na leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej (N=45)	
		n	%	n	%
anemia	ogółem	120	82,20%	35	77,80%
	stopień 3. lub 4	62	42,50%	20	44,40%
leukopenia	ogółem	33	22,60%	11	24,40%
	stopień 3. lub 4	6	4,10%	6	13,30%
limfocytopenia	ogółem	85	58,20%	25	55,60%
	stopień 3. lub 4	40	27,40%	10	22,20%
obniżony poziom neutrofilii	ogółem	23	15,80%	9	20,00%
	stopień 3. lub 4	11	7,50%	7	15,60%
trombocytopenia	ogółem	108	74,0%	30	66,7%
	stopień 3. lub 4	19	13,0%	11	24,4%

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W trakcie 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I nie stwierdzono istotnych zmian odnośnie częstości i nasilenia niehematologicznych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib w porównaniu do częstości obserwowanych podczas fazy randomizowanej badania. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 1 i 2 były zmęczenie, biegunka, wybroczyny i obrzęk obwodowy.

Tabela 28. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane dla fazy randomizowanej i przedłużonej badania COMFORT-I (2-letni okres obserwacji) [Verstovsek 2013, tabela 1]

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib	placebo	ruksolitynib			
	< 6 mies.		6-12 mies.	12-18 mies.	18-24 mies.	>24 mies.
bezsensność	10,7%	10,7%	4,2%	2,0%	2,8%	4,1%
biegunka	23,2%	22,9%	5,7%	5,7%	3,4%	10,3%
ból brzucha	10,1%	40,7%	5,0%	4,9%	0,0%	8,2%
ból głowy	15,5%	5,0%	0,9%	2,1%	1,5%	0,0%
ból kończyn	11,4%	10,7%	8,5%	4,3%	1,6%	0,0%
ból stawów	10,1%	7,9%	2,5%	5,0%	0,0%	4,4%
duszność	16,8%	16,1%	4,5%	6,4%	4,8%	4,9%
gorączka	11,3%	6,4%	2,4%	3,7%	6,7%	8,2%
nudności	12,8%	17,0%	5,2%	3,0%	0,0%	8,0%
obrzęk obwodowy	16,7%	23,2%	5,3%	6,3%	4,8%	5,1%
wybroczyny	18,1%	9,2%	5,5%	4,3%	1,6%	0,0%
wymioty	12,0%	10,8%	2,5%	1,0%	0,0%	4,0%
zaparcia	12,0%	12,1%	4,2%	5,9%	4,3%	8,7%
zawroty głowy	14,2%	6,5%	5,3%	6,5%	3,2%	4,5%
zmęczenie	25,7%	31,9%	5,8%	7,9%	8,4%	5,4%

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Wyniki 3-letniej obserwacji badania COMFORT-II wskazują, iż najczęściej raportowane były zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu 1 lub 2 stopnia. W porównaniu do częstości występowania zdarzenia niepożądanych podczas fazy randomizowanej badania, zaobserwowano redukcję ich występowania w trakcie terapii długoterminowej.

Tabela 29. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane dla fazy randomizowanej i przedłużonej badania COMFORT-II (3-letni okres obserwacji) [Cervantes 2013, tabela 2]

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib		BAT	
	faza randomizowana N=146	faza randomizowana + faza przedłużonej N=146	faza randomizowana N=73	po przejściu na leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej N=45
pacjentolata terapii	170,12	304,87	66,98	44,95
wszystkie stopnie nasilenia (stopnia 3. lub 4.) – częstość/100 pacjentolat terapii				
astenia	16,5 (2,4)	11,5 (1,6)	13,4 (1,5)	17,8 (2,2)
bezsennaść	5,3 (0)	3,9 (0)	10,5 (0)	8,9 (0)
biegunka	22,3 (1,2)	15,4 (0,7)	19,4 (0)	20 (0)
ból brzucha	10 (2,9)	6,6 (1,6)	19,4 (4,5)	6,7 (2,2)
ból głowy	10,6 (1,2)	6,9 (0,7)	6 (0)	15,6 (0)
ból kończyn	10 (0,6)	7,2 (0,3)	6 (0)	20 (0)
ból pleców	10,6 (1,8)	7,5 (1,3)	14,9 (0)	6,7 (0)
ból stawów	11,2 (1,2)	8,9 (0,7)	10,5 (0)	13,3 (2,2)
duszność	14,1 (1,2)	11,2 (1,3)	22,4 (4,5)	20 (2,2)
gorączka	12,9 (1,8)	11,5 (1,3)	10,5 (0)	13,3 (0)
kaszel	12,9 (0)	10,5 (0)	17,9 (1,5)	11,1 (2,2)
krwawienie z nosa	7,6 (0)	5,2 (0,7)	7,5 (0)	11,1 (0)
nudności	12,3 (0,6)	8,9 (0,3)	10,5 (0)	8,9 (0)
obrzęk obwodowy	20 (0)	17,4 (0)	31,4 (1,5)	17,8 (2,2)
przyrost masy ciała	13,5 (1,8)	9,5 (1)	1,5 (0)	8,9 (0)
świąd	5,3 (0)	5,2 (0)	19,4 (0)	8,9 (0)
zapalenie nosogardzieli	15,9 (0)	11,8 (0)	14,9 (0)	8,9 (0)
zapalenie oskrzeli	10,6 (1,2)	11,5 (1,3)	9 (1,5)	6,7 (0)
zmęczenie	13,5 (0,6)	11,2 (0,7)	11,9 (0)	13,3 (2,2)

Wyniki obserwacji 5-letniej

Wyniki 5-letniej obserwacji badania COMFORT-II (publikacja **Harrison 2016**) wskazują, iż nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych w dłuższym czasie ekspozycji w porównaniu z poprzednimi publikacjami. Nie odnotowano także nowych oraz nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych.

Publikacja **Harrison 2016** wymienia jako najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. anemię (22,5%), trombocytopenię (15,2%), zapalenie płuc (5,8%), ogólne pogorszenie stanu zdrowia (4,2%) oraz duszność (4,2%).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II przeprowadzono ocenę zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, do których zaliczono: anemię, trombocytopenię, leukopenię, krwawienia, infekcje, przyrost masy ciała, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, podwyższony poziom transaminaz, zwiększone ciśnienie skurczowe oraz wtórne nowotwory. Częstość zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu malała wraz z dłuższym okresem przyjmowania leku. Najwyższą częstość zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (w tym anemii) obserwowano w pierwszych 6 miesiącach terapii.

Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w grupie ruksolitynibu w 6-cio miesięcznych przedziałach czasowych podczas badania COMFORT-II [Cervantes 2013, tabela 3]

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib – faza randomizowana + faza przedłużona					
	0-24 tydz. (N=146) %	24-48 tydz. (N=134) %	48-72 tydz. (N=116) %	72-96 tydz. (N=101) %	96-120 tydz. (N=93) %	120-144 tydz. (N=81) %
anemia	34,9	12,7	8,6	13,9	8,6	7,4
trombocytopenia	43,2	22,4	15,5	12,9	10,8	12,3
krwawienie ogółem	17,1	14,2	9,5	11,9	7,5	9,9

krwawienie z nosa	6,8	1,5	0,9	4,0	0,0	1,2
krwiak	5,5	4,5	3,4	1,0	0,0	2,5
infekcje ogółem	50,0	35,1	37,9	25,7	43,0	33,3
zapalenie oskrzeli	3,4	6,7	8,6	3,0	10,8	4,9
nieżyt żołądka i jelit	5,5	3,0	0,9	1,0	2,2	1,2
zapalenie nosogardzieli	13,7	5,2	7,8	4,0	10,8	3,7
infekcja dróg moczowych	4,8	2,2	5,2	4,0	5,4	3,7
przyrost masy ciała	8,2	8,2	5,2	5,0	2,2	0,0

Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia ruksolitynibem

Wyniki badań COMFORT-I i COMFORT-II raportują wystąpienie nowych zdarzeń niepożądanych lub nasilenie istniejących po zakończeniu terapii ruksolitynibem. Częstość ich występowania nie różniła się znacząco między okresem terapii a czasem po zakończeniu leczenia.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia po zakończeniu terapii ruksolitynibem wyniosła 36% w grupie interwencyjnej i 50% w grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego podczas badania COMFORT-II po odstawieniu leku, w tym w grupie BAT po włączeniu do fazy rozszerzonej badania, wyniósł ok. 30% w każdej z grup. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w przedłużonym okresie obserwacji były infekcje (14%) i trombocytopenia (10%).

4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Jakavi

W programie badań klinicznych nasilenie działań niepożądanych oceniano wg kryteriów CTCAE, gdzie stopień 1 = zdarzenia o nasileniu łagodnym, stopień 2 = o nasileniu umiarkowanym, stopień 3 = o nasileniu ciężkim, a stopień 4 = zdarzenia zagrażające życiu.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych. Działania niepożądane zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 31. Tabełacyjne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku	Ruksolitynib – pacjenci z włóknieniem szpiku (n=301*)		
		Wszystkie stopnie CTCAE (%)	Stopień 3/4 wg CTCAE (%)	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego	12,3	1,0	Bardzo często
	Półpasiec	4,3	0,3	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	82,4	42,5	Bardzo często
	Małopłytkowość	69,8	11,3	Bardzo często
	Neutropenia	15,6	6,6	Bardzo często
	Krwawienie (wsze kie krwawienia, w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	32,6	4,7	Bardzo często
	Krwawienie śródczaszkowe	1	1	Często
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	5	1,3	Często
	Wylewy podskórne	21,3	0,3	Bardzo często
	Inne krwawienia (w tym krwawienia z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz)	13,3	2,3	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała	10	1,3	Bardzo często
	Hipercholesterolemia	16,6	0	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku	Ruksolitynib – pacjenci z włóknieniem szpiku (n=301*)		
		Wszystkie stopnie CTCAE (%)	Stopień 3/4 wg CTCAE (%)	Kategoria częstości
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	15	0,3	Bardzo często
	Ból głowy	13,9	0,5	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia z oddawaniem gazów	2,9	0	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	26,9	1,3	Bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	19,3	0	Bardzo często

* Pacjenci z włóknieniem szpiku zrandomizowani i leczeni ruksolitynibem w badaniach osiowych III fazy COMFORT-I i COMFORT-II

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i krwawienia (32,6%). Do najczęstszych hematologicznych działań niepożądanych leku należą: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (15,6%). Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku są wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,0%) i ból głowy (13,9%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedokrwistość

W badaniach klinicznych III fazy mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 2 lub wyższego wg CTCAE wyniosła 1,5 miesiąca. Jeden pacjent (0,3%) przerwał leczenie z powodu niedokrwistości.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny osiągnęło nadir wynoszący około 10 g/litr poniżej wartości wyjściowych po 8 do 12 tygodniach leczenia, a następnie stopniowo powracało, by osiągnąć nowy stan stacjonarny wynoszący około 5 g/litr poniżej wartości wyjściowych. Prawidłowość tę obserwowano u pacjentów niezależnie od tego, czy otrzymali oni transfuzję krwi podczas leczenia, czy nie.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu COMFORT-I 60,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi i 37,7% pacjentów przyjmujących placebo otrzymało transfuzję masy erytrocytarnej podczas leczenia randomizowanego. W badaniu COMFORT-II częstość podawania transfuzji masy erytrocytarnej wynosiła 53,4% w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi oraz 41,1% w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię.

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej 50 000/mm³ wyniosła 14 dni. Płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Jakavi oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 100 000/mm³ do 200 000/mm³ przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi >200 000/mm³ (64,2% w porównaniu z 38,5%).

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4 mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. Wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki leku z powodu neutropenii zgłaszano u 1,0% pacjentów, a 0,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu neutropenii.

Krwawienie

W badaniach osiowych III fazy krwawienia (w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia) zgłaszano u 32,6% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi oraz u 23,2% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne (placebo lub najlepszą dostępną terapię). Częstość występowania zdarzeń stopnia 3-4 była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi i otrzymujących leczenie referencyjne (4,7% w porównaniu z 3,1%). Większość pacjentów z krwawieniem występującym podczas leczenia zgłaszało wylewy podskórne (65,3%). Wylewy podskórne były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi w porównaniu z leczeniem referencyjnym (21,3% w porównaniu z 11,6%). Krwawienie śródczaszkowe zgłaszano u 1% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi oraz u 0,9% pacjentów narażonych na leczenie

referencyjne. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 5,0% pacjentów narażonych na działanie produktu leczniczego Jakavi w porównaniu z 3,1% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Inne zdarzenia krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz) były zgłaszane u 13,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi oraz u 10,3% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne.

Zakażenia

W badaniach osiowych III fazy zakażenia układu moczowego stopnia 3 lub 4 zgłaszano u 1,0% pacjentów, półpasiec u 4,3%, a gruźlicę u 1,0%.

Wzrost skurczowego ciśnienia krwi

W osiowych badaniach klinicznych III fazy wzrost skurczowego ciśnienia krwi o co najmniej 20 mmHg względem wartości wyjściowych odnotowano u 31,5% pacjentów podczas przynajmniej jednej wizyty w porównaniu z 19,5% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne. W badaniu COMFORT-I średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych wyniósł 0-2 mmHg w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu ze zmniejszeniem o 2-5 mmHg obserwowanym w grupie placebo. W badaniu COMFORT-II różnice w średnich wartościach pomiędzy grupą ruksolitynibu, a grupą kontrolną były niewielkie.

Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

Jeśli produkt leczniczy Jakavi jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę.

Podczas leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 zaleca się częstszą kontrolę (np. dwa razy w tygodniu) parametrów hematologicznych oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych leku związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi.

Przerwanie leczenia

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziona ani złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziona o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziona o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

Komunikaty FDA, URPL

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej ruksolitynib w dniu 06.07.2016 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL i FDA. Poniżej przedstawiono odnalezione komunikaty bezpieczeństwa.

Informacje ze strony URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatów Jakavi.

Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

- **Komunikat ze strony FDA** – marzec 2016 r.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko zakażeń – zapalenie wątroby typu B: u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami HBV biorących Jakavi (w USA pod nazwą Jakafi) odnotowano większe miano wirusa zapalenia wątroby typu B z lub bez zwiększenia aktywności AlAT i AspAT. Wpływ leków Jakafi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Zwiększenie stężenia lipidów: terapia lekami Jakafi jest związana ze wzrostem wartości parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów. Wpływ tych zaburzeń parametrów lipidowych na chorobowość i śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie został określony u pacjentów stosujących Jakafi. Zaleca się ocenę parametrów lipidowych po około 8-12 tygodniach od

rozpoczęcia terapii z zastosowaniem leków Jakafi. Pacjentów należy monitorować i leczyć według klinicznych wytycznych dotyczących leczenia hiperlipidemii.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377314.htm>

Informacje z bazy European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 1,112 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leków Jakavi (do czerwca 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: badania diagnostyczne (342 pacjentów [30,8%]), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (333 pacjentów [29,9%]) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (317 pacjentów [28,5%]).

Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/>, data dostępu: 11.07.2016 r.

Zgodnie z Anekssem II D decyzji o dopuszczeniu produktu leczniczego Jakavi do obrotu, podmiot odpowiedzialny dla tego leku ma przedstawiać EMA:

- co rok (każdego października) dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z fazy rozszerzonej badań COMFORT I i COMFORT II, uwzględniając dane dotyczące punktów końcowych związanych z czasem (przeżycie całkowite, przeżycie bez postępu choroby i przeżycie bez białaczki),
- długoterminowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu, włączając w to odpowiedzi (późne), czas trwania odpowiedzi, jak również zgłoszenia zdarzeń niepożądanych, w tym transformację hematologiczną i wtórne nowotwory złośliwe z badania B2301; pierwszy raport z badania miał być przedstawiony w czerwcu 2015, a końcowy – w grudniu 2019 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf, data dostępu: 20.07.2016 r.

4.3. Komentarz Agencji

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o dwa pierwotne, randomizowane badania kliniczne (COMFORT-I i COMFORT-II). Badanie COMFORT-I, w którym porównywano ruksolitynib z placebo, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badanie COMFORT-II, porównujące ruksolitynib z najlepszą dostępną terapią (BAT), było badaniem otwartym. Jakość badania COMFORT-I oceniono na 5 punktów w skali Jadad, a badania COMFORT-II na 3 punkty, a obniżona ocena wynika z braku zaślepienia.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki 4 badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej (Jung 2015, Mead 2015 /badanie ROBUST, Talpaz 2013 i Vestovsek 2010). Należy mieć na uwadze, że dane te stanowią dowody naukowe o niższym poziomie wiarygodności niż randomizowane badania kliniczne.

Skuteczność kliniczna - wyniki

Brak jest opublikowanych w formie pełnotekstowej danych dotyczących mających kluczowe znaczenie parametrów, takich jak wpływ na włóknienie szpiku oraz obraz krwi. Wpływ na przeżycie pacjentów wykazano w otwartych, przedłużonych fazach badań randomizowanych, dla niektórych z analizowanych okresów obserwacji. Wyniki analizy przeżycia są jednak obciążone znaczną niepewnością, ze względu na cross-over pacjentów do ramienia interwencji. Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (5 lat) nie są istotne statystycznie. Również wyniki dotyczące jakości życia są słabej jakości; jakość życia oceniana przez pacjenta była eksploracyjnym punktem końcowym. W badaniu COMFORT-II nie zastosowano skali MFSAF, która jest właściwa do oceny objawów mielofibrozy.

W fazach randomizowanych badań klinicznych stwierdzono:

- istotnie statystyczną różnicę na korzyść ruksolitynibu w prawdopodobieństwie zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego – zarówno w porównaniu z placebo (24 tyg.) jak i z terapią BAT (24 i 48 tyg.);
- istotnie statystyczną różnicę na korzyść ruksolitynibu w porównaniu z placebo (badanie COMFORT-I, mediana 51 tyg.) w zakresie zwiększenia przeżycia całkowitego – należy jednak zwrócić uwagę iż wynik ten znajduje się na **graniczy istotności statystycznej**;

Należy także wziąć pod uwagę, że **główną przyczyną śmierci** w mielofibrozie jest transformacja do ostrej białaczki – która ma dużo gorsze rokowanie niż nowo zdiagnozowana ostra białaczka. W punkcie końcowym dotyczącym przeżycia wolnego od białaczki **nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic** pomiędzy ruksolitynibem a terapią BAT. Także w przypadku przeżycia bez progresji choroby nie wykazano IS różnicy pomiędzy terapią ruksolitynibem i BAT.

- istotnie statystyczną różnicę na korzyść ruksolitynibu w porównaniu z placebo w prawdopodobieństwie zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ (badanie COMFORT, 24 tyg.);
- istotnie statystyczną różnicę na korzyść ruksolitynibu przy ocenie wpływu terapii ruksolitynibem na jakość życia z wykorzystaniem różnych kwestionariuszy:
 - EORTC QLQ-C30 – przewagę ruksolitynibu nad placebo wykazano we wszystkich domenach ($p < 0,001$), poza funkcjonowaniem kognitywnym ($p = 0,06$) [COMFORT-I], natomiast w porównaniu do terapii BAT odnotowano poprawę w odniesieniu do 2 domen: ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania w rolach [COMFORT-II];
 - kwestionariusz PROMIS – wystąpiła przewaga ruksolitynibu nad placebo w odniesieniu do oceny wpływu zmęczenia na stan chorego ($p < 0,0001$);
 - kwestionariusz PGIC – znacząco częściej wybierali odpowiedzi wskazujące na poprawę w zakresie odczuwanych objawów niż pogorszenie ($p < 0,0001$).

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a placebo / terapią BAT.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie ruksolitynibu wiązało się z zwiększonym ryzykiem hematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemii, trombocytopenii i neutropenii o różnym stopniu nasilenia (w tym 3. i 4.) oraz niehematologicznych, obejmujących np. ból i zawroty głowy.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a placebo. Zaobserwowane większe ryzyko wystąpienia podbiegnięć krwawych ogółem jest na granicy istotności statystycznej (RR=1,59 (0,99; 2,58), $p = 0,057$; RD=0,09 (0; 0,17), $p = 0,051$).

Wyniki 5-letniej obserwacji badania COMFORT-II (publikacja **Harrison 2016**) wskazują, że najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to anemia (22,5%), trombocytopenia (15,2%), zapalenie płuc (5,8%), ogólne pogorszenie stanu zdrowia (4,2%) oraz duszność (4,2%).

Wg informacji zawartych w ChPL produktów Jakavi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i krwawienia (32,6%). Do najczęstszych hematologicznych działań niepożądanych leku należą: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (15,6%). Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku są wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,0%) i ból głowy (13,9%).

Zgodnie z Aneksm II D decyzji o dopuszczeniu produktu leczniczego Jakavi do obrotu, podmiot odpowiedzialny dla tego leku ma przedstawiać EMA:

- co rok (każdego października) dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z fazy rozszerzonej badań COMFORT I i COMFORT II, uwzględniając dane dotyczące punktów końcowych związanych z czasem (przeżycie całkowite, przeżycie bez postępu choroby i przeżycie bez białaczki),
- długoterminowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu, włączając w to odpowiedzi (późne), czas trwania odpowiedzi, jak również zgłoszenia zdarzeń niepożądanych, w tym transformację hematologiczną i wtórne nowotwory złośliwe z badania B2301; pierwszy raport z badania miał być przedstawiony w czerwcu 2015, a końcowy – w grudniu 2019 r.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena kosztowej użyteczności stosowania produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z mielofibrozą w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Ruksolitynib porównywano z najlepszą dostępną terapią (BAT, od ang. *best available treatment*), określoną na podstawie badania COMFORT-II po dopasowaniu do praktyki klinicznej w Polsce na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Zbieżność przyjętej struktury BAT z polską praktyką kliniczną trudno zweryfikować, ponieważ opinii w tym zakresie udzielił tylko jeden ekspert kliniczny – Prof. dr. hab. n. med. ██████████, do którego zwrócono się z prośbą o stanowisko. Jego opinia jest mniej więcej zbieżna z założeniami wnioskodawcy (choć wskazuje niższy udział – dość taniego – hydroksymocznika, tj. 60% zamiast ████████). Dane NFZ odnośnie terapii obecnie stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem D47.1 (także D47.7 oraz D47.9), do których prawdopodobnie klasyfikuje się pacjentów z mielofibrozą, ponieważ kod D47.4 **nie istnieje** w obowiązującej w Polsce Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (Rewizja dziesiąta), potwierdzają, że wskazane leki są stosowane i rozliczane w polskiej praktyce klinicznej, jednak określenie ich dokładnej struktury jest niemożliwe, ponieważ niemożliwe jest wyodrębnienie pacjentów z populacji docelowej (do wybranych podkodów klasyfikowani są również pacjenci z innymi jednostkami chorobowymi niż mielofibroza).

Przyjętą w modelu wnioskodawcy strukturę BAT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Struktura i koszty BAT

Lek/substancja czynna	Struktura BAT na podstawie badania Comfort II*	Struktura przyjęta w modelu po dopasowaniu na podstawie opinii ekspertów klinicznych	Koszt 28-dniowej terapii [PLN]
hydroksymocznik	██████	██████	31,89
anagrelid	██████	██████	1 625,70
prednizon	██████	██████	20,01
metylprednizolon	██████	██████	9,41
prednizolon	██████	██████	29,54
erytropoetyna	██████	██████	4 220,23
talidomid	██████	██████	449,90
lenalidomid	██████	██████	0,00
merkaptopuryna	██████	██████	93,84
tioguanina	██████	██████	5 733,25
danazol	██████	██████	108,70

peginterferon alfa-2a (Pegasys)			0,00
melfalan			56,88
kwas acetylosalicylowy			0,00
cytarabina (arabinozy cytozyny)			24,84
kolchicina			0,00
deferazyroks (Exjade)			0,00
kwas foliowy			0,00
Lizynian kwasu acetylosalicylowego			0,00
Interferon-alfa			511,20

*na podstawie danych niepublikowanych – data on file firmy Novartis

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Dożywotni.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy podkreślić, że model ekonomiczny oparty jest na wynikach badań o stosunkowo krótkim okresie obserwacji. Wpływ na przeżycie wykazano jedynie w fazach otwartych badań, a nie randomizowanych, więc pozytywne wyniki odnośnie przeżycia są wątpliwe. Ponadto, ekstrapolacja wyników na przyszłość łączy się z niepewnością.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Model

W celu porównania opłacalności ruksolitynibu z BAT przystosowano do warunków polskich wykonany na potrzeby rynku brytyjskiego model Markova. Model wykonano w programie Microsoft Excel.

W modelu wyróżniono 4 stany zdrowia: odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, transformację choroby do ostrej białaczki szpikowej oraz zgon. Założono, że odpowiedzią na leczenie jest zmniejszenie objętości śledziny o 35% i więcej, co ma odpowiadać kryterium odpowiedzi w propozycji programu lekowego dla ruksolitynibu (zmniejszenie długości śledziny o co najmniej 50%).

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 12 tygodni, co odpowiada długości okresu oceny skuteczności terapii w badaniu randomizowanym ruksolitynibu.

Pacjenci odpowiadający na leczenie mogą pozostać w tym stanie zdrowia, utracić odpowiedź na leczenie, doświadczyć transformacji białaczkowej lub umrzeć. Natomiast pacjenci nieodpowiadający na leczenie mogą doświadczyć transformacji białaczkowej, zgonu lub powikłań splenomegalii, w tym: splenektomii, konieczności naświetlania śledziny, powikłań naczyniowych.

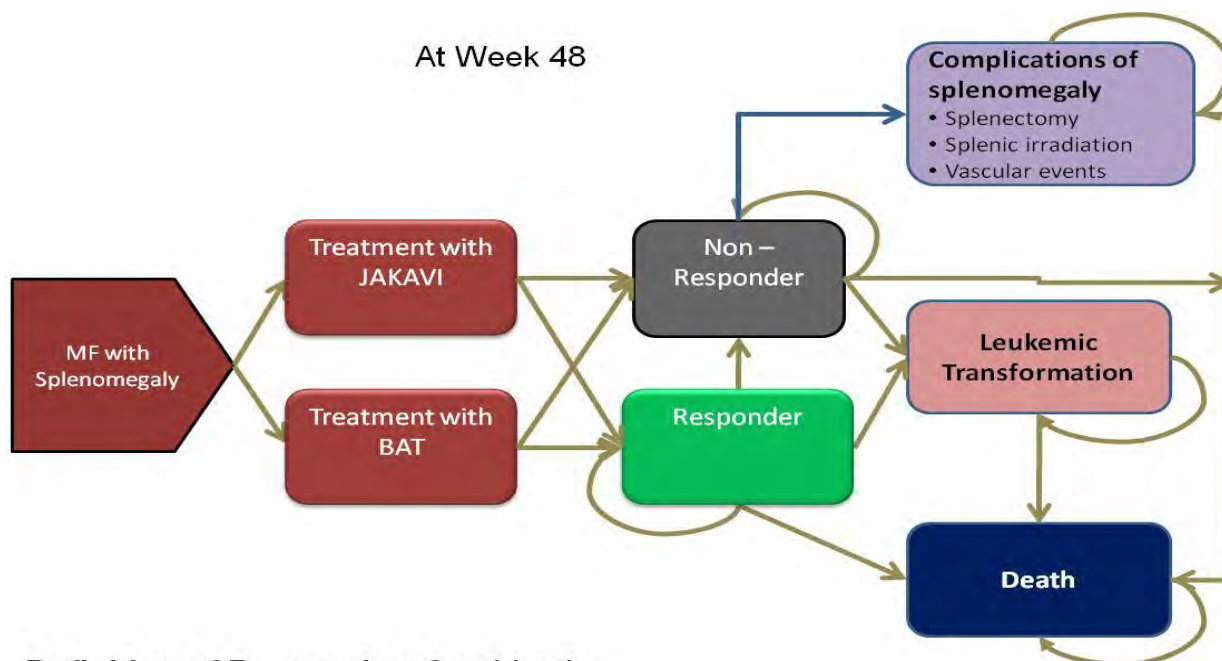
Wartość jakości życia pacjentów zależała od wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wystąpienie transformacji białaczkowej oraz powikłań splenomegalii wiązało się z obniżeniem użyteczności stanu zdrowia oraz dodatkowymi kosztami.

Pacjenci leczeni ruksolitynibem otrzymują lek przez 24 tygodnie, co odpowiada okresowi pierwszej oceny w programie lekowym. Przedłużenie terapii o następne 12 tygodni zależy od wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Brak odpowiedzi powoduje przerwanie terapii ruksolitynibem i rozpoczęcie najlepszej dostępnej terapii. U pacjentów stosuje się ruksolitynib lub BAT do wystąpienia transformacji do ostrej białaczki szpikowej lub zgonu.

Zastosowano współczynnik zgonu właściwy dla pacjentów z mielofibrozą z publikacji Cervantes 2009 (współczynnik ten uwzględniono we wszystkich stanach zdrowia w modelu).

W każdym cyklu leczenia ruksolitynibem część pacjentów zaprzestawała leczenia.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Definition of Responder: Combination of % decrease in Spleen Volume or Absence of Constitutional Symptoms

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego [źródło: AE wnioskodawcy], przy czym wnioskodawca analizował jedynie scenariusz dla jednego wariantu definicji odpowiedzi na leczenie – zmniejszenie objętości śledziony o 35% bez względu na występowanie objawów

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Charakterystyka chorych uwzględnionych w modelu bazowała na charakterystyce populacji włączonej do badania COMFORT-II. Populację stanowili pacjenci z mielofibrozą z ryzykiem pośrednim-2 wg IPSS w 51% oraz ryzykiem wysokim w 49% (jeżeli chodzi o splenomegalię i objawy ogólne to założono, że występują one u wszystkich pacjentów – natomiast w badaniu COMFORT-II występowały one jednocześnie u 67% pacjentów, co powoduje częściową niezgodność populacji wnioskowanej z uczestniczącą w analizowanych badaniach klinicznych, z których pochodzą wyniki skuteczności – patrz analiza kliniczna). Odsetek mężczyzn w badaniu wynosił 57,1%. Średnia wieku pacjentów to 65 lat.

Na potrzeby oszacowania kosztów leków z dawkowaniem uzależnionym od:

- masy ciała: założono, że średnia masa ciała będzie wynosić 72 kg (na podstawie abstraktu konferencyjnego Mesa 2012),
- powierzchni ciała: założono, że średni wzrost pacjentów będzie wynosił 1,70 m (założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce w 2001 r.), co pozwoliło na obliczenie średniej powierzchni ciała - 1,84 m².

W ramach analizy wrażliwości przetestowano jedynie w niewielkim zakresie wiek oraz odsetek mężczyzn, czyli parametry które w modelu nie mają wpływu na wyniki.

Komentarz analityka AOTMiT:

Dane o charakterystyce pacjentów zaczerpnięto nie z publikacji, lecz ze strony <https://clinicaltrials.gov>. Są to dane dla populacji łącznej (ramienia ruksolitynibu i BAT).

Skuteczność kliniczna

Dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z różnych źródeł, o różnym poziomie wiarygodności.

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie w programie lekowym zdefiniowano jako jakiegokolwiek zmniejszenie w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona po 3 miesiącach leczenia, a następnie zmniejszenie w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej **50% długości** jej wyjściowego powiększenia po każdym 6 miesiącach leczenia. Natomiast w badaniach klinicznych analizowano zmniejszenie **objętości** śledziona o co najmniej **35%**. Wnioskodawca uznał, że parametry te można uznać za zbieżne, ponieważ IWG-MRT uznaje, że o odpowiedzi na leczenie świadczy zarówno zmniejszenie długości śledziona o 50% jak i zmniejszenie objętości śledziona o 35%. W modelu wykorzystano dane **niepublikowane** dotyczące odsetka pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziona o minimum 35% w 12, 24, 36 i 48 tygodniu terapii w badaniu COMFORT-II w populacji **per protocol** (patrz tabela poniżej), a nie **intention to treat**.

Tabela 33. Odsetek odpowiadających na leczenie według badania COMFORT-II

Grupa ryzyka	Wysokie		Pośrednie-2	
	Tydzień	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
12	27,0%	0,0%	35,6%	2,9%
24	30,4%	0,0%	42,0%	0,0%
36	36,5%	0,0%	47,5%	0,0%
48	38,6%	0,0%	44,4%	0,0%

Komentarz analityka AOTMiT:

W analizie BIA opisanej poniżej wnioskodawca uznał, że ponieważ brak jest danych z badań randomizowanych o kryterium zbieżnym z programem lekowym, tj. o odsetku pacjentów z redukcją długości śledziona o min. 50%, musi się posłużyć danymi z badania niekontrolowanego Verstovsek 2010, które posługiwało się takim kryterium zamiast punktem końcowym zdefiniowanym jako zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 35%, ocenianym w badaniach COMFORT. Cała analiza ekonomiczna opiera się natomiast na kontrowersyjnym założeniu, że te parametry są właściwie zbieżne.⁴

Wnioskodawca nie odniósł się do faktu, że zgodnie z IWG-MRT poprawa kliniczna może być stwierdzona u pacjentów z odpowiedzią śledziona na leczenie, ale tylko jeśli zostanie spełniony warunek braku pogorszenia anemii, trombocytopenii i neutropenii, które zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa istotnie statystycznie częściej występują u pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z placebo i BAT (szczególnie w porównaniu z placebo ruksolitynib zwiększa prawie 10-krotnie ryzyko trombocytopenii 3. i 4. stopnia zgodnie z wynikami fazy randomizowanej badania COMFORT-I).

Niezasadne jest oparcie się o wyniki w populacji *per protocol* a nie *intention to treat* (analiza *intention to treat* stanowi przyjęty standard postępowania).

W przypadku niewystąpienia odpowiedzi na leczenie (w przypadku terapii BAT, zwłaszcza w grupie wysokiego ryzyka, odpowiedź na leczenie w ogóle nie występuje) pacjenci przechodzą do stanu transformacji białaczkowej, zgonu lub powikłań splenomegalii, co wiąże się z obniżeniem użyteczności stanu zdrowia i wysokimi kosztami.

Przeżycie w zależności od odpowiedzi na leczenie

Wnioskodawca wybrał najkorzystniejszy dla ruksolitynibu wynik odnośnie przeżycia całkowitego jeśli chodzi o badania randomizowane, mianowicie wynik zbiorczej analizy badań COMFORT-I i COMFORT-II dla 3-letniego okresu obserwacji (tj. z faz otwartych badań, kiedy pacjenci nieodpowiadający na leczenie z grupy kontrolnej dokonali switchu na leczenie ruksolitynibem – w fazach randomizowanych nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na przeżycie) z korektą o efekt cross-over - **HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,63** (wynik bez korekty cross-over to **HR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,90; p=0,01**). Taką samą wartość HR przyjęto dla obu grup ryzyka uwzględnionych w modelu, co jest pewnym uproszczeniem. Wiarygodność analizy przeżycia jest wątpliwa, ponieważ w fazie otwartej pacjentom umożliwiono przejście z ramion kontrolnych do grup leczonych ruksolitynibem. Kontrowersyjne jest również łączenie wyników z badań COMFORT, z których jedno było kontrolowane placebo,

⁴ Uprawdopodobnieniu założenia wnioskodawcy mogą służyć wyniki badania I/II fazy, których analiza wskazuje, że w badaniu 50% redukcja długości śledziona odpowiada zmniejszeniu objętości śledziona o 33% (czyli nieco mniej niż wymagane min. 35%) (Verstovsek 2010).

a drugie porównuje ruksolitynib z najlepszą dostępną terapią (pooled analysis była jednak planowana od początku prowadzenia badań). Wnioskodawca przedłożył dane o przeżyciu całkowitym w zależności od odpowiedzi na leczenie z badania COMFORT-II do NICE, ale danych tych nie ujawnił na potrzeby niniejszego postępowania, wskazując, że są to dane niepublikowane. Należy też zwrócić uwagę, że dane z badań COMFORT wskazują na pozytywny efekt uzyskanej odpowiedzi na przeżycie całkowite, ale nie jest możliwe skalkulowanie HR dla odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z definicją w modelu. Ponadto, pozytywny wpływ na przeżycie jest niepewny co do jego trwania w czasie – zwraca uwagę że krzywe Kaplana-Meiera opublikowane w publikacji Vannucchi 2015 raportującej zbiorcze wyniki badań COMFORT dla populacji intention to treat **zbiegają się** po 144 tyg. okresie obserwacji (patrz wyniki analizy klinicznej).

Przyjęty HR dla przeżycia całkowitego został w niewielkim zakresie przetestowany w analizie wrażliwości.

Wyjściowe przeżycie pacjentów z mielofibrozą w zależności od ryzyka prognostycznego określono na podstawie publikacji Cervantes 2009. Dane te zmodyfikowano za pomocą dodatku Solver aby uzyskać wartość przeżycia dla pacjentów przed wystąpieniem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (mediana przeżycia w miesiącach – ryzyko pośrednie-2: 59,5, ryzyko wysokie: 29,8). W oszacowaniach wykorzystano wartość przeżycia pacjentów z ostrą białaczką szpikową oraz roczny współczynnik transformacji do ostrej białaczki szpikowej. Wartość przeżycia pacjentów po transformacji do ostrej białaczki szpikowej pochodzi z publikacji Mesa 2005 (mediana przeżycia w miesiącach – 3,9).

Do mediany przeżycia pacjentów z publikacji Cervantes 2009 dopasowano krzywą o rozkładzie wykładniczym.

Zaprzestanie leczenia

Brak odpowiedzi w 24 tygodniu leczenia wiąże się zgodnie z programem z zaprzestaniem terapii ruksolitynibem.

Ponadto, częstość zaprzestania leczenia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie określono na podstawie badania COMFORT-II w horyzoncie trwania badania (2,3 % co 12 tygodni) oraz na podstawie badania I/II fazy Verstovsek 2012 w okresie wykraczającym poza horyzont badania COMFORT-II (8,1% rocznie).

Transformacja do ostrej białaczki szpikowej

Współczynnik roczny transformacji do białaczki szpikowej przyjęto na poziomie 3,8% na podstawie abstraktu ASH 793 (Verstovsek 2011), zgodnie z którym współczynnik roczny dla pacjentów leczonych ruksolitynibem to 0,036/rok, natomiast dla pozostałych 0,038/rok (brak różnicy istotnej statystycznie). Badanie COMFORT-II wykazało, że ruksolitynib nie różni się od terapii BAT jeżeli chodzi o ryzyko transformacji białaczkowej (HR=0,65; 95%CI: 0,18; 2,31). Brak różnic sugerują też wyniki badań I i II fazy z historyczną grupą kontrolną, dlatego przyjęto taki sam roczny współczynnik wystąpienia ostrej białaczki szpikowej dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie.

Zdarzenia niepożądane

Uwzględniono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 na podstawie badania COMFORT-II tylko dla pierwszych 48 tygodni leczenia (patrz tabela poniżej).

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia uwzględnione w modelu

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib	BAT
Neutropenia	0,0%	0,0%
Zmęczenie	0,68%	0,00%
Nudności/wymioty	0,7%	0,0%
Biegunka	1,4%	0,0%
Anemia	11,0%	4,1%
Trombocytopenia	7,5%	4,1%
Zapalenie płuc	1,4%	4,1%
Astenia	1,4%	1,4%
Zapalenie jamy ustnej/nieżyt żołądka i jelit	1,4%	0,0%

Wydaje się, że zakres uwzględnienia zdarzeń niepożądanych nie pozwala oddać potencjalnych ryzyk związanych z leczeniem wynikających z analizy bezpieczeństwa dla ruksolitynibu.

Wnioskodawca bez uzasadnienia pominął niektóre ze zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia różnicujące grupę ruksolitynibu i BAT. Podczas gdy można przypuszczać, że uwzględnienie wszystkich zdarzeń niepożądanych nie miałyby bardzo znacznego wpływu na wyniki, powinno to być przetestowane w analizie wrażliwości.

Powikłania splenomegalii

Roczne ryzyko wystąpienia powikłań splenomegalii (splenektomii: ██████%, naświetlania śledziony: ██████%, powikłań naczyniowych: ██████%) u pacjentów nieodpowiadających na leczenie oszacowano na podstawie opinii ekspertów, co obarcza te dane niepewnością.

Zależność od transfuzji krwi

Na podstawie badania COMFORT-II uwzględniono też różnicę w zależności pacjentów od transfuzji krwi (patrz tabela poniżej, dane są dostępne do 48 tygodnia, potem wnioskodawca przyjął założenie własne).

Tabela 35. Odsetek pacjentów zależnych od transfuzji według badania COMFORT-II

Tydzień leczenia	Odsetek pacjentów wymagających transfuzji	
	Ruksolitynib	BAT
0	21,5%	21,5%
12	74,6%	63,8%
24	65,7%	59,4%
36	53,4%	49,4%
48	52,4%	48,3%
Ponad 48 tygodni*	50,0%	50,0%

*niepewne założenie, że zapotrzebowanie na transfuzje krwi się wyrówna na podstawie danych o zmniejszaniu się różnicy w odsetku pacjentów zależnych od transfuzji pomiędzy grupą ruksolitynibu a BAT

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty porad i hospitalizacji, koszty diagnostyki, koszty związane z transfuzją krwi, koszty powikłań splenomegalii, koszty leczenia ostrej białaczki szpikowej, koszty opieki paliatywnej oraz koszty zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i 4. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis poszczególnych kategorii kosztowych.

Koszty ocenianego produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib)

W poniższej tabeli przedstawiono koszty poszczególnych opakowań wnioskowanego leku, wraz z kosztem za 1 mg substancji czynnej.

Tabela 36. Koszty produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) zadeklarowane przez wnioskodawcę

Gramatura tabletki [mg]	Cena zbytu netto [PLN] (opakowanie zawiera 56 tabletek)	Cena hurtowa za opakowanie [PLN] *	Cena hurtowa za tabletkę [PLN] *	Cena hurtowa za 1 mg [PLN] *
5	██████	██████	██████	██████
15	██████	██████	██████	██████
20	██████	██████	██████	██████

* - cena bez RSS / z RSS

Autorzy AE uwzględnili w ramach obliczeń cenę za mg oszacowaną na podstawie opakowania zawierającego tabletki o gramaturze 15 mg – przyjęta w modelu cena za 1 mg ruksolitynibu wynosi ██████ PLN bez RSS oraz ██████ PLN z RSS.

Dawkowanie ruksolitynibu uwzględnione w modelu ekonomicznym zaczerpnięto z badania COMFORT II. W badaniu COMFORT II mediana dawki wyniosła 30 mg/dzień co odpowiada dwóm tabletkom o gramaturze 15 mg.

Model wymaga wprowadzenia ceny leku w postaci kosztu mg. Oszacowany przez model koszt dawki dobowej ($30 * \text{██████} = \text{██████}$ PLN bez RSS; ██████ PLN z RSS) odpowiada kosztowi dawki obliczonej na podstawie zużycia liczby poszczególnych tabletek:
















- 10 mg 2x dziennie (4 tabletki 5 mg) – ██████ PLN;
- 15 mg 2x dziennie (2 tabletki 15 mg) – ██████ PLN;
- 20 mg 2x dziennie (2 tabletki 20 mg) – ██████ PLN.

W oszacowaniach nie uwzględniono tańszej dawki 5 mg 2x dziennie oraz droższej dawki 25 mg 2x dziennie. Takie założenie wynika z braku szczegółowych danych o odsetku pacjentów stosujących dawkę 5 mg 2x dziennie lub 25 mg 2x dziennie.

Koszty najlepszej dostępnej terapii

W poniższej tabeli przedstawiono koszty uwzględnionej w modelu ekonomicznym najlepszej dostępnej terapii, wraz z odsetkiem pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne.

Tabela 37. Koszty poszczególnych substancji czynnych uwzględnionych przez autorów AE w ramach najlepszej dostępnej terapii

Substancja czynna	Odsetek stosujących pacjentów [%]	Dobowy koszt stosowania [PLN] *	Źródło
Hydroksymocznik		1,14 (1,19)	Dawkowanie: 10 mg / kg m. c. / doba (przyjęto masę 72 kg). Koszty: udziały w rynku - dane DGL (10.2014-09.2015). Koszty – Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Anagrelid		58,06	Dawkowanie: 2 mg / doba. Koszty: Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Prednizon		0,71 (0,95)	Dawkowanie: zgodnie z DDD (10 mg). Koszty: udziały w rynku - dane DGL (10.2014-09.2015). Koszty – Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Metyloprednizolon		0,34 (0,54)	Dawkowanie: zgodnie z DDD (7,5 mg). Koszty: udziały w rynku - dane DGL (10.2014-09.2015). Koszty – Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Prednizolon		1,06 (1,37)	Dawkowanie: zgodnie z DDD (10 mg). Koszty: udziały w rynku - dane DGL (10.2014-09.2015). Koszty – Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Erytropoetyna		150,72	Dawkowanie: epoetyna – 10 000 j.m 3x w tygodniu; darbepoetyna – 150 ug tygodniowo. Koszty: udziały w rynku - dane DGL (10.2014-09.2015). Koszty – Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Talidomid		16,07	Dawkowanie: 200 mg / doba. Koszty: 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r.
Merkaptopuryna		3,35	Dawkowanie: 2,5 mg / kg m.c.(przyjęto masę 72 kg). Koszty: Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Tioguanina		204,76	Dawkowanie: 150 mg/m ² /doba (przyjęto pow. ciała 1,84 m ²). Koszty: Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Danazol		3,88 (4,01)	Dawkowanie: 700 mg / doba. Koszty: Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Melfalan		5,60	Dawkowanie: 2 mg 3x w tygodniu. Koszty: Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Kwas acetylosalicylowy		0,00 (0,14)	Dawkowanie: 75 mg / doba. Koszty: średni koszt na podstawie danych z aptek internetowych.
Cytarabina		0,89	Dawkowanie: 10 mg / doba. Koszty: udziały w rynku - dane DGL (10.2014-09.2015). Koszty – Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Kwas foliowy		0,00 (0,07)	Dawkowanie: 5 mg / doba. Koszty: udziały w rynku - dane DGL (10.2014-09.2015). Koszty – Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.
Interferon alfa		18,26	Dawkowanie: 2,5 mln j.m. 3 x w tygodniu. Koszty: udziały w rynku - dane DGL (10.2014-09.2015). Koszty – Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.

* Podano koszty z perspektywy NFZ, w nawiasie podano koszt z perspektywy NFZ + pacjent. W przypadku braku różnic podano tylko jedną wartość.

Ostateczny koszt najlepszej dostępnej terapii oszacowano jako średni koszt ważony udziałami poszczególnych substancji. Koszt jednego dnia terapii z perspektywy NFZ oszacowano na 18,72 PLN, koszt 28 dni terapii oszacowano na 524,02 PLN. Koszty z perspektywy NFZ + pacjent oszacowano odpowiednio na 18,86 PLN i 528,03 PLN.

Koszt porad i hospitalizacji

Liczbę porad oraz hospitalizacji oszacowano na podstawie opinii 4 ekspertów, ze względu na brak opublikowanych danych w tym zakresie dotyczących Polski. Liczbę porad i hospitalizacji zróżnicowano ze względu na występowanie odpowiedzi na leczenie. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę porad oraz hospitalizacji uwzględnioną w modelu wnioskodawcy.

Tabela 38. Liczba porad oraz hospitalizacji przyjęta przez autorów AE wnioskodawcy na 1 cykl modelu (12 tygodni)

	Pacjent odpowiadający na leczenie	Pacjent nieodpowiadający na leczenie
liczba porad ambulatoryjnych (poza programem lekowym)	■	■
liczba hospitalizacji	■	■
W ramach programu lekowego		
	Pacjent odpowiadający na leczenie	Pacjent nieodpowiadający na leczenie
liczba porad ambulatoryjnych w pierwszym cyklu	4 (1 inicjująca leczenie; 3 związane z dostosowywaniem dawki)	4 (1 inicjująca leczenie; 3 związane z dostosowywaniem dawki)
liczba porad ambulatoryjnych w kolejnych cyklach	■	■

Koszt porady ambulatoryjnej poza programem lekowym oszacowano jako średnią arytmetyczną dla świadczeń specjalistycznych w poradni onkologicznej (tak przyjęty koszt porady jest niższy od kosztu porady w ramach programu lekowego) – 95,70 PLN (na podstawie Zarządzenia Nr 109/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2015; szczegóły patrz tabela 16 AE wnioskodawcy). Jako koszt porady ambulatoryjnej przyjęto 104 PLN (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: wartość punktowa – 2 pkt; średni koszt 1 pkt. – 52 PLN, na podstawie Zarządzenia 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r.).

Na podstawie opinii tylko 1 eksperta przyjęto, że średnia długość hospitalizacji wynosi ■ dni, z tego powodu w modelu ekonomicznym jako koszt hospitalizacji przyjęto koszt JGP ■, który wynosi ■ (na podstawie statystyk JGP z 2014 roku - <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z danymi odnośnie statystyk JGP z 2015 roku średnia wartość grupy ■ wynosi ■ PLN, jest więc wyższa niż koszt przyjęty przez autorów AE wnioskodawcy. Różnica wynosząca 18,80 PLN nie powinna mieć zauważalnego wpływu na wyniki analizy.

Koszt diagnostyki w programie lekowym

W celu oszacowania kosztu diagnostyki przeanalizowano zapis programu dotyczący harmonogramu i rodzaju wykonywanych badań w programie lekowym. Do wymienionych badań dopasowano koszty odpowiednich procedur, przez które te badania są rozliczane poza programem lekowym. Szacując koszty diagnostyki w ramach programu lekowego przyjęto, że:

- 50% pacjentów będzie wymagać wykonania trepanobiopsji szpiku (zgodnie z zapisem programu procedura ta jest wymagana u pacjentów, u których nie wykonano tego badania w ostatnich 6 miesiącach);
- u pacjentów zostaną wykonane 3 zestawy badań związane z dostosowywaniem dawki.

W poniższej tabeli zestawiono procedury uwzględnione przy szacowaniu kosztów diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego.

Tabela 39. Procedury uwzględnione w ramach diagnostyki w programie lekowym

Opis	Świadczenie	Wycena punktowa *	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba w roku	Koszt roczny [PLN]
Porada przy kwalifikacji	W13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	135,72	1	135,72
Porada w ramach monitorowania				2	271,44
Morfologia i badanie biochemiczne (podczas dostosowywania dawki)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	73,08	3	219,24
Trepanobiopsja szpiku **	Koszt JGP S04	-	776,63	0,5	388,32
				Suma:	1 014,72

* - wartość 1 punktu przyjęto na poziomie 10,44 PLN; ** - autorzy uwzględnili koszt JGP S04 na podstawie danych z roku 2014. Koszt JGP S04 na podstawie danych za rok 2015 wynosi 779,06 PLN. Różnica na poziomie 2,43 PLN nie ma wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Roczny koszt diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego oszacowano na 1 014,72 PLN, zatem koszt na 1 cykl w modelu (12 tygodni) przyjęto na poziomie 233,36 PLN.

Koszty związane z transfuzją krwi

Odsetek pacjentów wymagających transfuzji krwi przyjęto na podstawie danych z badania COMFORT-II. Zależność od transfuzji została zdefiniowana jako 3 transfuzje w okresie 12 tygodni po 2 jednostki.

Uwzględnione w modelu ekonomicznym odsetki przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 40. Odsetki pacjentów zależnych od transfuzji uwzględniony w modelu wnioskodawcy

Tydzień leczenia	Odsetek pacjentów wymagających transfuzji [%]	
	ruksolitynib	najlepsza dostępna terapia
0	21,46	21,46
12	74,60	63,79
24	65,65	59,41
36	53,45	49,41
48	52,38	48,33
Po 48 tygodniu *	50	50

* - założenie autorów AE wnioskodawcy na podstawie danych o zmniejszeniu odsetka pacjentów zależnych od transfuzji do poziomu zbliżonego do obserwowanego w grupie najlepszej dostępnej terapii w dalszym okresie badania COMFORT-II

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy podkreślić, że założenie autorów AE wnioskodawcy o równym odsetku pacjentów zależnych od transfuzji po 48 tygodniu wynika ze zbliżania się odsetków wraz z upływem czasu w badaniu, brak jednak dowodów odnośnie tegoż odsetka po 48 tygodniach.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych u pacjenta wymagającego przetoczenia krwi wykonuje się średnio

Tym samym w okresie 12 tygodni wykonuje się średnio przetoczenia. Koszt pojedynczej transfuzji oszacowano na 620,88 PLN. Szczegóły oszacowania kosztu transfuzji zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 41. Koszty związane z transfuzją (na podstawie Zarządzenia 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Koszt [PLN]
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwipochodnych, w tym immunoglobulin	5	260,00
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/ napromienianego koncentratu krwinek czerwonych	3,47	180,44
Średni koszt transfuzji: koszt hospitalizacji + jednostki koncentratu krwinek czerwonych [PLN]			

Koszty powikłań splenomegalii

Jako powikłania splenomegalii uwzględniono splenektomię, naświetlanie śledziony oraz powikłania naczyniowe; roczne prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań przyjęto na poziomie odpowiednio

Koszty splenektomii przyjęto, na podstawie kosztu JGP G42 „Zabiegi śledziony” w 2014 r., na 5 756,17 PLN.

Komentarz analityka AOTMiT:

Koszt grupy JGP G42 na podstawie statystyk JGP za 2015 rok wynosi 5 839,94 PLN. Różnica na poziomie 83,77 PLN nie ma wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Szacując koszty naświetlania śledziony założono, że rocznie wykonuje się średnio 7,5 zabiegów radioterapii (na podstawie publikacji Elliot 1998 dla pacjentów ze splenomegalią w przebiegu mielofibrozy). Uwzględniono koszty hospitalizacji (koszt jednej hospitalizacji oszacowano jako średni koszt świadczenia „Hospitalizacja do teleradioterapii” (3 pkt. x 52 PLN = 156,00 PLN) oraz „Hospitalizacja do teleradioterapii - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej” (5 pkt. x 52 PLN = 260,00 PLN) – średnia = 208,00 PLN) oraz koszt świadczenia „Teleradioterapia paliatywna” (wycena punktowa 52 pkt.; wartość punktu – 52 PLN); koszt świadczenia 2 704,00 PLN). Jako średni koszt naświetlania śledziony przyjęto 4 264,00 PLN (7,5 x 208,00 + 2 704,00 PLN). Powyższe szacunki oparto na Zarządzeniu 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.

Jako składowe powikłań naczyniowych uwzględniono nadciśnienie wrotne, zakrzepicę żylną oraz zakrzepicę żyły śledzionowej. Koszt powikłań oszacowano uwzględniając odpowiednie grupy JGP (brano pod uwagę grupy JGP na podstawie uwzględnionych w nich rozpoznań zgodnie z ICD-10 związanych z zakrzepicą żylną i jej powikłaniami – zator, zakrzep – oraz nadciśnieniem wrotnym. Oszacowano średni ważony koszt dla zakrzepicy oraz nadciśnienia wrotnego na podstawie liczby hospitalizacji w 2014 r. (na podstawie statystyk JGP - <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>). Ze względu na brak informacji o udziale nadciśnienia wrotnego w powikłaniach naczyniowych u pacjentów z mielofibrozą średni koszt powikłania naczyniowego wyznaczono jako średnią arytmetyczną kosztu zakrzepicy i nadciśnienia wrotnego – 5 168,58 PLN (szczegóły patrz tabela 27 AE wnioskodawcy).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że koszty poszczególnych JGP uwzględnionych w powyższych szacunkach uległy nieznacznemu podwyższeniu w stosunku do stanu z roku 2014. Zmiany tych cen nie będą miały wpływu na ostateczne wyniki niniejszej analizy.

Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej

Koszty leczenia ostrej białaczki szpikowej obliczono jako koszt hospitalizacji oraz koszt chemioterapeutyków. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów związanych z terapią ostrej białaczki szpikowej.

Tabela 42. Zestawienie kosztów ponoszonych w przebiegu leczenia ostrej białaczki szpikowej

Świadczenie	Koszt [PLN]
Koszt JGP S01 „Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.”	29 739,30
Średni koszt procedury przeszczepu szpiku*	119 860,33
Terapia kondycjonująca przed przeszczepem*	5 372,45
Terapia inicjująca remisję	3 586,39
Terapia konsolidująca remisję	2 937,68
Łączny koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej	

* - koszty uwzględniono jedynie dla [] pacjentów (na podstawie opinii ekspertów).

Jako **koszt hospitalizacji** w leczeniu ostrej białaczki szpikowej w przebiegu mielofibrozy uwzględniono koszt grupy JGP S01 „Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.” – 29 739,30 PLN.

Komentarz analityka AOTMiT:

Koszt grupy JGP S01 na podstawie statystyk JGP za 2015 rok wynosi 29 833,87 PLN. Różnica na poziomie 94,57 PLN nie ma wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli, na podstawie opinii ekspertów, że przeszczep szpiku dotyczy jedynie [] pacjentów. Jako **koszt procedury przeszczepu szpiku** przyjęto wartość średnią kosztów grup JGP S21 „Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych”, S22 „Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA” i S23 „Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego”. Przyjęto procentowy udział poszczególnych świadczeń na poziomie odpowiednio 61,4%, 10,7% oraz 27,9% (na podstawie udziału poszczególnej grupy w sumie hospitalizacji w grupach S21, S22 i S23).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że koszty poszczególnych JGP uwzględnionych w powyższych szacunkach uległy nieznacznemu podwyższeniu w stosunku do stanu z roku 2014. Zmiany tych kosztów nie będą miały wpływu na ostateczne wyniki niniejszej analizy.

Koszt terapii kondycjonującej przed przeszczepem – uwzględniono podawanie busulfanu w dawce 4 mg/kg m.c. przez 2 dni oraz fludarabiny w dawce 30 mg/kg m.c. przez 6 dni. Dawkowanie określono na podstawie terapii kondycjonującej o zredukowanej intensywności opisanej w publikacji Mohty 2005. Z uwagi na brak tymoglobuliny na liście refundacyjnej założono, że jej koszt jest uwzględniony w koszcie procedury przeszczepu szpiku.

Koszt terapii inicjującej remisję przyjęto na podstawie opinii ekspertów. W ramach niniejszej analizy uwzględniono schemat daunorubicyna, arabinozyd cytozyny oraz kladrybina (schemat DAC). Zgodnie ze schematem DAC daunorubicynę stosuje się przez 3 dni w dawce 60 mg/m² w połączeniu z arabinozydem cytozyny przez 7 dni w dawce 200 mg/m² oraz kladrybinę w dawce 5 mg/m² przez 5 dni. Wszystkie leki podawane są we wlewie dożylnym. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi PUO, uwzględniono **koszt terapii**

konsolidującej remisję - dwa cykle arabinozydu cytozyny w średnich dawkach (1,5 g/m² co 12 godzin w 1., 2. i 3. dniu). Przyjęto, że koszty podania będą uwzględnione w kosztach JGP S01.

Koszty poszczególnych substancji czynnych oszacowano na podstawie danych DGL z okresu od października 2014 do września 2015, Obwieszczenia MZ z 23 grudnia 2015 r. oraz Zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. (koszty daunorubicyny). Szczegółowe szacowanie kosztów terapii inicjującej remisję, konsolidującej remisję oraz terapii kondycjonującej przed przeszczepem przedstawiono w tabeli 29 AE wnioskodawcy.

Zgodnie z obecnymi wytycznymi PUO w terapii ostrej białaczki szpikowej nie jest konieczne rutynowe stosowanie profilaktyki względem ośrodkowego układu nerwowego. Z uwagi na brak możliwości określenia odsetka pacjentów wymagających takiego leczenia zrezygnowano z szacowania tego kosztu. Podjęto taką decyzję z uwagi, że ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej nie różniło się między porównywanymi interwencjami, zatem wpływ tych kosztów nie byłby różniący.

Koszt opieki paliatywnej

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną w ramach opieki domowej lub opieki stacjonarnej.

Odsetek pacjentów korzystających z opieki hospicyjnej domowej i stacjonarnej autorzy AE wnioskodawcy przyjęli na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 r. (http://www.hospicjum.gdynia.pl/file/Roczne_sprawozdanie_merytoryczne_z_dzialalnosci_OPP_za_2012.pdf?PHPSESSID=82f5a3956dbe9b6c244b842b6eddb883). Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów niebędących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Oszacowano, że domowa opieka paliatywna dotyczyła 61,77% pacjentów, natomiast opieka stacjonarna dotyczyła 38,23% pacjentów. Średnia liczba osobodni na jednego pacjenta została oszacowana dla opieki domowej na 49,73 natomiast dla opieki stacjonarnej na 22,94 dnia.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego. Uwzględniono świadczenia „Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” (przyjęto koszt osobodnia na poziomie 218,14 PLN) oraz „Świadczenia w hospicjum domowym” (przyjęto koszt osobodnia na poziomie 42,85 PLN).

Oszacowany średni koszt opieki paliatywnej to 3229,36 PLN ((49,73 osobodni x 42,85 PLN x 61,77%) + (22,94 osobodni x 218,14 PLN x 38,23%)).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że koszty związane z opieką paliatywną oszacowano w oderwaniu od rozpatrywanego wskazania. Średnia długość opieki paliatywnej w przypadku mielofibrozy może odbiegać od danych ze sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 r., również odsetek leczonych w warunkach domowych i stacjonarnych może się różnić. Należy jednak podkreślić, że brak jest precyzyjnych danych dotyczących opieki paliatywnej pacjentów w terminalnych stadiach mielofibrozy.

Koszty zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4.

W ramach analizy autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili koszty związane z następującymi zdarzeniami niepożądanymi:

- **Anemia** – w przypadku wystąpienia anemii uwzględniono koszty hospitalizacji (JGP S07 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni” – 311,22 PLN), koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (świadczenie „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych” – 2 x 180,44 PLN = 360,88 PLN) oraz koszt erytropoetyny (koszt 6-tygodniowej terapii dla 6% pacjentów – 370,34 PLN). Łączny koszt leczenia anemii oszacowano na **1 042,44 PLN**;
- **Biegunka, wymioty i nudności** – koszt JGP K26 „Zaburzenia wodno-elektrolitowe” – **1 460,93 PLN**;
- **Trombocytopenia** – koszt JGP S07 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni” oraz koszt przetoczenia 5 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej (zgodnie z wytycznymi PUO) – **763,62 PLN** (koszt hospitalizacji – 311,22 PLN; koszt świadczenia „Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej” – 5 x 90,48 PLN = 452,40 PLN);
- **Zapalenie płuc** – średni, ważony udziałem hospitalizacji, koszt JGP D18 „Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe”, D47 „Zapalenie płuc z powikłaniami” i D48 „Zapalenie płuc bez powikłań” – **2 661,12 PLN**;

- **Zapalenia jamy ustnej** – koszt JGP C57 „Inne choroby gardła, uszu i nosa” – **929,32 PLN**.

Komentarz analityka AOTMiT:

Autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili koszty JGP z roku 2014. Analitycy AOTMiT zweryfikowali poszczególne koszty i porównali je z kosztami z roku 2015. Różnice w poszczególnych kosztach są na tyle niewielkie, że można uznać, że nie mają wpływu na ostateczne wyniki AE.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w modelu wnioskodawcy częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. na podstawie badania COMFORT-II

Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów z zdarzeniem niepożadany stopnia 3. lub 4. [%]	
	ruksolitynib	najlepsza dostępna terapia
Neutropenia	0	0
Zmęczenie	0,68	0
Nudności wymioty	0,7	0
Biegunka	1,4	0
Anemia	11	4,1
Trombocytopenia	7,5	4,1
Zapalenia płuc	1,4	4,1
Astenia	1,4	1,4
Zapalenia jamy ustnej	1,4	0

W tabeli poniżej przedstawiono koszty związane z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 44. Koszt hospitalizacji wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia po uwzględnieniu odsetka pacjentów hospitalizowanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Odsetek pacjentów z zdarzeniem niepożadany stopnia 3. lub 4. wymagających hospitalizacji [%]*	Koszt hospitalizacji po uwzględnieniu odsetka pacjentów hospitalizowanych [PLN]
nudności/wymioty	1 460,93	■	■
biegunka	1 460,93	■	■
anemia	1 048,14	■	■
trombocytopenia	944,58	■	■
zapalenie płuc	2 661,12	■	■
zapalenie jamy ustnej	929,32	■	■

* - na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Użyteczności stanów zdrowia

Dane o użyteczności stanów zdrowia wyliczono na podstawie badania COMFORT-II, poza dekrementem związanym z wystąpieniem progresji do ostrej białaczki szpikowej, który zaczerpnięto z publikacji Gordois 2003 (patrz tabele poniżej). W badaniu COMFORT-II stosowany był kwestionariusz EORTC QLQ-C30, którego skalibrowane wyniki zmapowano do kwestionariusza EQ-5D za pomocą algorytmu z publikacji McKenzie 2009. Algorytm McKenzie 2009 został opracowany na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zastosowanego w populacji pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem żołądka (N=199).

Należy podkreślić, że jakość danych odnośnie jakości życia z badania COMFORT-II jest ograniczona. W badaniu z upływem czasu wiele było danych brakujących w zakresie jakości życia, a ponadto pacjenci nieodpowiadający na leczenie z grupy kontrolnej zmieniali terapię na ruksolitynib. Co najważniejsze, dla pacjentów istotne jest **złagodzenie objawów choroby** (a nie sam rozmiar śledziony), dla których pomiaru właściwsza jest skala **MFSAF**, niestosowana w badaniu COMFORT-II, zamiast użytej skali EORTC QLQ-C30.

W modelu nie uwzględniono oddzielnie dekrementów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 45. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania COMFORT-II

Stan zdrowia	Użyteczność	
	Wartość	SE
zmniejszenie objętości śledziony o < 10% i występowanie objawów konstytutywnych (CS)	0,504	0,053
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 10%, < 25% i występowanie CS	0,479	0,104
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 25%, < 35% i występowanie CS	0,619	0,088
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 35%, < 50% i występowanie CS	0,579	0,087
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 50% i występowanie CS	0,521	0,137
zmniejszenie objętości śledziony o < 10% i brak CS	0,723	0,033
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 10%, < 25% i brak CS	0,725	0,038
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 25%, < 35% i brak CS	0,775	0,049
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 35%, < 50% i brak CS	0,799	0,035
zmniejszenie objętości śledziony o ≥ 50% i brak CS	0,809	0,040

Tabela 46. Dekreenty na podstawie badania COMFORT-II oraz publikacji Gordojs 2003

Stan zdrowia	Dekreent
transformacja do ostrej białaczki szpikowej	-0,38
splenektomia	-0,09
naświetlanie śledziony	-0,09
nadciśnienie wrotne	-0,09

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy odpowiednio w wariantach bez RSS oraz z uwzględnieniem mechanizmu RSS. Odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej ponieważ są właściwie zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ (różnice sięgają 1%).

Tabela 47. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa NFZ

Parametr	Ruksolitynib	BAT	Różnica
QALY	3,189	2,401	0,787
Koszty leków			466 771,77
Inne koszty medyczne, w tym:			-19 678,16
Koszty non-event			-23 466,63
Koszty transformacji do białaczki			1 294,52
Koszty splenektomii			-74,03
Koszty naświetlania śledziony			-69,10
Koszty powikłań naczyniowych			-239,59
Koszty transfuzji			2 976,34
Koszty zdarzeń niepożądanych			17,09
Koszty opieki paliatywnej			-116,75
Koszty całkowite			447 093,61

Tabela 48. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ruksolitynib	BAT	Różnica
QALY	3,189	2,401	0,787
Koszty leków			
Inne koszty medyczne, w tym:			
Koszty non-event			
Koszty transformacji do białaczki			
Koszty splenektomii			
Koszty naświetlania śledziony			
Koszty powikłań naczyniowych			
Koszty transfuzji			
Koszty zdarzeń niepożądanych			
Koszty opieki paliatywnej			
Koszty całkowite			

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej, wariant bez RSS/z RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	Porównanie ruksolitynibu z BAT	
	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Efekt inkrementalny [QALY]	0,787	0,787
Koszt inkrementalny [PLN]	447 093,61	
Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności ICUR	567 825,13	

Wnioskodawca oszacował, że ruksolitynib przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,787 QALY dla porównania z BAT. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 447 tys. PLN w wariantach bez RSS oraz [redacted] tys. PLN w wariantach z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ruksolitynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**, przy znacznym przekroczeniu inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów. ICUR wyniósł odpowiednio 567 825 PLN per QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] PLN per QALY w wariancie z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

Gramatura tabletki	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) bez RSS [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) z RSS [PLN]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]

Oszacowana wartość progowa jest znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto, która wynosi:

- Jakavi, 5 mg – [REDACTED];
- Jakavi, 15 mg – [REDACTED];
- Jakavi, 20 mg – [REDACTED].

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w badaniu RCT bezpośrednio porównującym ruksolitynib z komparatorem wykazano przewagę w pierwszorzędnym punkcie końcowym.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości. Wnioskodawca uzupełnił analizę wrażliwości o dodatkowe scenariusze oraz wykonał analizę probabilistyczną po wezwaniu do uzupełnienia względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.

Największy wzrost współczynnika ICUR powoduje **skrócenie horyzontu czasowego do czasu zgodnego z okresem obserwacji klinicznej** – ICUR rośnie wtedy:

- w wariancie bez RSS o **189,48%** do kwoty **1 643 717,34** PLN per QALY, w wariancie z RSS o [REDACTED] do kwoty [REDACTED] PLN per QALY dla okresu obserwacji **48 tyg.** (cena progowa: Jakavi, 5 mg: [REDACTED] PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: [REDACTED] PLN);

- w wariancie bez RSS o **129,61%** do kwoty **1 303 805,70** PLN per QALY, w wariancie z RSS o [REDACTED] do kwoty [REDACTED] PLN per QALY dla okresu obserwacji **96 tyg.** (cena progowa: Jakavi, 5 mg: [REDACTED] PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: [REDACTED] PLN).

Znaczny wzrost lub spadek wartości ICUR (-/+ 70%) wiąże się z różnicowaniem dawkowania ruksolitynibu pomiędzy 10 mg/dobę a 50 mg/dobę. Zmiany (spadek) wartości ICUR o ponad 15% powodują jeszcze modyfikacje stopy dyskontowej (5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych) oraz użyteczności stanów zdrowia (odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworem piersi).

Zgodnie z wszystkim scenariuszami ruksolitynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ocenianej technologii wynosi **0%**.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Komparatorem jest najlepsza dostępna terapia (BAT), której strukturę określono na podstawie badania COMFORT-II i dopasowanie do polskiej praktyki klinicznej na podstawie opinii ekspertów, co trudno zweryfikować (Agencja w tym zakresie uzyskała opinię od tylko jednego eksperta, brak precyzyjnych danych NFZ). Podczas gdy prawidłowo komparatorem musi być w pierwszej kolejności dostępna praktyka kliniczna, nie jest pewne w jaki sposób przeprowadzone przekształcenie przekłada się na potencjalną różnicę w skuteczności pomiędzy terapią BAT z badania a upodobnioną do polskiej praktyki.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęty HR dla przeżycia całkowitego czy zyski użyteczności uznano za stałe w czasie, co nie wydaje się prawdopodobne (należy wziąć pod uwagę pogarszający się stan pacjentów, chociażby wyższy wiek czy działania niepożądane związane z leczeniem, które są częstsze dla ruksolitynibu).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Dane z badania COMFORT-II dotyczące jakości życia były słabej jakości. Przeprowadzono mapowanie wartości użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/?	Wnioskodawca uzupełnił analizę wrażliwości i wykonał analizę probabilistyczną po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przebieg choroby jest skomplikowany i trudny do oddania w postaci wyodrębnionych stanów zdrowia. Model, którym wnioskodawca posługiwał się pierwotnie zagranicą nie uwzględniał stanu transformacji do białaczki, co zostało obecnie uzupełnione.

Model działa prawidłowo, jednak zastrzeżenia budzą następujące założenia. Wydaje się, że stany odpowiedzi i braku odpowiedzi na leczenie (definiowane przez występowanie bądź brak redukcji objętości śledziona o co najmniej 35%)⁵ w sposób niepełny oddają progresję choroby i jej przebieg, w tym objawy odczuwane przez

⁵ Co dodatkowo jest kryterium niespójnym z wnioskowanym programem lekowym, definiującym odpowiedź jako min. **50% redukcję długości** wyjściowego powiększenia śledziona.

chorego. Pacjenci odpowiadający na leczenie w 24 tygodniu jak i później osiągają takie same korzyści z leczenia/zyski użyteczności. Przyjęty HR dla przeżycia całkowitego jest stały w czasie. Podobnie odsetki pacjentów zaprzestających leczenia są stałe w czasie zgodnym z okresem obserwacji badania COMFORT-II, a następnie poza horyzontem tego badania. Wydaje się, że korzyść z leczenia może być w rzeczywistości zmienna w czasie, a jej utrzymywanie się jest wątpliwe, biorąc pod uwagę, że zgodnie z danymi klinicznymi pacjenci z mielofibrozą z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim nie żyją dłużej niż 5 lat.

Tylko pacjenci nieodpowiadający na leczenie mogą w modelu doświadczyć powikłań splenomegalii, co związane jest ze spadkiem użyteczności i znacznymi kosztami, podczas gdy nie wiadomo czy redukcja wielkości śledziona, na której to wielkości opiera się model, w rzeczywistości przekłada się na redukcję objawów i eliminuje zupełnie konieczność naświetlania śledziona czy możliwość powikłań naczyniowych. Model opiera się na odpowiedzi na leczenie rozumianej jako redukcja objętości śledziona o co najmniej 35% co do której wykazano ogromną różnicę między ruksolitynibem a BAT (prawdopodobieństwo uzyskania tak zdefiniowanej odpowiedzi na leczenie było w badaniu COMFORT-II ok. 40 razy większe w grupie badanej niż kontrolnej, zgodnie z wynikami modelowania w grupie ruksolitynibu odpowiedź na leczenie trwa 20,03 miesiąca, dla BAT jest to 0,04 miesiąca), podczas gdy znaczenie tego parametru dla chorego może nie być priorytetowe. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano też nieco inaczej w programie lekowym (patrz ocena danych wejściowych do modelu poniżej).

W sposób niepełny oddano też w modelu wpływ zdarzeń niepożądanych.

Komparatorem jest najlepsza dostępna terapia (BAT), której strukturę określono na podstawie badania COMFORT-II i dopasowanie do polskiej praktyki klinicznej na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Podczas gdy prawidłowo komparatorem musi być w pierwszej kolejności dostępna praktyka kliniczna, nie jest pewne w jaki sposób takie przekształcenie przekłada się na potencjalną różnicę w skuteczności pomiędzy terapią BAT z badania a upodobnioną do polskiej praktyki. Nie wszystkie też wyniki skuteczności o które opiera się model pochodzą z badania COMFORT-II.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wiele istotnych parametrów modelu budzi zastrzeżenia.

Jako parametr na którym oparto modelowanie dobrano **odpowiedź na leczenie** (której wpływ na objawy ogólne, stan i funkcjonowanie chorego nie jest do końca jasny). W programie lekowym odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako jakiegokolwiek zmniejszenie w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona po 3 miesiącach leczenia, a następnie zmniejszenie w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej **50% długości** jej wyjściowego powiększenia po każdym 6 miesiącach leczenia. Natomiast w badaniach klinicznych analizowano zmniejszenie **objętości** śledziona o co najmniej **35%**. W analizie ekonomicznej wnioskodawca uznał te parametry za zbieżne, choć w analizie BIA argumentował, że ponieważ brak jest danych z badań randomizowanych o kryterium zbieżnym z programem lekowym, tj. o odsetku pacjentów z redukcją długości śledziona o min. 50%, musi się posłużyć danymi z badania niekontrolowanego Verstovsek 2010, które postuluje się takim kryterium zamiast punktem końcowym zdefiniowanym jako zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 35%, ocenianym w badaniach COMFORT.⁶

Wnioskodawca nie odniósł się do faktu, że zgodnie z IWG-MRT poprawa kliniczna może być stwierdzona u pacjentów z odpowiedzią śledziona na leczenie, ale tylko jeśli zostanie spełniony warunek braku pogorszenia anemii, trombocytopenii i neutropenii, które zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa istotnie statystycznie częściej występują u pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z placebo i BAT (szczególnie w porównaniu z placebo ruksolitynib zwiększa prawie 10-krotnie ryzyko trombocytopenii 3. i 4. stopnia zgodnie z wynikami fazy randomizowanej badania COMFORT-I).

Niezasadne jest w przypadku odpowiedzi na leczenie oparcie się o niepublikowane wyniki w populacji *per protocol* a nie *intention to treat* (analiza *intention to treat* stanowi przyjęty standard postępowania).

W przypadku niewystąpienia odpowiedzi na leczenie (w przypadku terapii BAT, zwłaszcza w grupie wysokiego ryzyka, odpowiedź na leczenie w ogóle nie występuje) pacjenci przechodzą do stanu transformacji białaczkowej, zgonu lub powikłań splenomegalii, co wiąże się z obniżeniem użyteczności stanu zdrowia i

⁶ Uprawdopodobnieniu założenia wnioskodawcy mogą służyć wyniki badania I/II fazy, których analiza wskazuje, że w badaniu 50% redukcja długości śledziona odpowiada zmniejszeniu objętości śledziona o 33% (czyli nieco mniej niż wymagane min. 35%) (Verstovsek 2010).

wysokimi kosztami. Powikłania splenomegalii mogą wystąpić tylko u pacjentów nieodpowiadających na leczenie, choć nie jest pewne, że odpowiedź na leczenie w postaci wymaganej redukcji objętości śledziony zupełnie eliminuje ich ryzyko.

Największe zastrzeżenia budzi przyjęty HR dla **przeżycia całkowitego**. Wnioskodawca wybrał najkorzystniejszy dla ruksolitynibu wynik odnośnie przeżycia całkowitego jeśli chodzi o badania randomizowane, mianowicie wynik zbiorczej analizy badań COMFORT-I i COMFORT-II dla 3-letniego okresu obserwacji (tj. z faz otwartych badań, kiedy pacjenci nieodpowiadający na leczenie z grupy kontrolnej dokonali switchu na leczenie ruksolitynibem – w fazach randomizowanych nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na przeżycie) z korektą o efekt cross-over - **HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,63** (wynik bez korekty cross-over to **HR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,90; p=0,01**). Taką samą wartość HR przyjęto dla obu grup ryzyka uwzględnionych w modelu, co jest pewnym uproszczeniem. Wiarygodność analizy przeżycia jest **wątpliwa**, ponieważ w fazie otwartej pacjentom umożliwiono przejście z ramion kontrolnych do grup leczonych ruksolitynibem. Kontrowersyjne jest również łączenie wyników z badań COMFORT, z których jedno było kontrolowane placebo, a drugie porównuje ruksolitynib z najlepszą dostępną terapią (pooled analysis była jednak planowana od początku prowadzenia badań). Występowały też różnice w charakterystyce pacjentów. Wnioskodawca przedłożył dane o przeżyciu całkowitym w zależności od odpowiedzi na leczenie z badania COMFORT-II do NICE, ale danych tych nie ujawnił na potrzeby niniejszego postępowania, wskazując, że są to dane niepublikowane. Należy też zwrócić uwagę, że dane z badań COMFORT wskazują na pozytywny efekt uzyskanej odpowiedzi na przeżycie całkowite, ale nie jest możliwe skalkulowanie HR dla odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z definicją w modelu. Ponadto, pozytywny wpływ na przeżycie jest niepewny co do jego trwania w czasie – zwraca uwagę że krzywe Kaplana-Meiera opublikowane w publikacji Vannucchi 2015 raportującej zbiorcze wyniki badań COMFORT dla populacji intention to treat zbiegają się po 144 tyg. okresie obserwacji (patrz wyniki analizy klinicznej). Również wyniki z 5-letniego okresu obserwacji są nieistotne statystycznie. Przyjęty HR dla przeżycia całkowitego został w niewielkim zakresie przetestowany w analizie wrażliwości.

Jeżeli chodzi o roczny współczynnik transformacji do ostrej białaczki szpikowej przyjęto go na podstawie abstraktu ASH 793 (Verstovsek 2011), w równej wysokości dla ruksolitynib i BAT - badanie COMFORT-II wykazało, że ruksolitynib nie różni się od terapii BAT jeżeli chodzi o ryzyko transformacji białaczkowej (HR=0,65; 95%CI: 0,18; 2,31). Zdaniem eksperta klinicznego, do którego zwrócono się z prośbą o opinię Prof. dr hab. n. med. ██████████, odsetek pacjentów włączonych do programu, u których można się spodziewać transformacji w ostrą białaczkę szpikową wynosi ok. 5%.

W modelu uwzględniono jedynie najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 na podstawie badania COMFORT-II tylko dla pierwszych 48 tygodni leczenia. Wydaje się, że zakres uwzględnienia zdarzeń niepożądanych nie pozwala oddać potencjalnych ryzyk związanych z leczeniem wynikających z analizy bezpieczeństwa dla ruksolitynibu.

Roczne ryzyko wystąpienia powikłań splenomegalii u pacjentów nieodpowiadających na leczenie oszacowano na podstawie opinii ekspertów, co obarcza te dane niepewnością.

Również wiarygodność danych odnośnie jakości życia z badania COMFORT-II jest ograniczona. W badaniu z upływem czasu wiele było danych brakujących w zakresie jakości życia, a ponadto pacjenci nieodpowiadający na leczenie z grupy kontrolnej zmieniali terapię na ruksolitynib. Co najważniejsze, dla pacjentów istotne jest złagodzenie objawów choroby (a nie sam rozmiar śledziony), dla których pomiaru właściwsza jest skala MFSAF, niestosowana w badaniu COMFORT-II, zamiast użytej skali EORTC QLQ-C30.

W modelu nie uwzględniono oddzielnie dekrementów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Początkowo w analizie nie testowano, wielu istotnych parametrów modelu, mogących mieć znaczny wpływ na wyniki, takich jak, m.in.: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań splenomegalii, ryzyko transformacji do ostrej białaczki, prawdopodobieństwo zgonu, odsetek pacjentów z ostrą białaczką szpikową w przebiegu mielofibrozy, u których wykonuje się przeszczep szpiku, dawkowanie ruksolitynibu. Nie testowano parametrów związanych z charakterystyką leczonej kohorty, jak również nie rozpatrzono horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji klinicznej. Nie testowano parametrów kosztowych, np. dotyczących liczby porad ambulatoryjnych na cykl, liczby hospitalizacji, liczby seansów naświetlania śledziony itd. Informacje zostały uzupełnione zgodnie z wezwaniem w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. Wykonano też probabilistyczną analizę wrażliwości.

Podsumowując, oszacowana korzyść ze stosowania ruksolitynibu jest **niepewna**. Nawet przy przyjęciu opisanych założeń, korzystnych dla ruksolitynibu, w każdym scenariuszu analizy ruksolitynib nie jest terapią

kosztowo-użyteczną, a jak wykazała analiza probabilistyczna, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wynosi 0%.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, natomiast wątpliwe założenia modelu wnioskodawcy opisano w rozdziałach „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” oraz „Ocena danych wejściowych do modelu”.

Możliwość przeprowadzenia walidacji konwergencji była ograniczona, mimo dostępności 8 opublikowanych analiz ekonomicznych w przedmiotowym temacie, w których często jednak przyjmowano odmienną metodologię i dane. Wyniki dostępnych analiz ekonomicznych są zróżnicowane, wskazują jednak na wysoki koszt za QALY ocenianej technologii.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Pomimo wielu omówionych powyżej ograniczeń modelu i prawdopodobnego zawyżenia korzyści ze stosowania terapii ruksolitynibem, prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ocenianej interwencji wynosi 0%.

Szczególny wzrost wartości współczynnika ICUR następuje w przypadku **skrócenia horyzontu czasowego do czasu zgodnego z okresem obserwacji klinicznej** – ICUR rośnie wtedy:

- w wariacie bez RSS o **189,48%** do kwoty **1 643 717,34** PLN per QALY, w wariacie z RSS o [redacted] do kwoty [redacted] PLN per QALY dla okresu obserwacji **48 tyg.** (cena progowa: Jakavi, 5 mg: [redacted] PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: [redacted] PLN);

- w wariacie bez RSS o **129,61%** do kwoty **1 303 805,70** PLN per QALY, w wariacie z RSS o [redacted] do kwoty [redacted] PLN per QALY dla okresu obserwacji **96 tyg.** (cena progowa: Jakavi, 5 mg: [redacted] PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: [redacted] PLN).

Horyzont czasowy, z dożywotniego do 96 i 144 tyg., skrócono w analizie CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review ze względu na niepewność ekstrapolacji danych z badań klinicznych. Istotna wydaje się analiza dla 144 tyg. horyzontu czasowego, dla którego dostępne są dane kliniczne (ponadto, mediana przeżycia w grupie ryzyka pośredniego-2 wynosi 4 lata, a grupie wysokiego ryzyka – 2,3 roku). Przy łącznej analizie danych z badań COMFORT po 144 tyg. obserwacji krzywe Kaplana Meier'a schodzą się.

W 144 tyg. horyzoncie czasowym wartość współczynnika ICUR dla porównania ruksolitynibu z BAT z perspektywy NFZ wynosi – w wariacie bez RSS **1 133 460,69** PLN per QALY, w wariacie z RSS [redacted] PLN per QALY. Jest to wartość bardzo znacznie przekraczająca próg opłacalności, pomimo pozostawienia za analizą podstawową założenia o bardzo pozytywnym wpływie ruksolitynibu na przeżycie (HR=0,29).

Z analizy w sposób jednoznaczny można wnioskować o braku kosztowej-użyteczności ocenianej technologii.

Nie ma możliwości aby terapia była kosztowo-użyteczna ponieważ roczny koszt terapii wynosi ok. 232 tys. zł w wariacie bez RSS oraz ok. [redacted] w wariacie z RSS, a więc lek nie byłby kosztowo-użyteczny nawet przy jego pełnej skuteczności (zysk 1 QALY na rok).

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena kosztowej użyteczności stosowania produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z mielofibrozą w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwonicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”.

Wykonana została analiza kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w wariacie bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Ruksolitynib porównywano z najlepszą dostępną terapią.

W ocenie analityków Agencji oszacowana korzyść ze stosowania ruksolitynibu jest **niepewna**. Największe zastrzeżenia budzi przyjęty HR dla **przeżycia całkowitego** i oparcie modelowania o **odpowiedź na leczenie**, który to parametr jest obciążony licznymi ograniczeniami.

Wyniki

Wnioskodawca oszacował, że ruksolitynib przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,787 QALY dla porównania z BAT. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 447 tys. PLN w wariacie bez RSS oraz [redacted] tys. PLN w wariacie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ruksolitynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**, przy znacznym przekroczeniu inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów. ICUR wyniósł odpowiednio 567 825 PLN per QALY w wariacie bez RSS oraz [redacted] PLN per QALY w wariacie z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

Gramatura tabletki	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) bez RSS [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) z RSS [PLN]
5	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]

Oszacowana wartość progowa jest znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto, która wynosi:

- Jakavi, 5 mg – [redacted];
- Jakavi, 15 mg – [redacted];
- Jakavi, 20 mg – [redacted].

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w badaniu RCT bezpośrednio porównującym ruksolitynib z komparatorem wykazano przewagę w pierwszorzędownym punkcie końcowym.

Największy wzrost współczynnika ICUR powoduje **skrócenie horyzontu czasowego do czasu zgodnego z okresem obserwacji klinicznej** – ICUR rośnie wtedy:

- w wariacie bez RSS o **189,48%** do kwoty **1 643 717,34** PLN per QALY, w wariacie z RSS o [redacted] do kwoty [redacted] PLN per QALY dla okresu obserwacji **48 tyg.** (cena progowa: Jakavi, 5 mg: [redacted] PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: [redacted] PLN);

- w wariacie bez RSS o **129,61%** do kwoty **1 303 805,70** PLN per QALY, w wariacie z RSS o [redacted] do kwoty [redacted] PLN per QALY dla okresu obserwacji **96 tyg.** (cena progowa: Jakavi, 5 mg: [redacted] PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: [redacted] PLN).

Znaczny wzrost lub spadek wartości ICUR (-/+ 70%) wiąże się z różnicowaniem dawkowania ruksolitynibu pomiędzy 10 mg/dobę a 50 mg/dobę. Zmiany (spadek) wartości ICUR o ponad 15% powodują jeszcze modyfikację stopy dyskontowej (5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych) oraz użyteczności stanów zdrowia (odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworem piersi).

Zgodnie z wszystkim scenariuszami ruksolitynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ocenianej technologii wynosi **0%**.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z mielofibrozą w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie zidentyfikowano kosztów po stronie pacjenta.

Horyzont czasowy

4-letni.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – pacjenci stosują w dalszym ciągu dotychczas dostępną najlepszą terapię (w skrócie BAT, od ang. *best available treatment*), zgodnie z kompozycją określoną przez ekspertów (najpopularniejszy jest hydroksymocznik stosowany w [] przypadków). Koszty leków mają niewielki udział w strukturze wydatków, których trzon stanowią koszty szpitalne i ambulatoryjne, a ponadto koszty leczenia niedokrwistości;
- **scenariusz nowy** – część pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS kwalifikująca się do programu jest leczona ruksolitynibem zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, pozostali otrzymują BAT.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Ruksolitynib ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, z powołaniem na innowacyjny mechanizm działania leku (jedynym lekiem zarejestrowanym w Europie w idiopatycznej mielofibrozie jest hydroksymocznik, którego mechanizm działania jest odmienny). Pomimo odmiennych mechanizmów działania do wspólnej grupy limitowej mogą być włączone leki prowadzące do uzyskania podobnego lub podobnego dodatkowego efektu zdrowotnego. Wnioskodawca powołuje się na różnicę w efektach zdrowotnych pomiędzy ruksolitynibem, który wydłuża czas całkowitego przeżycia, poprawia i stabilizuje zwłóknienie szpiku, a hydroksymocznikiem, dla którego takich efektów nie wykazano i w ten sposób uzasadnia utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ruksolitynibu.

Komentarz analityka AOTMiT:

Brak jest badań bezpośrednio porównujących ruksolitynib z hydroksymocznikiem w populacji docelowej, lecz hydroksymocznik był głównym składnikiem najlepszej dostępnej terapii w badaniu COMFORT-II, które wykazało istotne statystycznie zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (pierwszorzędowy punkt końcowy) w przypadku stosowania ruksolitynibu zamiast BAT i pozytywny wpływ interwencji pod względem średniej zmiany objętości śledziony i zmiany długości śledziony. W ramach fazy randomizowanej badania nie wykazano jednak korzystnego wpływu na przeżycie całkowite (zarówno po 48 tyg. obserwacji jak i po medianie okresu obserwacji

wynoszącej 61,1 tyg.), na przeżycie wolne od progresji choroby ani na przeżycie wolne od białaczki (pozytywny wpływ na przeżycie całkowite sugerują jedynie dane długoterminowe, o obniżonej wiarygodności - w przedłużonych fazach badań pacjenci przechodzili na leczenie ruksolitynibem). W badaniach randomizowanych nie wykazano też by ruksolitynib poprawiał i stabilizował zwłóknienie szpiku. Argumentacja wnioskodawcy nie jest więc ścisła i przecenia korzyści ze stosowania ruksolitynibu.

Nie jest możliwe stwierdzenie, który z wnioskowanych produktów leczniczych Jakavi będzie wyznaczał podstawę limitu w przypadku objęcia ich refundacją, lecz możliwość nabywania leków nie powinna być ograniczona ponieważ w przypadkach leków dostępnych dla pacjentów w ramach programu lekowego, jeśli tworzona jest nowa grupa limitowa, podstawę limitu wyznacza najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania, a więc produktu najdroższego.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych na temat chorobowości i zapadalności na mielofibrozę w Polsce. W analizie wpływu na budżet przyjęto najbardziej prawdopodobne oszacowanie dotyczące liczby obecnie chorych oraz nowo diagnozowanych osób z mielofibrozą podane przez polskich ekspertów w leczeniu tej choroby.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak danych na temat odsetka pacjentów, u których pojawiły się nowe lub nasiliły wyjściowe objawy choroby po 3 i 6 miesiącach leczenia ruksolitynibem (kryterium wykluczające z programu lekowego). Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów mielofibrozy nie wystąpi u pacjentów z jakąkolwiek redukcją długości/objętości śledziony w 3. miesiącu terapii oraz u pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją długości śledziony w badaniu USG w 6 miesiącu terapii. Jest to założenie konserwatywne (przeciwdziałające zaniżeniu oszacowania wydatków NFZ).”

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pierwotną mielofibrozą lub mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub mielofibrozą w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS, splenomegalią, liczbą płytek krwi > 50 tysięcy/ μ l oraz stanem sprawności 0-2 wg ECOG, u których występują co najmniej 2 z 6 objawów ogólnych wymienionych przez program lekowy. Jest to wskazanie odbiegające od wskazania rejestracyjnego, które jest bardziej ogólne - produkt leczniczy Jakavi (bez względu na wielkość dawki) jest zarejestrowany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą (nadkrwistością) prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

Dodatkowo, Jakavi jest zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Wnioskowany program lekowy poprzez ściśle określone kryteria kwalifikacji zawęża populację dla której dedykowane ma być leczenie. Z tego względu, populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia ruksolitynibem została wyznaczona z jednej strony przez parametry epidemiologiczne, z drugiej przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Mielofibroza jest chorobą rzadką i stwarza problemy w dokładnym oszacowaniu liczby chorych, co skutkuje niepewnością oszacowania. Jeszcze trudniejsze jest oszacowanie odsetka pacjentów

spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego – wnioskodawca oparł się tu na informacjach z ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych.

Wnioskodawca podaje, że wg danych EMA chorobowość na mielofibrozę pierwotną waha się w zakresie od 0,17 do 0,3/100 000 osób z populacji ogólnej. Według danych Orphanet z czerwca 2015 r. mielofibroza z metaplastyczną szpiką występuje z częstością 3/100 000 mieszkańców, co daje około 1 154 osoby w Polsce. Wnioskodawca oparł się jednak na opinii Prof. dr hab. n. med. [REDACTED], którą otrzymał drogą mailową, a którą uznał za zbliżoną z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych, zgodnie z którą liczbę chorych na mielofibrozę w Polsce można oszacować na około [REDACTED] osób. Takie oszacowanie obarczone jest bardzo dużą niepewnością.

Liczbę nowych chorych rocznie oszacowano bazując na danych odnośnie zapadalności. Badanie epidemiologiczne z 2003 r. oparte na danych z dawnego województwa śląskiego z pięcioletniego okresu (1994-1998) wskazuje, że zapadalność na mielofibrozę wynosi 0,6/100 000 rok, co odpowiada 231 nowym zachorowaniom w Polsce rocznie. Dane od ekspertów potwierdziły dane literaturowe lub wskazywały niższą zapadalność, więc oszacowanie uznano za konserwatywne.

Spśród kryteriów kwalifikacji do programu lekowego uwzględniono:

a) odsetek pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS – 56%. W scenariuszu podstawowym przyjęto średnią ważoną wielkością populacji ze źródeł: Cervantes 2012 (kohorta 1996-2007 i kohorta 1980-1995), Barbui 2010 oraz HMRN: Myelofibrosis Audit 2004-2010. Parametr testowano przyjmując:

- w scenariuszu minimalnym: [REDACTED] (wg opinii Prof. dr hab. n. med. [REDACTED]);
- w scenariuszu maksymalnym: 65% (według badania Barbui 2010).

b) odsetek pacjentów z mielofibrozą, splenomegalią i objawami ogólnymi (jednocześnie) – 67%. W scenariuszu podstawowym przyjęto średnią ważoną liczebnością grup z badania COMFORT II (uwzględniając częstość występowania objawów ogólnych w badaniu COMFORT-II wśród chorych z mielofibrozą z kategorii ryzyka wg IPSS Int-2 lub High, ze splenomegalią).

c) odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 50 tysięcy/ μ l (czynnik wykluczający) – [REDACTED] (w oparciu o opinię Prof. dr hab. n. med. [REDACTED]).

W analizie posłużono się również odsetkiem pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 100 000/ mm^3 - 16%, który zaczerpnięto z badań obserwacyjnych Cervantes 2012 (kohorta 1996-2007 i kohorta 1980-1995) oraz Cervantes 2009 (mediana), dla oszacowania udziału opakowania Jakavi, 5 mg, 56 tabl. Według ChPL Jakavi, chorzy z liczbą płytek krwi w zakresie od 50 do 100 tysięcy/ μ l powinni rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Odsetek chorych stosujących produkt Jakavi, 5 mg oszacowano jako różnicę dwóch parametrów omówionych powyżej: odsetka pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 100 000/ mm^3 (16%) oraz odsetka pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/ mm^3 ([REDACTED]), tj. uznano, że [REDACTED] chorych na mielofibrozę rozpoczyna leczenie od dawki 5 mg dwa razy na dobę. Zużycie opakowań Jakavi, 15 mg, 56 tabl. oraz Jakavi, 20 mg, 56 tabl. oszacowano na po [REDACTED].

d) odsetek pacjentów w stanie sprawności > 2 wg ECOG (czynnik wykluczający) – 4%. Wartość tę przyjęto na podstawie brytyjskiego rejestru wśród pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną zdiagnozowanych w latach 2004-2010, zgodnie z którym odsetek osób ze stopniem >2 w skali ECOG w momencie diagnozy wynosi 4,1% osób.

Nie uwzględniano kryterium związanego z wiekiem (mielofibroza jest chorobą ludzi w wieku podeszłym, więc uznano, że wszyscy chorzy mają co najmniej 18 lat i więcej) oraz wymogu braku wcześniejszej splenektomii (kryterium można uznać za już uwzględnione poprzez wymóg występowania splenomegalii). Nie odnoszono się do wymogu braku współistniejących ciężkich chorób systemowych w zakresie układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby oraz wymogu potwierdzenia adekwatnej wydolności narządowej na podstawie badań laboratoryjnych krwi.

Biorąc pod uwagę dane wskazane powyżej oszacowano, że populacja docelowa wskazana we wniosku to ok. [REDACTED] chorych w Polsce; rokrocznie należy się spodziewać ok. [REDACTED] nowych chorych (patrz tabela poniżej).

Tabela 51. Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku

Parametr	Oszacowanie	Źródło
Liczba chorych z mielofibrozą w Polsce	[REDACTED]	Opinia Prof. dr hab. n. med. [REDACTED]
Liczba nowych chorych z mielofibrozą, rocznie	231	Brytyjski rejestr HMRN: Myelofibrosis Audit

		2004-2010
Odsetek pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	56%	Cervantes 2012 (kohorta 1996-2007 i kohorta 1980-1995), Barbui 2010 oraz HMRN: Myelofibrosis Audit 2004-2010
Liczba pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS		
Odsetek pacjentów z mielofibrozą, splenomegalią i objawami ogólnymi (jednocześnie)	67%	COMFORT-II
Liczba pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS, splenomegalią i objawami ogólnymi (jednocześnie)		
Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 50 tysięcy/ μ l (czynnik wykluczający)		
Odsetek pacjentów w stanie sprawności > 2 wg ECOG (czynnik wykluczający)	4%	HMRN: Myelofibrosis Audit 2004-2010
Liczba pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS, splenomegalią i objawami ogólnymi, liczba płytek krwi > 50 tysięcy/ μ l oraz w stanie sprawności wg ECOG 0-2 (jednocześnie)		

Oszacowania oparte na danych wskazanych powyżej obarczone są znaczną niepewnością, a nie zostały w wystarczającym zakresie przetestowane w analizie wrażliwości.

Zużycie zasobów

Zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego leczenie trwa do czasu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o wyłączeniu chorego z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Program przewiduje wyłączenie pacjenta w przypadku gdy wystąpią:

- brak lub utrata odpowiedzi po leczeniu rozumiane jako:

a) brak jakiegokolwiek zmniejszenia w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledzony – po 3 miesiącach leczenia,
 b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledzony, o co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia lub
 c) pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą, wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu, ocenianych w skali MPN-SAF TSS – po:

- 3 miesiącach leczenia lub
- 6 miesiącach leczenia lub
- każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia;

- nieakceptowalna toksyczność, nieustępująca pomimo redukcji dawki leku i przerw w leczeniu według zasad określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

- transformacja w ostrą białaczkę;

- utrata uzyskanej odpowiedzi na terapię po każdych 6 miesiącach leczenia.

Przesłanki te zostały uwzględnione w analizie BIA, czyli uwzględniono kontynuację leczenia (a tym samym generowanie kosztów związanych ze stosowaniem leczenia ruksolitynibem) tylko przez określony czas pozostawiania pacjentów w programie.

Na podstawie badania COMFORT-II przyjęto, że w 3 miesiącu terapii jakiegokolwiek zmniejszenie śledzony w badaniu przedmiotowym, przy braku nowych i nasilenia wyjściowych objawów ogólnych, wystąpi u **97%** leczonych.

W badaniu COMFORT wielkość śledzony była oceniana jako redukcja objętości albo redukcja długości, dlatego dane odnośnie odsetka pacjentów z redukcją długości śledzony o min. 50% po 6 miesiącach terapii zaczerpnięto z badania II fazy Verstovsek 2010, posługując się danymi dla dawki 15 mg 2x dziennie. Tym samym, w scenariuszu podstawowym przyjęto, że odsetek pacjentów spełniających kryterium odpowiedzi dotyczącej wielkości śledzony po 6 miesiącach wynosi **48%**. Założenie testowano w analizie wrażliwości, przyjmując w scenariuszu minimalnym wartość 42% na podstawie średniej ważonej wielkością grup z badania Verstovsek 2010, a w scenariuszu maksymalnym wartość 55% na podstawie badania JUMP.

Brak jest danych o odsetku pacjentów, u których pojawiają się nowe lub nasilają wyjściowe objawy ogólne związane z chorobą oceniane wg skali MPN-SAF TSS po 3, 6 i każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia. W analizie założono, że pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych nie będzie miało miejsca u pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją długości śledziona w 6 miesiącu terapii.

Inne możliwe powody wykluczenia z terapii ruksolitynibem w kolejnych miesiącach terapii (po 6-miesięcznej ocenie) uwzględniono w sposób zagregowany – jako rezygnację z leczenia po 1 roku, 2 lub 3 latach, bez względu na powód (zgon, progresja choroby, utrata skuteczności, działania niepożądane, transformacja białaczkowa). Odsetki pacjentów przerywających leczenie, po odpowiednio roku, 2 lub 3 latach terapii, zaczerpnięto z publikacji Verstovsek 2012 dla pacjentów z kohorty MDACC (do końca 1., 2. i 3. roku leczenia zrezygnuje z leczenia z różnych powodów lub odpadnie z leczenia odpowiednio **24%**, **36%** i **46%** pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 6 miesiącu terapii). Przy szacowaniu zapotrzebowania na lek w 4. roku terapii, dla którego nie istnieją dane obserwacyjne, założono utrzymanie podobnej dynamiki co w roku 3.

Opisane wyżej założenia obarczone są niepewnością i pochodzą ze źródeł danych o ograniczonej wiarygodności i transferowalności do warunków polskich.

Przyjmując założenia wskazane powyżej populacja, u której technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej to: wchodzący do programu lekowego w kolejnych latach: [redacted]; średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni całego roku, w kolejnych latach (osobolata terapii): [redacted].

Koszty

Jak w analizie ekonomicznej, przy czym przyjęto, że [redacted] pacjentów przyjmuje mniejszą dawkę leku (5 mg 2x dziennie) – w rzeczywistości pacjenci z liczbą płytek krwi w zakresie od 50 do 100 tysięcy/ μ l rozpoczynają leczenie od dawki 5 mg dwa razy na dobę, ale stopniowo ją zwiększają w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Poza kosztami Jakavi, brano pod uwagę: koszty leków w BAT oraz pozostałe koszty medyczne (ambulatoryjne i szpitalne, transformacji leukemicznej, splenektomii, radioterapii śledziona, powikłań naczyniowych, leczenia niedokrwistości, działań niepożądanych i opieki paliatywnej).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS oraz z RSS.

Wariant podstawowy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wariant podstawowy) w scenariuszu istniejącym

Populacja	2013 r.	I rok	II rok	III rok	IV rok
Liczba pacjentów z mielofibrozą	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do Programu Lekowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni roku (w ramach programu lekowego)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Obecnie poza programem lekowym leczenie ruksolitynibem otrzymuje [redacted] chorych na mielofibrozę w ramach badania EAP JUMP – zakłada się, że pacjenci ci będą mogli kontynuować leczenie w ramach PL, w przypadku objęcia leku refundacją.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wariant podstawowy) w scenariuszu nowym

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Liczba pacjentów z mielofibrozą	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
W tym w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS	■	■	■	■
Liczba pacjentów wchodzących do Programu Lekowego	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ruksolitynibem na przestrzeni roku (w ramach programu lekowego)	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych BAT na przestrzeni roku	■	■	■	■

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (wariant podstawowy), bez RSS, w PLN

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
ruksolitynib	0	0	0	0
BAT	2 173 759	2 173 759	2 173 759	2 173 759
Inne koszty medyczne, w tym:	12 224 846	12 224 846	12 224 846	12 224 846
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	10 100 077	10 100 077	10 100 077	10 100 077
Koszty transformacji leukemicznej	501 875	501 875	501 875	501 875
Koszty splenektomii	28 593	28 593	28 593	28 593
Koszty radioterapii śledziona	26 689	26 689	26 689	26 689
Koszty powikłań naczyniowych	92 544	92 544	92 544	92 544
Koszty leczenia niedokrwistości	1 240 694	1 240 694	1 240 694	1 240 694
Koszty innych działań niepożądanych	15 156	15 156	15 156	15 156
Koszty opieki paliatywnej	219 217	219 217	219 217	219 217
RAZEM	14 398 605	14 398 605	14 398 605	14 398 605
Scenariusz nowy				
ruksolitynib	28 464 916	44 799 278	43 496 845	43 087 595
BAT	1 612 948	1 291 131	1 316 791	1 324 854
Inne koszty medyczne, w tym:	11 425 453	10 966 728	11 111 037	11 156 382
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	9 311 500	8 858 981	8 978 208	9 015 671
Koszty transformacji leukemicznej	502 472	502 815	508 739	510 601
Koszty splenektomii	26 201	24 828	25 166	25 272
Koszty radioterapii śledziona	24 457	23 176	23 491	23 590
Koszty powikłań naczyniowych	84 802	80 360	81 452	81 796
Koszty leczenia niedokrwistości	1 251 541	1 257 766	1 272 412	1 277 014
Koszty innych działań niepożądanych	15 866	16 273	16 452	16 508
Koszty opieki paliatywnej	208 614	202 530	205 118	205 931
RAZEM	41 503 317	57 057 136	55 924 673	55 568 831
Scenariusz inkrementalny				
ruksolitynib	28 464 916	44 799 278	43 496 845	43 087 595

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
BAT	-560 811	-882 628	-856 968	-848 905
Inne koszty medyczne, w tym:	-799 393	-1 258 118	-1 113 809	-1 068 465
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	-788 578	-1 241 097	-1 121 870	-1 084 406
Koszty transformacji leukemicznej	597	939	6 864	8 725
Koszty splenektomii	-2 392	-3 765	-3 427	-3 321
Koszty radioterapii śledziona	-2 233	-3 514	-3 199	-3 100
Koszty powikłań naczyniowych	-7 742	-12 184	-11 092	-10 748
Koszty leczenia niedokrwistości	10 847	17 072	31 718	36 320
Koszty innych działań niepożądanych	710	1 117	1 296	1 352
Koszty opieki paliatywnej	-10 603	-16 687	-14 100	-13 286
RAZEM	27 104 712	42 658 531	41 526 068	41 170 226

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (warant podstawowy), z RSS, w PLN

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
ruksolitynib	■	■	■	■
BAT	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Inne koszty medyczne, w tym:	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty transformacji leukemicznej	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty splenektomii	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty radioterapii śledziona	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty powikłań naczyniowych	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty leczenia niedokrwistości	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty innych działań niepożądanych	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty opieki paliatywnej	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Scenariusz nowy				
ruksolitynib	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
BAT	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Inne koszty medyczne, w tym:	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty transformacji leukemicznej	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty splenektomii	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty radioterapii śledziona	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty powikłań naczyniowych	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty leczenia niedokrwiistości	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty innych działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej	██████████	██████████	██████████	██████████
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz inkrementalny				
ruksolitynib	██████████	██████████	██████████	██████████
BAT	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne koszty medyczne, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty ambulatoryjne i leczenia szpitalnego	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty transformacji leukemicznej	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty splenektomii	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty radioterapii śledziony	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty powikłań naczyniowych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia niedokrwiistości	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty innych działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej	██████████	██████████	██████████	██████████
RAZEM	██████████	██████████	██████████	██████████

W przypadku wydania przez MZ pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki na ruksolitynib wyniosą ok. 28,5 mln PLN w 1. roku trwania programu, wzrosną w kolejnym roku do ok. 44,8 mln PLN, po czym w roku 3. i 4. będą wynosić odpowiednio ok. 43,5 mln PLN i ok. 43,1 mln PLN w wariantcie bez RSS. Prognozuje się, że wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z refundacją ruksolitynibu będzie częściowo rekompensowany przez spadek wydatków na inne leki oraz spadek innych kosztów medycznych. Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, inkrementalne wydatki NFZ związane z włączeniem do refundacji produktów leczniczych Jakavi w ramach wnioskowanego programu lekowego wnioskodawca oszacował na ok. 27,1 mln PLN w pierwszym roku trwania programu, a w kolejnych latach odpowiednio na: ok. 42,7 mln PLN, ok. 41,5 mln PLN oraz ok. 41,2 mln PLN.

W wariantcie z uwzględnieniem RSS, wydatki NFZ w przypadku finansowania ruksolitynibu ze środków publicznych wyniosą w kolejnych latach refundacji: ok. ██████████ mln PLN w pierwszym roku, ok. ██████████ mln PLN w roku drugim oraz ok. ██████████ mln PLN i ██████████ mln PLN w kolejnych latach. Wydatki inkrementalne wyniosą zaś odpowiednio: ok. ██████████ mln PLN, ok. ██████████ mln PLN, ok. ██████████ mln PLN oraz ok. ██████████ mln PLN.

Średni koszt rocznej terapii jednego pacjenta w Programie lekowym przy pomocy ruksolitynibu wynosi ██████████ PLN w wariantcie bez RSS oraz ██████████ PLN w wariantcie z RSS (koszty średnie wyliczono przy przyjęciu, że ██████████ pacjentów przyjmuje mniejszą dawkę leku – 5 mg 2x dziennie).

Warianty skrajne

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktów leczniczych Jakavi we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 24,1 mln PLN w pierwszym roku refundacji, 35,8 mln PLN w roku drugim, 33,6 mln PLN w roku trzecim i 33,2 mln PLN w roku czwartym finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ██████████ w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji;

- w wariantcie maksymalnym 31,9 mln PLN w pierwszym roku refundacji, 53,2 mln PLN w roku drugim, 53,4 mln PLN w roku trzecim i 53,2 mln PLN w roku czwartym finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [] [] [] PLN w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Ze względu na brak precyzyjnych i jednoznacznych danych trudno wiarygodnie oszacować wielkość populacji docelowej. Część parametrów wykorzystanych do szacowania wielkości populacji docelowej pochodzi z badań o niższej wiarygodności i opinii ekspertów klinicznych. Brak jest danych wyższej jakości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oceniany lek nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych, dlatego brak jest danych odnośnie aktualnej jego sprzedaży – lek nier refundowany, brak wydatków NFZ. Dane przekazane przez NFZ odnośnie wielkości populacji leczonej i stosowanego leczenia są niemożliwe do interpretacji, ponieważ obowiązująca w Polsce Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (Rewizja dziesiąta) nie zawiera kodu D47.4 (dane odnoszą się do kodu D47 i istniejących podkodów). Można jedynie przypuszczać, że pacjenci z mielofibrozą są klasyfikowani do kodu D47.1, ale może również D47.7 czy D47.9, a także D45 czy D75.2 (zgodnie z opinią ekspertów). W tej sytuacji nie sposób wyodrębnić grupy pacjentów z populacji docelowej. Roczną wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją wnioskodawca określił na [] i [] opakowań odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji w przypadku dawki 15 mg oraz 20 mg, oraz na odpowiednio [] i [] opakowań w przypadku dawki 5 mg.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Patrz wyżej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W BIA przeprowadzono jedynie analizę scenariuszy skrajnych. Wiele parametrów kluczowych dla analizy i obarczonych znaczną niepewnością (liczba chorych z mielofibrozą w Polsce, odsetki pacjentów przerywających leczenie, udział opakowania Jakavi, 5 mg) nie zostało przetestowanych wcale.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Głównym źródłem niepewności wyników jest niepewność związana z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz niepewność związana z ograniczoną wiarygodnością danych klinicznych na podstawie których określono przebieg terapii, a tym samym zużycie zasobów/zapotrzebowanie na lek, co determinuje koszty. Brak jest dobrej jakości danych epidemiologicznych umożliwiających określenie chorobowości i zapadalności na mielofibrozę (co potwierdzili eksperci kliniczni do których AOTMiT zwróciła się z prośbą o opinię). Wyznaczając liczbę chorych z mielofibrozą w Polsce wnioskodawca oparł się na opinii zaledwie jednego eksperta klinicznego (którą uznał za zbieżną z opiniami innych ekspertów) i nie przetestował swojego założenia (pomimo bardzo znacznej niepewności związanej z tym parametrem i wskazywania również innych ewentualnych źródeł danych pozwalających oszacować wielkość populacji). Ograniczone są również dane dotyczące zapadalności. Dalsza niepewność wiąże się z koniecznością określenia odsetka pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Wnioskodawca posłużył się tu mieszanką danych z różnych źródeł – z badań randomizowanych, obserwacyjnych, zagranicznych rejestrów czy opinii eksperta. Przetestowano jedynie w ograniczonym zakresie założenie odnośnie odsetka pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS. Następnie, niepewność wiąże się ze sposobem określenia zużycia zasobów – program lekowy w określonych sytuacjach przewiduje zaprzestanie leczenia ruksolitynibem, jednak brak jest dobrej jakości danych pozwalających dokładnie określić odsetek pacjentów przerywających leczenie z poszczególnych względów. Przetestowano jedynie założenie odnośnie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie ruksolitynibem po 6 miesiącach, który to parametr określono na podstawie badań o niższej wiarygodności. Zbiorczo uwzględniono inne niż brak skuteczności leczenia możliwe przyczyny zaprzestania terapii, a odsetki pacjentów przerywających leczenie po roku, 2 i 3 latach nie zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

Wnioskodawca nie rozważał w jaki sposób wprowadzenie refundacji ruksolitynibu wpłynie na zużycie dotychczas stosowanej terapii (ruksolitynib może w pewnym stopniu być terapią dodaną do obecnego standardu leczenia). W obliczeniach dla terapii BAT została uwzględniona cała populacja pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS, bez zawężenia do populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego, nie ma to jednak wpływu na wydatki inkrementalne.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczą są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Analitycy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu, można więc założyć, że niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedynie analizę scenariuszy skrajnych, której wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2 niniejszej AWA.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Jak opisano w rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy* niepewność wnioskowania z analizy BIA wiąże się niepewnością danych wejściowych do modelu. Wiele istotnych parametrów analizy (liczba pacjentów z mielofibrozą, odsetek pacjentów z jednocześnie objawami ogólnymi mielofibrozy oraz splenomegalią, odsetek

pacjentów z liczbą płytek krwi < 100 tysięcy/ μ l i < 50 tysięcy/ μ l (co przekłada się na udział mniejszej dawki leku - Jakavi, 5 mg 2 x dziennie), odsetek pacjentów w stanie sprawności > 2 wg ECOG, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ruksolitynibem po 3 miesiącach, odsetek pacjentów przerywających leczenie po roku, 2 i 3 latach) jest obarczonych niepewnością, a nie zostały one przetestowane w analizie wrażliwości. Dostępność danych koniecznych do przeprowadzenia analizy BIA jest ograniczona.

W związku z powyższym analitycy Agencji wykonali obliczenia własne, dotyczące kluczowego parametru analizy, dla którego zidentyfikowano dodatkowe źródła danych, tj. w odniesieniu do liczby pacjentów z mielofibrozą. Wg danych Orphanet z 2015 r. liczbę pacjentów z mielofibrozą w Polsce można wyznaczyć na 1 154 osoby. Wielkość ta jest zbieżna z oszacowaniem eksperta klinicznego do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, Prof. dr. hab. n. med. [REDAKTOWANE] (drugi ekspert, od którego uzyskano dopuszczoną opinię kliniczną – Prof. dr. hab. n. med. [REDAKTOWANE] - powołał się na brak ścisłych danych epidemiologicznych i odstąpił od szacowania chorobowości). Ekspert oszacował, że liczba chorych z mielofibrozą w Polsce wynosi ok. 1 200 pacjentów. W przypadku zwiększenia wyjściowej liczby chorych z [REDAKTOWANE] do 1154 pacjentów, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym wynoszą ok.:

- w wariantcie bez RSS, kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji: 32,9 mln PLN, 52,9 mln PLN, 49,4 mln PLN oraz 47,5 mln PLN;

- w wariantcie z RSS, kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji: [REDAKTOWANE]

Jeśli dodatkowo uznać, że wszyscy pacjenci przyjmują zwykłą a nie zmniejszoną dawkę leku (udział Jakavi, 5 mg wynosi 0%), inkrementalne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym wynoszą ok.:

- w wariantcie bez RSS, kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji: 34,0 mln PLN, 54,6 mln PLN, 51,0 mln PLN, 49,1 mln PLN.

- w wariantcie z RSS, kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji: [REDAKTOWANE]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z mielofibrozą w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pierwotną mielofibrozą lub mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub mielofibrozą w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, z ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS, splenomegalią, liczbą płytek krwi > 50 tysięcy/ μ l oraz stanem sprawności 0-2 wg ECOG, u których występują co najmniej 2 z 6 objawów ogólnych wymienionych przez program lekowy. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym. W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – pacjenci stosują w dalszym ciągu dotychczas dostępną najlepszą terapię (w skrócie BAT, od ang. *best available treatment*), zgodnie z kompozycją określoną przez ekspertów (najpopularniejszy jest hydroksymocznik stosowany w [REDAKTOWANE] przypadków). Koszty leków mają niewielki udział w strukturze wydatków, których trzon stanowią koszty szpitalne i ambulatoryjne, a ponadto koszty leczenia niedokrwistości;
- **scenariusz nowy** – część pacjentów z mielofibrozą w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS jest leczona ruksolitynibem zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, pozostali otrzymują BAT.

Ruksolitynib ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym: [REDAKTOWANE]

Głównym źródłem niepewności wyników jest niepewność związana z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz niepewność związana z ograniczoną wiarygodnością danych klinicznych na podstawie których określono przebieg terapii, a tym samym zużycie zasobów/zapotrzebowanie na lek, co determinuje koszty.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

W przypadku wydania przez MZ pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki na ruksolitynib wyniosą ok. 28,5 mln PLN w 1. roku trwania programu, wzrosną w kolejnym roku do ok. 44,8 mln PLN, po czym w roku 3. i 4. będą wynosić odpowiednio ok. 43,5 mln PLN i ok. 43,1 mln PLN w wariantach bez RSS. Prognozuje się, że wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z refundacją ruksolitynibu będzie częściowo rekompensowany przez spadek wydatków na inne leki oraz spadek innych kosztów medycznych. Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, inkrementalne wydatki NFZ związane z włączeniem do refundacji produktów leczniczych Jakavi w ramach wnioskowanego programu lekowego wnioskodawca oszacował na ok. 27,1 mln PLN w pierwszym roku trwania programu, a w kolejnych latach odpowiednio na: ok. 42,7 mln PLN, ok. 41,5 mln PLN oraz ok. 41,2 mln PLN.

W wariantach z uwzględnieniem RSS, wydatki NFZ w przypadku finansowania ruksolitynibu ze środków publicznych wyniosą w kolejnych latach refundacji: ok. [redacted] mln PLN w pierwszym roku, ok. [redacted] mln PLN w roku drugim oraz ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w kolejnych latach. Wydatki inkrementalne wyniosą zaś odpowiednio: ok. [redacted] mln PLN, ok. [redacted] mln PLN, ok. [redacted] mln PLN oraz ok. [redacted] mln PLN.

Średni koszt rocznej terapii jednego pacjenta w Programie lekowym przy pomocy ruksolitynibu wynosi [redacted] PLN w wariantach bez RSS oraz [redacted] PLN w wariantach z RSS (koszty średnie wyliczono przy przyjęciu, że [redacted] pacjentów przyjmuje mniejszą dawkę leku – 5 mg 2x dziennie).

Warianty skrajne

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktów leczniczych Jakavi we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantach minimalnym 24,1 mln PLN w pierwszym roku refundacji, 35,8 mln PLN w roku drugim, 33,6 mln PLN w roku trzecim i 33,2 mln PLN w roku czwartym finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o [redacted] w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji;

- w wariantach maksymalnym 31,9 mln PLN w pierwszym roku refundacji, 53,2 mln PLN w roku drugim, 53,4 mln PLN w roku trzecim i 53,2 mln PLN w roku czwartym finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] PLN w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji.

Obliczenia własne Agencji:

Analizy Agencji wykonali obliczenia własne, dotyczące kluczowego parametru analizy, dla którego zidentyfikowano dodatkowe źródła danych, tj. w odniesieniu do liczby pacjentów z mielofibrozą. Wg danych Orphanet z 2015 r. liczbę pacjentów z mielofibrozą w Polsce można wyznaczyć na 1 154 osoby. Wielkość ta jest zbliżona do oszacowaniem eksperta klinicznego do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, Prof. dr. hab. n. med. [redacted]. W przypadku zwiększenia wyjściowej liczby chorych z [redacted] do 1154 pacjentów, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym wynoszą ok.:

- w wariantach bez RSS, kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji: 32,9 mln PLN, 52,9 mln PLN, 49,4 mln PLN oraz 47,5 mln PLN;

- w wariantach z RSS, kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji: [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) w ramach proponowanego programu lekowego.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie odnośnie redukcji ceny leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W niniejszej analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu. Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionej substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników. Trastuzumab jest stosowany w ramach programu lekowego, w związku z czym jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej. Zgodnie z ustawą refundacyjną w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego analogicznego do horyzontu analizy BIA (4 lata).

Tabela 57. Roczna wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją zaproponowanych rozwiązań

Zaproponowane rozwiązanie	Wartość [PLN]
Wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla trastuzumabu	
Wariant minimalny*	56 558 148
Wariant maksymalny**	66 061 023

*redukcja o 25% kwoty refundacji trastuzumabu na podstawie danych z 2013 r. (226 232 591 zł)

**redukcja o 25% prognozowanej kwoty refundacji trastuzumabu na podstawie danych z 2015 r. (264 244 091 zł)

Według obliczeń autorów wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Wydatki na ruksolitynib w wariantcie podstawowym bez RSS wyniosą ok. 28,5 mln PLN w 1. roku trwania PL i wzrosną do ok. 44,8 mln PLN w 2. roku. W 3. i 4. roku PL wydatki na wnioskowaną technologię wyniosą odpowiednio ok. 43,5 mln PLN i ok. 43,1 mln PLN. W wariantcie **maksymalnym bez RSS** wydatki inkrementalne wahają się od ok. **31,9 mln PLN do ok. 53,4 mln PLN**. Uwolnione co roku zasoby (**56,6 - 66,1 mln PLN**), w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w AR rozwiązań, przewyższą coroczne wydatki płatnika związane z refundacją ocenianej interwencji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2. *Wnioskowane wskazanie*.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi (ryksolitynib) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Australia – <http://www.health.gov.au/> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14 lipca 2016 r. Dla zastosowania produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF) odnaleziono rekomendacje 7 instytucji (CADTH, HAS, NCPE, G-BA, PBAC, SMC, NICE), przygotowane na potrzeby procesów decyzyjnych w sprawie zasadności finansowania ww. technologii ze środków publicznych. Pierwsze rekomendacje wydawane były na początku 2013 r.; ostatnia rekomendacja (NICE) została wydana w 2016 r.

Na 7 instytucji, 6 wydało ostatecznie pozytywne rekomendacje. Ze względu na wysoki koszt terapii, przekładający się na wysoki inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w 4 rekomendacjach (CADTH, PBAC, SMC, NICE) podkreślano konieczność poprawy użyteczności kosztowej leku do akceptowalnego poziomu poprzez modyfikację proponowanych RSA.

Uzasadnieniem dla jednej zidentyfikowanej negatywnej rekomendacji - wydanej w 2013 r. przez NCPE w Irlandii - był nieakceptowalnie wysoki inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Zgodnie z datowaną na lipiec 2015 r. informacją zamieszczoną pod ww. negatywną rekomendacją NCPE,⁷ po negocjacjach finansowych, Zarząd Służby Zdrowia (HSE) dopuścił finansowanie przedmiotowego świadczenia.

Spśród ostatecznych odnalezionych rekomendacji, 3 rekomendacje (CADTH, PBAC i NICE) wskazują na zasadność ograniczenia finansowania ruksolitynibu w leczeniu chorych z mielofibrozą (PMF, post-PV MF, post-ET MF) do ściśle określonych populacji. **Wszystkie 3 ww. instytucje uznają za zasadne finansowanie leku dla pacjentów z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem choroby**; CADTH dopuszcza zasadność finansowania terapii również dla pacjentów z objawową splenomegalią; podczas gdy PBAC uznaje za zasadne finansowanie terapii również dla pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem MF, doświadczających poważnych/ciężkich objawów mielofibrozy opornych, nawracających lub wynikających z nietolerancji stosowania dostępnej terapii, zawiązując zastosowanie leku w tej populacji do II linii leczenia.

⁷ Komentarz pod podsumowaniem rekomendacji NCPE dla *Ruxolitinib (Jakavi®)* w mielofibrozie <http://www.ncpe.ie/drugs/ruxolitinib-jakavi/> [dostęp dnia 18.07.2016 r.]

Pozostałe zidentyfikowane rekomendacje (HAS, NCPE, G-BA, SMC) odnoszą się do zastosowania ruksolitynibu we wskazaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w zakresie MF, tj. w leczeniu powiększenia śledziony związanej z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF), które jest wskazaniem szerszym niż wskazanie będące przedmiotem oceny przez AOTMiT.

Szczegóły rekomendacji poszczególnych instytucji i ich uzasadnień zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Przegląd rekomendacji finansowych odnośnie finansowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF)

Organizacja, rok	Treść	Rekomendacja
<p>CADTH 2013 (Kanada)</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniami</p> <p>W ramach oceny pCODR, w swojej opinii ze stycznia 2013 r., pERC zarekomendował finansowanie terapii ruksolitynibem pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej leku do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Ruksolitynib powinien być finansowany w populacji chorych z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem zgonu wg sytemu prognostycznego DIPSS-Plus lub u pacjentów z objawową splenomegalią.</p> <p>Do leczenia ruksolitynibem powinni być kwalifikowani pacjenci ze stanem sprawności od 0 do 3 wg skali ECOG niestosujący wcześniej żadnej terapii lub u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło efektu.</p> <p>Warunkową rekomendację uzasadniono korzyścią kliniczną netto podczas stosowania ruksolitynibu, wynikającą z poprawy istotnych dla pacjentów punktów końcowych - jakości życia i objawów związanych z mielofibrozą oraz bardzo ograniczonych opcji terapeutycznych dla tej grupy pacjentów.</p> <p>Przy cenie przedłożonej przez wnioskodawcę ruksolityn b nie mógł być jednak uznany za efektywny kosztowo w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, będącą komparatorem w badaniu COMFORT-II.</p> <p>Źródło: https://www.cadth.ca/jakavi-myelofibrosis</p>	<p>pozytywna z ograniczeniami</p>
<p>HAS 2013 HAS 2016 (Francja)</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>W swojej opinii z dnia 9 stycznia 2013 r., mając na uwadze ciężkość choroby, cel leczenia MF, potwierdzoną w badaniach odpowiedniej jakości skuteczność terapii, wysoki bilans korzyści do ryzyka, brak alternatywnej terapii, umiejscowienie leku w schemacie postępowania terapeutycznego w MF oraz wyniki oceny korzyści zdrowotnej po uwzględnieniu zidentyfikowanych ograniczeń dostępnych dowodów naukowych przekładających się na niepewność interpretacji przedstawianych w nich wyników, Komisja Transparentności określiła korzyść zdrowotną leku (fr. <i>service médical rendu - SMR</i>) ruksolitynibu w leczeniu splenomegalii lub objawów związanych z chorobą u dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną oraz wtórną w przebiegu PV lub ET jako znaczną (fr. <i>important</i>, ang. <i>substantial</i>).</p> <p>Wobec wykazanej skuteczności w odniesieniu do redukcji objętości śledziony oraz łagodzenia objawów związanych z chorobą, Komisja Transparentności uznała, że ruksolitynib oferuje umiarkowaną poprawę korzyści terapeutycznej w porównaniu do dostępnych terapii (ASMR poziom III) w leczeniu pacjentów cierpiących na mielofibrozę pierwotną lub wtórną w przebiegu PV lub ET.</p> <p>Na tej podstawie w styczniu 2013 r. Komisja Transparentności zarekomendowała włączenie produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w dawkach 5 mg, 15 mg oraz 20 mg pakowanych we flakony po 60 tabletek na listę leków refundowanych, stosowanych w szpitalach we wskazaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego, tj. w leczeniu splenomegalii lub objawów związanych z chorobą u dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną oraz wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Proponowana wartość refundacji – 100%.</p> <p>W swojej opinii, Komisja zaznaczyła zainteresowanie otrzymaniem wyników prowadzonych badań w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/fr/jakavi-ruxolitin-b-inhibiteur-de-tyrosine-kinase</p> <p>W kolejnych latach – październiku 2013 r., a następnie lutym 2016 r. - Komisja Transparentności zarekomendowała włączenie na listę leków refundowanych stosowanych w szpitalach kolejnych prezentacji produktu leczniczego Jakavi (ruksolityn b) we wskazaniach zgodnych z ChPL.</p> <p>W obu przypadkach korzyść medyczna (fr. <i>service médical rendu</i>) zastosowania produktu leczniczego we wskazaniach zgodnych z ChPL została określona</p>	<p>pozytywna</p>

	<p>przez Komisję jako znaczna (fr. <i>important</i>).</p> <p>Mając na uwadze dostępność innych prezentacji ruksolitynibu, wprowadzane produkty lecznicze nie wnoszą jednak w opinii Komisji dodatkowej korzyści medycznej (ASMR poziom V), stanowiąc uzupełnienie różnych dostępnych prezentacji czy dawek leku.</p> <p>Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1651869/fr/jakavi http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2608680/fr/jakavi</p>	
NCPE 2013 (Irlandia)	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p>Przeprowadzona przez NCPE w 2013 r. ocena zastosowania ruksolitynibu (Jakavi) w leczeniu splenomegalii lub objawów związanych z chorobą u dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną oraz wtórną w przebiegu czerwonicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej w ramach dostępu do HTDS (ang. <i>high technology drugs scheme</i>) wykazała, że przy progu opłacalności na poziomie 45 000 EURO/QALY prawdopodobieństwo, że przedmiotowa technologia będzie kosztowo-efektywna w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii wynosi 0%.</p> <p>Na tej podstawie w lipcu 2013 r. NCPE zarekomendowało niefinansowanie ruksolitynibu ww. wskazaniu.</p> <p>UWAGA: Zgodnie z datowaną na lipiec 2015 r. informacją zamieszczoną pod ww. negatywną rekomendacją NCPE⁸, po negocjacjach finansowych, Zarząd Służby Zdrowia (HSE) dopuścił finansowanie przedmiotowej technologii.</p> <p>Źródło: http://www.ncpe.ie/drugs/ruxolitinib-jakavi/</p>	negatywna
G-BA 2013, G-BA 2014 (Niemcy)	<p>Ocena dodatkowej korzyści pozytywna</p> <p>W oparciu na przeprowadzonej w 2013 r. przez IQWIG ocenie korzyści stosowania ruksolitynibu w mielofibrozie pierwotnej oraz wtórnej (post-PV MF i post-ET MF), w świetle dostępnych dowodów, w marcu 2013 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) określił dodatkową korzyść ww. technologii jako niską.</p> <p>Źródło: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/#tab/beschluesse</p> <p>W wyniku przekroczenia dopuszczalnego progu refundacji dla leków sierocych wynoszącego 50 mln EURO rocznie (wg cen detalicznych) ruksolitynib w 2014 r. został poddany ponownej ocenie celem wykazania dodatkowej korzyści względem interwencji porównawczej. Za najlepszy komparator dla ruksolitynibu w pierwotnej i wtórej mielofibrozie uznano najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC) - rozumiane jako najlepsze, dopasowane do potrzeb pacjenta leczenie wspomagające stosowane w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia.</p> <p>W oparciu o przeprowadzoną przez IQWIG ocenę korzyści ruksolitynibu,⁹ w świetle dostępnych nowych dowodów, stosując się do obowiązujących zgodnie z niemieckimi przepisami prawa kryteriów oceny, uwzględniając ciężkość choroby oraz cel terapeutyczny w leczeniu chorób, w listopadzie 2014 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) uznał dodatkową korzyść terapii mielofibrozy ruksolitynibem w porównaniu do BSC za znaczną. Zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa nie osiągnięto znacznej poprawy korzyści terapeutycznej, jednak - w ocenie G-BA – dla ocenianej technologii wykazane zostało: zmniejszenie istotnych dla pacjenta (w tym odczuwalnych dla pacjenta) objawów choroby (<i>morbidity</i>), przedłużenie czasu przeżycia, jak również poprawa jakości życia związanego ze zdrowiem.</p> <p>Źródło: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/116/#tab/beschluesse</p>	ocena dodatkowej korzyści pozytywna
PBAC 2013, PBAC 2014, PBAC 2015 (Australia)	<p>Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniami</p> <p>Pierwszy wniosek o objęcie ruksolitynibu finansowaniem w leczeniu MF w ramach PBS rozpatrywany był w lipcu 2013 r. i uzyskał negatywną rekomendację PBAC wobec nieakceptowalnie wysokiego współczynnika kosztów-efektywności. W odpowiedzi na negatywną rekomendację podmiot odpowiedzialny zadeklarował chęć wypracowania sposobu zapewnienia dostępu chorym z MF do leczenia ruksolitynibem.</p>	pozytywna z ograniczeniami

⁸ Komentarz pod podsumowaniem rekomendacji NCPE dla *Ruxolitinib (Jakavi®)* w mielofibrozie <http://www.ncpe.ie/drugs/ruxolitinib-jakavi/> [dostęp dnia 18.07.2016 r.]

⁹ IQWIG w swojej ocenie podkreślił, że dla punktu końcowego całkowite przeżycie, ryzyko błędu jest wysokie, w szczególności ze względu na wysoki odsetek pacjentów, który przeszedł w trakcie badania na aktywne leczenie ruksolitynibem. W odniesieniu do punktów końcowych związanych z oceną wpływu leku na łagodzenie objawów choroby ryzyko błędu również oceniono jako wysokie, ponieważ dużo więcej pacjentów w grupie placebo+BSC zakwalifikowanych zostało jako nieodpowiadających na leczenie z powodu brakujących danych. W odniesieniu do oceny wartości dodanej w zakresie jakości życia zależnej od zdrowia, zdaniem IQWIG przedłożona dokumentacja nie zawierała możliwych do przeanalizowania danych.

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13_Nutzenbewertung%20IQWIG_Ruxolitinib.pdf

https://www.iqwig.de/download/A14-17_Ruxolitinib_Extract-of-dossier-assessment.pdf [dostęp dnia 14.07.2016]

	<p>Źródło: http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ruxolitinib http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/first-time-not-to-recommend</p> <p>Przy rozpatrywaniu ponownego wniosku w lipcu 2014 r. PBAC odroczył wydanie rekomendacji dotyczącej umieszczenia ruksolitynibu na liście leków refundowanych dostępnych za zgodą (<i>Authority Required listing</i>), ponieważ Komitet nie był w stanie ustalić wniosku dotyczącego efektywności kosztowej ocenianej technologii, ze względu na brak jasności w kwestii właściwego umiejscowienia leku w postępowaniu klinicznym w Australii, wątpliwości dotyczące zaproponowanego ograniczenia stosowania leku do ściśle określonej populacji chorych oraz nieakceptowalnie wysoki koszt.</p> <p>Źródło: http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ruxolitinib-psd-07-2014 http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej ponownej oceny zasadności dotyczącej ruksolitynibu refundacją w ramach leków dostępnych za zgodą (<i>Authority Required listing</i>), w marcu 2015 r. PBAC wydał pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji ww. leku w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, spełniających dodatkowo następujące kryteria kwalifikacji do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan pacjenta musi odpowiadać pośredniemu-2 lub wysokiemu ryzyku MF, a pacjent musi doświadczać objawów związanych z mielofibrozą (ruksolitynib jako I linia leczenia), <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan pacjenta musi odpowiadać pośredniemu-1 ryzyku MF, a pacjent powinien doświadczać poważnych/ciężkich objawów związanych z chorobą, opornych, nawracających lub wynikających z nietolerancji stosowania dostępnej terapii (ruksolitynib jako II linia leczenia). <p>Ryzyko mielofibrozy określane jest zgodnie za pomocą IPSS, DIPSS lub DIPSS dostosowanego do wieku (aaDIPSS).</p> <p>Warunkiem zgody na sfinansowanie w ramach PBS kontynuacji leczenia ruksolitynibem w ww. wskazaniach byłoby obok spełnienia podstawowego wymogu względem rozpoznania, potwierdzenie wcześniejszego leczenia ruksolitynibem w ww. wskazaniach w ramach PBS i potwierdzenie braku progresji choroby.</p> <p>Przy zaproponowanej cenie w ocenie PBAC ruksolitynib pozostawał dalej nieefektywny kosztowo, dlatego sugerowano dalsze obniżenie ceny lub zmianę RSA.</p> <p>Na podstawie bezpośrednich dowodów załączonych do ponownego wniosku, w porównaniu do placebo, przy zastosowaniu ruksolitynibu u 100 chorych z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem MF (wg IWG 2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ok. 8 pacjentów uniknie zgonu przy medianie okresu obserwacji 144 tygodni; • u ok. 41 dodatkowych pacjentów, u których występuje nietolerancja lub brak odpowiedzi na dostępną terapię, wystąpi odpowiedź śledziona na leczenie przy maksymalnym okresie obserwacji 24 tygodni; • ok. 27 dodatkowych pacjentów doświadczy co najmniej jednego epizodu anemii przy medianie okresu obserwacji 144 tygodni, w porównaniu do placebo; • ok. 39 dodatkowych pacjentów doświadczy co najmniej jednego epizodu trombocytopenii, przy medianie okresu obserwacji 144 tygodni, w porównaniu do placebo. <p>Mając na uwadze wysoki odsetek przejść pacjentów z grup kontrolnych do grup leczonych ruksolitynibem (<i>cross-over</i>), wiekość korzyści w odniesieniu do przeżycia oraz jakości życia w przypadku pacjentów z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka jest wysoce niepewna.</p> <p>Źródło: http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/ruxolitinib-jakavi-psd-03-2015 http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03</p> <p>UWAGA: Zasady dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia mielofibrozy ruksolitynibem zostały ujęte w wykazie PBS obowiązującym od lutego 2016 r., z adnotacją, że dla tego świadczenia obowiązuje porozumienie dotyczące podziału ryzyka stosowania ruksolitynibu (RSA).</p> <p>Źródło:</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2016/02/2016-02-01-general-schedule-soc.pdf	
SMC 2015 (Szkocja)	<p>Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniami</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej oceny pełnej dokumentacji wniosku w trybie przewidzianym dla leków sierocych w lutym 2015 r. SMC zarekomendowało objęcie finansowaniem w ramach NHS w Szkocji ruksolitynibu (Jakavi) we wskazaniu: leczenie splenomegalii lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.</p> <p>Podstawą do pozytywnej rekomendacji SMC było uzyskanie znamienne większego odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, rozumianą jako redukcja objętości śledziony o co najmniej 35% względem wartości wyjściowej podczas terapii ruksolitynibem, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT); jak również wykazanie klinicznie istotnej redukcji objawów związanych z mielofibrozą u większego odsetka pacjentów leczonych ruksolitynibem, w porównaniu do placebo.</p> <p>W swojej rekomendacji o objęciu refundacją Jakavi SMC uwzględniło korzyści wynikające z zaproponowanych warunków programu dostępu pacjentów do leczenia (<i>Patient Access Scheme - PAS</i>), który poprawia efektywność kosztową ruksolitynibu. Decyzja o finansowaniu leku uzależniona jest od zapewnienia NHS Scotland ciągłości dostępu do leczenia ruksolitynibem w ramach wyżej wspomnianego Programu PAS lub zapewnienia równorzędnej lub niższej ceny urzędowej (<i>list price</i>) dla leku.</p> <p>Komitet rozważył również korzyści ruksolitynibu w kontekście dodatkowych kryteriów uwzględnianych przez SMC przy podejmowaniu decyzji i był zgodny, że spełniono kryteria w zakresie wykazania istotnej poprawy w jakości życia oraz braku innych terapii o udowodnionej korzyści.</p> <p>Ponieważ ruksolitynib spełnia kryterium SMC dla leków sierocych, SMC uznało, że może zaakceptować większą niepewność oszacowań ekonomicznych.</p> <p>Źródło: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/867_13_ruxolitinib_Jakavi/ruxolitinib_Jakavi_FULL</p>	pozytywna z ograniczeniami
NICE 2013, NICE 2016 (Wielka Brytania)	<p>Na podstawie przedstawionych w 2013 r. dowodów NICE stwierdził, że ruksolitynib wykazuje skuteczność kliniczną w redukcji wielkości śledziony oraz redukcji objawów takich jak świąd czy zmęczenie, jednak mimo braku skutecznego sposobu leczenia wśród dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych, nie mógł uznać stosowania tej technologii za efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS w porównaniu do najlepszych dostępnych terapii stosowanych w leczeniu związanych z chorobą splenomegalii oraz objawów występujących u dorosłych pacjentów z mielofibrozą. Stwierdzono, że choć prawdopodobne może być, że ruksolitynib może przynosić korzyść w odniesieniu do przeżycia, powody dla tego pozostają niejasne ze względu na niepewność w dostępnych dowodach. Między innymi z powyższych względów mimo potwierdzonej skuteczności, przy pierwszej ocenie ruksolitynib nie uzyskał pozytywnej rekomendacji w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną.</p> <p>Źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/ta289 https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-publishes-final-draft-recommendations-for-a-new-treatment-for-enlarged-spleen-in-adults-with-a-rare-blood-cancer</p> <p>Po ponownej ocenie przeprowadzonej, na podstawie przedstawionych nowych dowodów naukowych oraz nowych analiz ekonomicznych, w lutym 2016 r. NICE zarekomendował zastosowanie ruksolitynibu jako opcji terapeutycznej w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych u dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną ograniczone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do osób z pośrednim-2 oraz wysokim ryzykiem i • pod warunkiem zapewnienia przez podmiot odpowiedzialny ustalonej obniżki w ramach programu dostępu pacjenta do terapii (<i>patient access scheme</i>). <p>Ponieważ rekomendacja wprowadziła ograniczenie stosowania leku do ściśle określonej populacji chorych, w rekomendacji NICE zawarto zapis wskazujący, że osoby, których terapia ruksolitynibem nie jest zalecana przez NICE, ale była rozpoczęta w ramach świadczeń NHS przed publikacją rekomendacji NICE, powinny mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, kiedy lekarz prowadzący terapię uzna jej przerwanie za stosowane.</p> <p>Na podstawie przedstawionych wyników badań Rada uznała, że ruksolityn b jest skuteczny w leczeniu splenomegalii oraz objawów związanych z chorobą u dorosłych pacjentów z mielofibrozą.</p> <p>Zwrócono uwagę, że przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach COMFORT oraz że żadne z badań nie miało wystarczającej mocy do wykrycia istotnej statystycznie różnicy w OS między porównywanymi w badaniach interwencjami.</p>	pozytywna z ograniczeniami

	<p>Rada uznała przedstawione nowe dowody dotyczące przeżycia, uwzględniające korektę zjawiska <i>cross-over</i> w badaniach COMFORT za wystarczające do wykazania wydłużenia przeżycia przy leczeniu ruksolityn b w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii.</p> <p>W odniesieniu do bezpieczeństwa Rada uznała, że lek jest stosunkowo dobrze tolerowany. Zwróciła uwagę, że w krótkim okresie czasu ruksolitynib wykazuje negatywny wpływ na parametry hematologiczne u pacjentów z mielofibrozą, ale zgodziła się, że efekty są możliwe do kontrolowania.</p> <p>W ocenie analitycznej przedstawionej analizy ekonomicznej zwrócono uwagę, że model pragmatycznie odzwierciedla populację pacjentów włączonych do badania COMFORT-II, stanowiących podgrupę pacjentów określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego ruksolityn b – tj. pacjentów z MF należących do grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka.</p> <p>Na podstawie przedstawionych analiz, za najbardziej prawdopodobne wyniki analizy ekonomicznej dla populacji należącej do grupy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka, w zależności od subpopulacji Rada przyjęła odpowiednio ICUR na poziomie 26 000 GBP/QALY – w przypadku populacji pośredniego ryzyka-2 oraz 38 000 GBP/QALY dla populacji wysokiego ryzyka.</p> <p>Ponieważ ICUR dla populacji wysokiego ryzyka był większy niż 30 000 GBP/QALY, Rada rozważała, czy ruksolityn b spełnia kryteria <i>end-of-life treatment</i>. Na podstawie przedstawionych dowodów Rada uznała, że grupa pacjentów wysokiego ryzyka spełnia wszystkie kryteria schyłku życia.</p> <p>Ponieważ populacja chorych na MF należących do grupy pośredniego-1 ryzyka nie została uwzględniona w modelu nie było możliwości uwzględnienia tej populacji przy podejmowaniu decyzji.</p> <p>Źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/ta386#</p>	
<p>AWMSG 2016 (Walia)</p>	<p>Wskazanie: leczenie splenomegalii oraz objawów związanych z chorobą występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.</p> <p>W związku z wydaniem rekomendacji dla przedmiotowej technologii medycznej przez NICE, produkt leczniczy JAKAVI spełnia kryteria wykluczenia z oceny przez AWMSG.¹⁰</p> <p>Źródło: http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1356</p>	<p>patrz rekomendacja NICE</p>

¹⁰ ruxolitinib (Jakavi®). Reference No. 1356. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1356>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 59. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji			Warunki i ograniczenia refundacji			RSS		
	5 mg	15 mg	20 mg	5 mg	15 mg	20 mg	5 mg	15 mg	20 mg
Austria	100%			zgody indywidualne			nie		
Belgia	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Bułgaria	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			tak	nie	
Cypr	0%			nie dotyczy, lek nierefundowany			nie		
Czechy	100%			zgody indywidualne			nie		
Dania	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Estonia	0%			nie dotyczy, lek nierefundowany			nie		
Finlandia	nie dotyczy, brak leku w obrocie			nie dotyczy, brak leku w obrocie			nie		
Francja	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			tak		
Grecja	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Hiszpania	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Holandia	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			tak		
Irlandia	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			tak		
Islandia	nie dotyczy, brak leku w obrocie			nie dotyczy, brak leku w obrocie			nie		
Liechtenstein	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Litwa	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			tak		
Luksemburg	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Łotwa	0%			nie dotyczy, lek nierefundowany			nie		
Malta	0%			nie dotyczy, lek nierefundowany			nie		
Niemcy	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Norwegia	100%			zgody indywidualne			nie		
Portugalia	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Rumunia	100%			zgody indywidualne			tak		
Słowacja	100%			zgody indywidualne			tak		
Słowenia	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			tak		
Szwajcaria	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Szwecja	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			nie		
Węgry	100%			zgody indywidualne			nie		
Wielka Brytania	100%			zgody indywidualne			nie		
Włochy	100%			refundacja zgodnie z rejestracją			tak		

RSS - instrumenty dzielenia ryzyka
[źródło: wnioski refundacyjne]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jakavi jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 9 krajach (Włochy, Słowacja, Słowenia, Rumunia, Litwa, Irlandia, Holandia, Francja i Bułgaria) stosowane są instrumenty podziału ryzyka, przy czym w Bułgarii RSS dotyczy jedynie najmniejszej dawki wnioskowanej technologii (5 mg).

Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach (Węgry, Słowacja, Portugalia, Litwa i Grecja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹¹ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji).



Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

¹¹ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 4 z nich. Decyzją Prezesa AOTMiT 2 spośród nadesłanych opinii zostały dopuszczone do dalszych prac.

Tabela 30. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	„Obecnie jedyny lek (inne w próbach), którego zastosowanie powoduje zmniejszenie powiększonej śledziony, objawów mierzonych wg MPN-SAF TSS, poprawę jakości życia jak i czas przeżycia (ASH 2015, abstr. 59)”	„Nie jest możliwe finansowanie ze środków własnych pacjenta”	„Obecnie jedyny lek (inne w próbach), którego zastosowanie powoduje zmniejszenie powiększonej śledziony, objawów mierzonych wg MPN-SAF TSS, poprawę jakości życia jak i czas przeżycia (ASH 2015, abstr. 59)”
	„Grupa chorych, którzy spełniają kryteria włączenia (zaawansowana choroba) do programu nie ma innych opcji leczniczych. Młodszy chorzy mają wskazania do przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych, ale przy dużej masie komórek nowotworowych taki zabieg nie gwarantuje wyleczenia i ta masa powinna być zmniejszona wcześniej, a ruksolitynib jest jedyną substancją która to może zrobić. Choroba nie tylko jest śmiertelna, ale bardzo zmniejsza jakość życia w trakcie jej trwania, gdyż po powiększeniu śledziony dochodzi również do powiększenia wątroby, które razem wypełniają jamę brzuszną i utrudniają poruszanie się.”	„Program jest sformułowany bardzo konserwatywnie (ograniczenie dostępu do najbardziej potrzebujących) i dla tej grupy chorych nie znajduję powodów, aby leku nie udostępniać.”	„Program ogranicza dostęp do leku jedynie do najbardziej potrzebujących chorych. Lek ma już bogate piśmiennictwo potwierdzające jego skuteczność. Choroba jak napisałem wcześniej jest nie tylko śmiertelna, ale także zanim zabije bardzo pogarsza jakość życia. I to jest korygowane przez ten lek. Moim zdaniem powinien on zostać tym chorym udostępniony.”

[źródło: stanowiska ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19 maja 2016 r. (data wpływu do AOTMiT 19 maja 2016 r.), znak PLA.4600.500.2015.4.DJ, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Jakavi (ruksolitynib)** w ramach programu lekowego „**Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4**”.

Problem zdrowotny

Pierwotna mielofibroza (PMF), obok samoistnej nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej, należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziony związanym z hematopoezą pozaszpikową oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy, co prowadzi do uczucia ucisku w jamie brzusznej i zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Włóknienie szpiku może także wystąpić w przebiegu nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF.

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1 – 1,0/100 000/rok. W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4 – 2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,68 – 2,6/100 000/rok. Nowotwór ten występuje głównie u osób starszych powyżej 67. roku życia. W Polsce problem dotyczy około 1 000 osób. Po rozpoznaniu mielofibrozy szacowana długość życia wynosi od 2 do 11 lat (dla wszystkich grup ryzyka). Mediana przeżycia w grupie ryzyka pośredniego-2 wynosi 4 lata, a grupie wysokiego ryzyka – 2,3 roku.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy pierwotnej/wtórnej w analizie wnioskodawcy wskazano placebo oraz terapię BAT.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest opublikowanych w formie pełnotekstowej danych dotyczących mających kluczowe znaczenie parametrów, takich jak wpływ na włóknienie szpiku oraz obraz krwi. Wpływ na przeżycie pacjentów wykazano w otwartych, przedłużonych fazach badań randomizowanych, dla niektórych z analizowanych okresów obserwacji. Wyniki analizy przeżycia są jednak obarczone znaczną niepewnością, ze względu na cross-over pacjentów do ramienia interwencji. Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (5 lat) nie są istotne statystycznie. Również wyniki dotyczące jakości życia są słabej jakości; jakość życia oceniana przez pacjenta była eksploracyjnym punktem końcowym. W badaniu COMFORT-II nie zastosowano skali MFSAF, która jest właściwa do oceny objawów mielofibrozy.

W fazach randomizowanych badań klinicznych stwierdzono:

- istotnie statystyczną różnicę na korzyść ruksolitynibu w prawdopodobieństwie zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego – zarówno w porównaniu z placebo (24 tyg.) jak i z terapią BAT (24 i 48 tyg.);
- istotnie statystyczną różnicę na korzyść ruksolitynibu w porównaniu z placebo (badanie COMFORT-I, mediana 51 tyg.) w zakresie zwiększenia przeżycia całkowitego – należy jednak zwrócić uwagę iż wynik ten znajduje się na **graniczy istotności statystycznej**;

Należy także wziąć pod uwagę, że **główną przyczyną śmierci** w mielofibrozie jest transformacja do ostrej białaczki – która ma dużo gorsze rokowanie niż nowo zdiagnozowana ostra białaczka. W punkcie końcowym dotyczącym przeżycia wolnego od białaczki **nie zaobserwowano statystycznie**

istotnych różnic pomiędzy ruksolitynibem a terapią BAT. Także w przypadku przeżycia bez progresji choroby nie wykazano IS różnicy pomiędzy terapią ruksolitynibem i BAT.

- istotnie statystyczną różnicę na korzyść ruksolitynibu w porównaniu z placebo w prawdopodobieństwie zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ (badanie COMFORT, 24 tyg.);
- istotnie statystyczną różnicę na korzyść ruksolitynibu przy ocenie wpływu terapii ruksolitynibem na jakość życia z wykorzystaniem różnych kwestionariuszy:
 - EORTC QLQ-C30 – przewagę ruksolitynibu nad placebo wykazano we wszystkich domenach ($p < 0,001$), poza funkcjonowaniem kognitywnym ($p = 0,06$) [COMFORT-I], natomiast w porównaniu do terapii BAT odnotowano poprawę w odniesieniu do 2 domen: ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania w rolach [COMFORT-II];
 - kwestionariusz PROMIS – wystąpiła przewaga ruksolitynibu nad placebo w odniesieniu do oceny wpływu zmęczenia na stan chorego ($p < 0,0001$);
 - kwestionariusz PGIC – znacząco częściej wybierali odpowiedzi wskazujące na poprawę w zakresie odczuwanych objawów niż pogorszenie ($p < 0,0001$).

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a placebo / terapią BAT.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie ruksolitynibu wiązało się z zwiększonym ryzykiem hematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemii, trombocytopenii i neutropenii o różnym stopniu nasilenia (w tym 3. i 4.) oraz niehematologicznych, obejmujących np. ból i zawroty głowy.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a placebo. Zaobserwowane większe ryzyko wystąpienia podbiegnięć krwawych ogółem jest na granicy istotności statystycznej ($RR = 1,59$ (0,99; 2,58), $p = 0,057$; $RD = 0,09$ (0; 0,17), $p = 0,051$).

Wyniki 5-letniej obserwacji badania COMFORT-II (publikacja **Harrison 2016**) wskazują, że najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to anemia (22,5%), trombocytopenia (15,2%), zapalenie płuc (5,8%), ogólne pogorszenie stanu zdrowia (4,2%) oraz duszność (4,2%).

Wg informacji zawartych w ChPL produktów Jakavi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i krwawienia (32,6%). Do najczęstszych hematologicznych działań niepożądanych leku należą: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (15,6%). Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku są wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,0%) i ból głowy (13,9%).

Zgodnie z Aneksm II D decyzji o dopuszczeniu produktu leczniczego Jakavi do obrotu, podmiot odpowiedzialny dla tego leku ma przedstawiać EMA:

- co rok (każdego października) dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z fazy rozszerzonej badań COMFORT I i COMFORT II, uwzględniając dane dotyczące punktów końcowych związanych z czasem (przeżycie całkowite, przeżycie bez postępu choroby i przeżycie bez białaczki),
- długoterminowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu, włączając w to odpowiedzi (późne), czas trwania odpowiedzi, jak również zgłoszenia zdarzeń niepożądanych, w tym transformację hematologiczną i wtórne nowotwory złośliwe z badania B2301; pierwszy raport z badania miał być przedstawiony w czerwcu 2015, a końcowy – w grudniu 2019 r.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że ruksolitynib przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,787 QALY dla porównania z BAT. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 447 tys. PLN w wariancie bez RSS oraz [] tys. PLN w wariancie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ruksolitynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**, przy znacznym przekroczeniu inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów. ICUR wyniósł odpowiednio 567 825 PLN per QALY w wariancie bez RSS oraz [] PLN per QALY w wariancie z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

Gramatura tabletki	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) bez RSS [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie (56 tabletek) z RSS [PLN]
5		
15		
20		

Oszacowana wartość progowa jest znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto, która wynosi:

- Jakavi, 5 mg – ;
- Jakavi, 15 mg – ;
- Jakavi, 20 mg – .

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w badaniu RCT bezpośrednio porównującym ruksolitynib z komparatorem wykazano przewagę w pierwszorzędownym punkcie końcowym.

Analiza wrażliwości:

Największy wzrost współczynnika ICUR powoduje **skrócenie horyzontu czasowego do czasu zgodnego z okresem obserwacji klinicznej** – ICUR rośnie wtedy:

- w wariantcie bez RSS o **189,48%** do kwoty **1 643 717,34** PLN per QALY, w wariantcie z RSS o do kwoty PLN per QALY dla okresu obserwacji **48 tyg.** (cena progowa: Jakavi, 5 mg: PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: PLN);

- w wariantcie bez RSS o **129,61%** do kwoty **1 303 805,70** PLN per QALY, w wariantcie z RSS o do kwoty PLN per QALY dla okresu obserwacji **96 tyg.** (cena progowa: Jakavi, 5 mg: PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: PLN).

Znaczny wzrost lub spadek wartości ICUR (-/+ 70%) wiąże się z różnicowaniem dawkowania ruksolitynibu pomiędzy 10 mg/dobę a 50 mg/dobę. Zmiany (spadek) wartości ICUR o ponad 15% powodują jeszcze modyfikacje stopy dyskontowej (5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych) oraz użyteczności stanów zdrowia (odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworem piersi).

Zgodnie z wszystkim scenariuszami ruksolitynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ocenianej technologii wynosi **0%**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wnioskodawcy:

W przypadku wydania przez MZ pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki na ruksolitynib wyniosą ok. 28,5 mln PLN w 1. roku trwania programu, wzrosną w kolejnym roku do ok. 44,8 mln PLN, po czym w roku 3. i 4. będą wynosić odpowiednio ok. 43,5 mln PLN i ok. 43,1 mln PLN w wariantcie bez RSS. Prognozuje się, że wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z refundacją ruksolitynibu będzie częściowo rekompensowany przez spadek wydatków na inne leki oraz spadek innych kosztów medycznych. Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, inkrementalne wydatki NFZ związane z włączeniem do refundacji produktów leczniczych Jakavi w ramach wnioskowanego programu lekowego wnioskodawca oszacował na ok. 27,1 mln PLN w pierwszym roku trwania programu, a w kolejnych latach odpowiednio na: ok. 42,7 mln PLN, ok. 41,5 mln PLN oraz ok. 41,2 mln PLN.

W wariantcie z uwzględnieniem RSS, wydatki NFZ w przypadku finansowania ruksolitynibu ze środków publicznych wyniosą w kolejnych latach refundacji: ok. mln PLN w pierwszym roku, ok. mln PLN w roku drugim oraz ok. mln PLN i mln PLN w kolejnych latach. Wydatki inkrementalne wyniosą zaś odpowiednio: ok. mln PLN, ok. mln PLN, ok. mln PLN oraz ok. mln PLN.

Średni koszt rocznej terapii jednego pacjenta w Programie lekowym przy pomocy ruksolitynibu wynosi [redacted] PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] PLN w wariantcie z RSS (koszty średnie wyliczono przy przyjęciu, że [redacted] pacjentów przyjmuje mniejszą dawkę leku – 5 mg 2x dziennie).

Warianty skrajne

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktów leczniczych Jakavi we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 24,1 mln PLN w pierwszym roku refundacji, 35,8 mln PLN w roku drugim, 33,6 mln PLN w roku trzecim i 33,2 mln PLN w roku czwartym finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o [redacted] w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji;

- w wariantcie maksymalnym 31,9 mln PLN w pierwszym roku refundacji, 53,2 mln PLN w roku drugim, 53,4 mln PLN w roku trzecim i 53,2 mln PLN w roku czwartym finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] PLN w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji.

Obliczenia własne Agencji:

Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne, dotyczące kluczowego parametru analizy, dla którego zidentyfikowano dodatkowe źródła danych, tj. w odniesieniu do liczby pacjentów z mielofibrozą. Wg danych Orphanet z 2015 r. liczbę pacjentów z mielofibrozą w Polsce można wyznaczyć na 1 154 osoby. Wielkość ta jest zbieżna z oszacowaniem eksperta klinicznego do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, Prof. dr. hab. n. med. [redacted]. W przypadku zwiększenia wyjściowej liczby chorych z [redacted] do 1154 pacjentów, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym wynoszą ok.:

- w wariantcie bez RSS, kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji: 32,9 mln PLN, 52,9 mln PLN, 49,4 mln PLN oraz 47,5 mln PLN;

- w wariantcie z RSS, kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku refundacji: [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2. *Wnioskowane wskazanie*.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono rekomendacje 7 instytucji (CADTH, HAS, NCPE, G-BA, PBAC, SMC, NICE), przygotowane na potrzeby procesów decyzyjnych w sprawie zasadności finansowania ruksolitynibu w mielofibrozie ze środków publicznych. Pierwsze rekomendacje wydawane były na początku 2013 r.; ostatnia rekomendacja (NICE) została wydana w 2016 r.

Na 7 instytucji, 6 wydało ostatecznie pozytywne rekomendacje. Ze względu na wysoki koszt terapii, przekładający się na wysoki inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w 4 rekomendacjach (CADTH, PBAC, SMC, NICE) podkreślano konieczność poprawy użyteczności kosztowej leku do akceptowalnego poziomu poprzez modyfikację proponowanych RSA.

Uzasadnieniem dla jednej zidentyfikowanej negatywnej rekomendacji - wydanej w 2013 r. przez NCPE w Irlandii - był nieakceptowalnie wysoki inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Zgodnie z datowaną na lipiec 2015 r. informacją zamieszczoną pod ww. negatywną rekomendacją NCPE,¹² po negocjacjach finansowych, Zarząd Służby Zdrowia (HSE) dopuścił finansowanie przedmiotowego świadczenia.

Spośród ostatecznych odnalezionych rekomendacji, 3 rekomendacje (CADTH, PBAC i NICE) wskazują na zasadność ograniczenia finansowania ruksolitynibu w leczeniu chorych z mielofibrozą (PMF, post-PV MF,

¹² Komentarz pod podsumowaniem rekomendacji NCPE dla *Ruxolitinib* (Jakavi®) w mielofibrozie <http://www.ncpe.ie/drugs/ruxolitinib-jakavi/> [dostęp dnia 18.07.2016 r.]

post-ET MF) do ściśle określonych populacji. **Wszystkie 3 ww. instytucje uznają za zasadne finansowanie leku dla pacjentów z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem choroby;** CADTH dopuszcza zasadność finansowania terapii również dla pacjentów z objawową splenomegalią; podczas gdy PBAC uznaje za zasadne finansowanie terapii również dla pacjentów z pośrednim-1 ryzykiem MF, doświadczających poważnych/ciężkich objawów mielofibrozy opornych, nawracających lub wynikających z nietolerancji stosowania dostępnej terapii, zawężając zastosowanie leku w tej populacji do II linii leczenia.

Pozostałe zidentyfikowane rekomendacje (HAS, NCPE, G-BA, SMC) odnoszą się do zastosowania ruksolitynibu we wskazaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w zakresie MF, tj. w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF), które jest wskazaniem szerszym niż wskazanie będące przedmiotem oceny przez AOTMiT.

13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny		
Barosi 2008		Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. International Working Group for Myelofibrosis Re-search and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. <i>Leukemia</i> . 2008;22:437-438.
ESMO 2015		Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4.
Helbig 2012		Helbig G. Inhibitory JAK — czy jesteśmy świadkami przełomu w leczeniu włóknienia szpiku? <i>Hematologia</i> 2012, tom 3, nr 3, 193–200.
Komrokji 2012		Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, List AF. Advances in the management of myelofibrosis. <i>Cancer Control</i> . 2012 Oct;19(4 Suppl):4-15.
Manoharan 1979		Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. <i>Br J Haematol</i> . 1979 Oct;43(2):185-90.
Moulard 2014		Moulard O., et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States, <i>Eur J Haematol</i> . 2014 Apr;92(4):289-97
PTOK 2013		Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Góra-Tybor J. Pierwotna mielofibroza. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_pierwotna.pdf data dostępu 2016.06.23
Szczekli 2015		Interna Szczekli ka. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2015.
Thiele 2005		Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European con-sensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. <i>Haematologica</i> . 2005; 90 (8):1128-1132.
Wrobel 2012		Wrobel T. Współczesne leczenie pierwotnej mielofibrozy. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2012; 43(2a):107–112.
Badania pierwotne		
COMFORT-I	Verstovsek 2012a	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Mar 1;366(9):799-807. Suplement do Verstovsek 2012. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitin b for myelofibrosis. http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110557&viewType=Popup&viewClass=Suppl
	Verstovsek 2013	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitin b in patients with myelo-fibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. <i>Haematologica</i> . 2013 Dec;98(12):1865-71. Suplement do Verstovsek 2013. Efficacy, safety and survival with ruxolitin b in patients with myelofi-brosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. http://www.haematologica.org/content/haematol/suppl/2013/12/10/haematol.2013.092155.DC1/2_013.092155.Verstovsek_suppl.pdf
	Mesa 2013	Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2013 Apr 1;31(10):1285-92.
	Verstovsek 2015	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitin b in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. <i>Haematologica</i> 2015;100:479-488. http://www.haematologica.org/content/100/4/479.long Suplement do Verstovsek 2015. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. http://www.haematologica.org/content/100/4/479.figures-only
COMFORT-II	Harrison 2012	Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelof brosis. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Mar 1;366(9):787-98. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110556 Suplement do Harrison 2012. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110556&viewType=Popup&viewClass=Suppl
	Cervantes 2013	Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. <i>Blood</i> 2013;122:4047-4053. http://www.bloodjournal.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=24174625
	Harrison 2016	Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, Cervantes F, Jones

		<p>MM, Sun K, McQuitty M, Sta bovskaya V, Gopalakrishna P, Barbui T. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitin b vs best available therapy for myelof brosis. Leukemia. 2016 Jun 17. doi: 10.1038/leu.2016.148. [Epub ahead of print] http://www.nature.com/leu/journal/vaop/ncurrent/full/leu2016148a.html</p> <p>Suplement do Harrison 2016. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. http://www.nature.com/leu/journal/vaop/ncurrent/supplinfo/leu2016148s1.html</p>
Geyer 2014		<p>Geyer H, Cannon K, Knight E, et al. Ruxolitinib in Clinical Practice for Therapy of Myelofibrosis: Single USA Center Experience Following FDA Approval. Leuk Lymphoma. 2014 Jan;55(1):195-7. Suplement do Geyer 2014. Ruxolitinib in Clinical Practice for Therapy of Myelofibrosis: Single USA Center Experience Following FDA Approval. http://www.tandfonline.com/doi/suppl/10.3109/10428194.2013.789507</p>
JUMP		<p>Martino B, le Coutre P, Griesshammer M, et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in an Open-Label, Multi-center, Single-Arm, Expanded-Access Study in Patients with Myelofibrosis (MF): An 1144-Patient Update. https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper70819.html</p> <p>Al-Ali HK, Le Coutre P, Schlag R, et al. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, expanded-access study in patients with myelofibrosis: a 520-patient update. https://www.karger.com/Article/Pdf/368945</p>
Jung 2015		Jung CW, Shih LY, Xiao Z et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis. Leuk Lymphoma 2015;56:2067-2074.
Mead 2015/ROBUST		Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S et al. Response to ruxolitinib in patients with inter-mediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Tri-al. Br J Haematol 2015;170:29-39.
Talpaz 2013		Talpaz M, Paquette R, Afrin L, Hamburg SI, Prchal JT, Jamieson K, et. al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelof brosis and low platelet counts. J Hematol Oncol. 2013 Oct 29;6(1):81.
Verstovsek 2010	Verstovsek 2010	<p>Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelof brosis. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1117-27. Suplement do Verstovsek 2010: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis.</p>
	Kvasnicka 2013a	Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Effects Of Five-Years Of Ruxolitinib Therapy On Bone Marrow Morphology In Patients With Myelof brosis and Comparison With Best Available Therapy. https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper60754.html
	Kvasnicka 2013b	<p>Kvasnicka HM, Thiele J, Sun W, et al. Long-term intervention effects on bone marrow morphology in myelof brosis: patients treated with ruxolitinib and best available therapy. EHA Congress Abstracts 2013:S591. http://www.newevidence.com/oncology/long-term-intervention-effects-on-bone-marrow-morphology-in-myelof-brosis-patients-treated-with-ruxolitinib-and-best-available-therapy/</p>
Verstovsek 2012b		Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitin b: survival advantage in comparison to matched historical controls. Blood. 2012 Aug 9;120(6):1202-9. doi: 10.1182/blood-2012-02-414631.

Analiza ekonomiczna i wplywu na budzet

Gordois 2003	Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S. Cost-utility analysis of imatin b mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. Br J Cancer. 2003 Aug 18;89(4):634-40.
Elliot 1998	Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly asso-ciated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 1998 Nov;103(2):505-11.
Mohty 2005	Mohty M, de Lavallade H, Ladaique P, Faucher C, Vey N, Coso D, Stoppa AM, Gastaut JA, Blaise D. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leu-kemia: a donor vs no donor comparison. Leukemia. 2005 Jun;19(6):916-20.

Rekomendacje kliniczne

PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Góra-Tybor J. Pierwotna mielof broza. źródło: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_pierwotna.pdf [dostęp 08.07.2016 r.]
ESMO 2015	Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99 źródło: https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v85.full.pdf+html [dostęp 08.07.2016 r.]
BCSH 2012	Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, Green AR, George Michael N, Gilleece MH, Hall GW, Knapper S, Mead A, Mesa RA, Sekhar M, Wilkins B, Harrison CN, Writing group: British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. 2012 Aug;158(4):453-71 źródło: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09179.x/epdf [dostęp 08.07.2016 r.]
BCSH 2014	Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe AS, Green AR, M khaeel G, Gilleece MH, Knapper

	S, Mead AJ, Mesa RA, Sekhar M, Harrison CN. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012. Br J Haematol. 2014 Nov;167(3):418-20 źródło: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12985/full [dostęp 08.07.2016 r.]
NCI 2015	National Cancer Institute. Chronic Myeloproliferative Neoplasms Treatment—for health professionals (PDQ®). Primary Myelofibrosis Updated: October 21, 2015 źródło: http://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp/chronic-treatment-pdq#section/9 [dostęp 08.07.2016 r.]
Nordic MPN Study Group 2013	[Nordic MPN Study Group (2013) Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms, źródło: http://www.nmpn.org/index.php/guidelines/1-nmpn-guidelines-2013/file [dostęp 08.07.2016 r.]
Prescrire 2013	[No authors listed] Ruxolitinib. Bone marrow fibrosis: theory versus practice. Prescrire Int. 2013 Apr;22(137):93
European Leukemia-Net 2011	Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011 Feb 20;29(6):761-70. źródło: http://jco.ascopubs.org/content/29/6/761.full.pdf+html [dostęp 08.07.2016 r.]
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2013	pCODR Expert Review committee (pERC). Final recommendation. Ruxolitinib. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-jakavimyelofibro-fn-rec.pdf [dostęp: 18.07.2016]
HAS 2013a	Haute Autorité de Santé. JAKAVI - CT 12530 - English version. źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/fr/jakavi-ruxolitin-b-inhibiteur-de-tyrosine-kinase [dostęp: 18.07.2016]
HAS 2013b	Haute Autorité de Santé. JAKAVI - CT 13138 źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/fr/jakavi-ruxolitin-b-inhibiteur-de-tyrosine-kinase [dostęp: 18.07.2016]
HAS 2015	Haute Autorité de Santé. JAKAVI - CT 15010 źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/fr/jakavi-ruxolitin-b-inhibiteur-de-tyrosine-kinase [dostęp: 18.07.2016]
NCPE 2013	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland. Ruxolitinib (Jakavi®) źródło: http://www.ncpe.ie/drugs/ruxolitinib-jakavi/ [dostęp: 18.07.2016]
G-BA 2013	Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. Vom 7. März 2013 źródło: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitin_b_TrG.pdf [dostęp: 18.07.2016]
G-BA 2014	Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib. Vom 6. November 2014 źródło: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf [dostęp: 18.07.2016]
IQWiG 2012	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung G12-03 Ruxolitinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 145 Stand: 10.12.2012 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-142/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf [dostęp 14.07.2016]
IQWiG 2014	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Dossierbewertung A14-17 Ruxolitinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 234 Stand: 12.08.2014 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ruxolitinib.pdf https://www.iqwig.de/download/A14-17_Ruxolitinib_Extract-of-dossier-assessment.pdf [dostęp 14.07.2016]
PBAC 2015	Public Summary Document—March 2015 PBAC Meeting. RUXOLITINIB tablets 5mg, 15mg and 20mg; Jakavi®; Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited źródło: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/ruxolitinib-psd-march-2015.pdf [dostęp: 18.07.2016]
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. SMC No. (867/13) Ruxolitin b (Jakavi) Treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis. źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ruxolitinib_Jakavi_FINAL_February_2015_for_website.pdf [dostęp: 18.07.2016]
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. (TA289)
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis (TA386) źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/ta386# [dostęp: 18.07.2016]

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [redacted]
[redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2015 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [redacted]
[redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2015 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [redacted]
[redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2016 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [redacted]
[redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2016 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [redacted]
[redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2016 r.;
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leków Jakavi: Odpowiedź na pismo MZ nr PLR.4600.327(3).2016.MR. Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. [redacted]
[redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2016 r.;
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.