

Opinia nr 167/2020

z dnia 16 grudnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie á 56 tabletek, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie á 56 tabletek, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Pod uwagę wzięto, że ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu przeprowadzono na podstawie badania klinicznego II fazy Gupta 2019, którego celem była ocena skuteczności zastosowania ruksolitynibu w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi (fludarabiną i busulfanem) przed przeszczepieniem szpiku kostnego) u pacjentów z mielofibrozą (MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (PV), natomiast populacja włączona do badania Gupta 2019 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej. Odsetek pacjentów z PPV-MF w badaniu wynosił 14%, jednak nie przedstawiono wyników osobno dla tej subpopulacji i nie jest możliwe wyodrębnienie wniosków w odniesieniu do populacji objętej oceną. Włączona dodatkowo publikacja Stübig 2014 została opublikowana w postaci listu do redakcji, co klasyfikuje je jako dowód naukowy z niższego poziomu wiarygodności.

Ponadto nie odnaleziono badań porównujących ocenianą technologię lekową z innym aktywnym komparatorem.

Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania w zakresie skuteczności wnioskowanej technologii.

Zgodnie z ocenianym wnioskiem brak jest możliwości kwalifikacji do programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)” z uwagi na niewielkie powiększenie śledziony. Należy zaznaczyć, że w odniesieniu do kryterium włączenia dotyczącego wielkości śledziony wnioskowana populacja może być szersza niż populacja aktualnie leczona w ramach obowiązującego programu lekowego.

Z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej zakłada się, iż zostały wykorzystane wszystkie refundowane opcje terapeutyczne. Jednak należy wskazać, iż w analizowanym wniosku brak jest szczegółowych informacji na temat skuteczności czy niepowodzenia obecnie stosowanego leczenia, tj. hydroksymocznika oraz interferonu i peginterferonu.

Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej terapii uznaje się za niezasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie á 56 tabletek, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z przekazanymi danymi przedmiotowy wniosek dotyczy populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, wcześniej leczonych, u których rozwinęło się wtórne włóknienie szpiku po czerwienicy prawdziwej (zwłóknieniowej fazie czerwienicy prawdziwej – post-PV-MF) i którzy zostali zakwalifikowani do przeprowadzenia allogenicznej transplantacji układu krwiotwórczego (allo-HCT).

W ramach dotychczasowego leczenia zastosowano hydroksymocznik (Hydroxycarbamid), IFN alfa, peginterferon alfa-2a (Pegasys).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Czerwienica prawdziwa (ang. *polycythemia vera*, PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (ang. *myeloproliferative neoplasms*, MON) BCR-ABL(-). Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona liczba erytrocytów, przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi.

Zapadalność na PV wynosi około 2-3/100 000 osób/rok. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Zachorowania występują najczęściej między 40. a 80. r.ż.

Przeżywalność chorych w wieku > 65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, jednakże w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie z powodu transformacji czerwienicy we wtórne włóknienie szpiku lub w MDS/AML oraz zakrzepicy. Czas przeżycia chorych na PV rozpoznaną około 60. r.ż., leczonych krwiopustami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytoredukcyjną (HU lub IFN alfa) nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak u pacjentów poniżej 40. r.ż., mimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

U 25% chorych na PV w okresie 20 lat dochodzi do transformacji we włóknienie szpiku (post-PV MF / PPV MF), rozwija się niedokrwistość. 20-letnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS) wynosi > 10%. Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U około 6% pacjentów po medianie

obserwacji 10 lat następuje transformacja do MF. Mediana przeżycia w przypadku tych chorych wynosi około 3 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z czerwienicą prawdziwą w ramach I i II linii leczenia wskazują na możliwość zastosowania flebotomii, kwasu acetylosalicylowego (ASA), interferonu alfa, hydroksymocznika lub inhibitorów JAK1/JAK2 (w tym ruksolitynibu). Dodatkowo wytyczne wskazują na możliwość rozważenia podania busulfanu: w ramach II linii leczenia u pacjentów powyżej 70 r.ż. lub u chorych w podeszłym wieku.

Zgodnie z przedstawioną historią leczenia interferon alfa, pegylowany interferon alfa i hydroksymocznik zostały już zastosowane we wnioskowanej populacji.

Flebotomia, ASA i busulfan są zalecane w leczeniu I lub II linii w czerwienicy prawdziwej, natomiast nie są wskazywane jako opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z włóknieniem szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej, zakwalifikowanych do allo-HCT.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt Jakavi jest lekiem zawierającym ruksolitynib, który jest selektywnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC50 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 hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

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 IC50 wahających się od 80 do 320 nM.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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 włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną,
- dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Jakavi.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne II fazy (Gupta 2019), którego celem była ocena skuteczności zastosowania ruksolitynibu w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi (fludarabiną i busulfanem) przed wlewem hematopoetycznych komórek macierzystych (przeszczepieniem szpiku kostnego) u pacjentów mielofibrozą (MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (PPV-MF). Okres obserwacji (mediana) wynosił 24 mies. (zakres: 9-33). Do badania włączono 21 pacjentów, w tym:

- 3 (14%) pacjentów z PPV-MF (w ramieniu pacjentów, którzy mieli otrzymać przeszczep od spokrewnionego dawcy (ang. *related donors*, RD): 1/7 (14%), w ramieniu pacjentów, którzy mieli otrzymać przeszczep od niespokrewnionego dawcy (ang. *unrelated donors*, URD): 2/14 (14%));
- 10 (48%) pacjentów z pierwotną MF;
- 8 (38%) pacjentów z MF po nadpłytkowości samoistnej (PET-MF).
- Obecność mutacji JAK2 stwierdzono u 11/21 (55%) pacjentów.

Ponadto do analizy włączono badanie Stübig 2014 - wielośrodkowe (4 ośrodki w Niemczech), jednoramienne badanie, w którym oceniano skuteczność ruksolitynibu jako leczenia pomostowego do allo-HCT u pacjentów z mielofibrozą, w tym u pacjentów z PV (post-PV MF). Okres obserwacji w badaniu wynosił (mediana) 12 miesięcy (zakres: 6-13).

Między wrześniem 2012 r. a majem 2013 r., 22 pacjentów z pierwotną mielofibrozą (n=13) lub post-ET/PV MF (n=9) otrzymywało ruksolitynib przed przeprowadzeniem u nich allo-SCT. Włączeni do badania pacjenci zostali zakwalifikowani do poszczególnych grup ryzyka, według dynamicznego międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (ang. *Dynamic International Prognostic Scoring System*, DIPSS): pacjenci w grupie ryzyka pośredniego-1 (n=3), pośredniego-2 (n=14) lub wysokiego (n=5). Do badania włączano pacjentów z objawami konstytucyjnymi i/lub splenomegalią, u których planowano allo-SCT. Ostatecznie, wśród włączonych pacjentów 96% (n=21) miało objawy konstytucyjne i 100% miało splenomegalię. U 19 pacjentów ruksolitynib zastosowano przed przeprowadzeniem pierwszego allo-SCT, natomiast u 3 pacjentów – jako terapię ratunkową przed powtórny allo-SCT. Piętnastu pacjentów miało mutację JAK2V617F. Zaplanowano podawanie ruksolitynibu do ostatniego dnia przed rozpoczęciem terapii kondycjonującej.

Mediana okresu między rozpoczęciem terapii ruksolitynibem a allo-SCT wyniosła 133 dni (zakres: 27-324), natomiast mediana terapii ruksolitynibem: 97 dni (zakres: 20-316). Dawkowanie ruksolitynibu wynosiło: 2 x 5 mg/d (n=5), 2 x 15 mg/d (n=5) lub 2 x 20 mg/d (n=12).

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania Gupta 2019 ogółem spośród 21 pacjentów włączonych do badania, u 19 pacjentów (5 z 7 z grupy RD i wszystkich z grupy URD) przeprowadzono przeszczepienie zgodnie z planem.

W grupie 7 pacjentów, którzy mieli otrzymać przeszczepienie od spokrewnionego dawcy, 2 pacjentów nie miało przeprowadzonej procedury HCT - jeden z powodu progresji do AML (choć transformacja ta nie została uznana za związaną z ruksolitynibem, to zdarzenie uznano za niepowodzenie leczenia), a drugi pacjent leczony ruksolitynibem doświadczył nagłej śmierci z nieznaną przyczyną. Ponadto, u jednego pacjenta, w 30 dniu po HCT stwierdzono niepowodzenie przeszczepu (ang. *graft failure*, GF). Do ramienia URD włączono łącznie 14 pacjentów, wszyscy zostali poddani HCT zgodnie z protokołem badania. W tej grupie wystąpiły 4 niepowodzenia leczenia: 2 z powodu wtórnego GF i 2 z powodu śmierci w ciągu pierwszych 100 dni po HCT.

Spośród 19 pacjentów poddawanych HCT, u wszystkich zmniejszono dawkowanie ruksolitynibu bez objawów zespołu uwalniania cytokin, objawów odstawienia lub nawrotu powiększenia śledziony. Odstawienie ruksolitynibu u żadnego pacjenta nie wpłynęło na opóźnienie planowanego HCT.

Znaczącą poprawę wyników MPN-SAF zaobserwowano u 9/19 (47%) pacjentów (6 pacjentów z > 50% poprawą; 3 pacjentów z 25–50% poprawą).

Czterech pacjentów miało początkowo niewyczuwalną śledzionę. U 11 pacjentów, u których przeprowadzono HCT i dla których dostępne były dane dotyczące śledziony, do zakończenia terapii ruksolitynibem u 4 pacjentów stwierdzono > 50% redukcję wielkości śledziony, u 1 pacjenta redukcja

wyniosła 25–50%, a u 6 pacjentów nie stwierdzono poprawy dotyczącej wielkości śledzony względem wartości początkowej.

Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) i śmiertelność bez nawrotów (NRM)

2-letni OS dla wszystkich uczestników badania (N = 21) wyniósł 63% (95% CI: 45–90), natomiast dla poszczególnych grup: RD (n = 7): 51% (95% CI: 24–100) i URD (n = 14): 70% (95% CI: 49–100). Dla pacjentów, którzy przeszli HCT, 2-letni OS dla wszystkich pacjentów ogółem wyniósł: 66% (95% CI: 46–93), a w poszczególnych grupach: RD 60% (95% CI: 29–100) i URD: 70% (95% CI: 49–100).

PFS po 2 latach wynosił odpowiednio: w populacji ogólnej (N=21): 59% (95% CI: 40–86), w grupie RD: 51% (95% CI: 24–100) i w grupie URD: 63% (95% CI: 42–95).

Z 19 pacjentów poddanych HCT u 2 doszło do nawrotu choroby. Skumulowana częstość występowania NRM u pacjentów poddawanych HCT po 100 dniach i 2 latach wynosiła odpowiednio: 16% (95% CI: 5–46) i 28% (95% CI: 13–63).

Regeneracja hematologiczna i GF

Mediana czasu do regeneracji neutrofilii i płytek krwi wynosiła odpowiednio 23 dni (95% CI: 13–31) i 30 dni (95% CI: 18–57). Mediana chimeryzmu dawcy (ang. *donor chimerism*) w niesortowanej krwi obwodowej w dniach: +30, +60 i +100 po HCT wynosiła odpowiednio: 97% (zakres: 65–100), 90% (zakres: 44–100) i 98% (zakres: 57–100).

U 3 pacjentów stwierdzono GF: u 1 pierwotne GF, a u 2 wtórną niewydolność przeszczepu. U chorego z pierwotnym GF nie stwierdzono poprawy w zakresie powiększenia śledzony lub MPN-SAF przed HCT. Obaj pacjenci z wtórną GF miało znaczną poprawę wielkości śledzony, jak również wyników MPN-SAF.

Skumulowana częstość występowania GF po 24 miesiącach od HCT wyniosła 16% (95% CI: 5–46).

Jakość życia

Jakość życia była oceniana z wykorzystaniem kwestionariuszy: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF), oceny uczucia zmęczenia, Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACTBMT) oraz Patient Global Impression of Change (PGIC).

Zgodnie z wynikami wg kwestionariusza FACT-BMT pacjenci zgłaszali istotne pogarszające się zmiany w funkcjonalnym samopoczuciu po transplantacji oraz w stanie fizycznym po 30 dniach i 1 roku od wizyty początkowej. Istotne zmiany w skali BMT obserwowano po 30 dniach i 6 miesiącach.

W oparciu o wyniki wg kwestionariusza PGIC: 30 dni po HCT 11/18 (61%) pacjentów zgłosiło „gorzej” (albo „minimalnie gorzej – nieco gorzej”, „umiarkowanie gorzej” lub „zdecydowanie gorzej”), zarówno pod względem kondycji fizycznej, jak i ogólnej jakości życia w porównaniu do baseline.

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań w zakresie oceny skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo

Wśród 19 pacjentów poddanych HCT u 8 (42%) wystąpiła niedokrwistość ≥ 3 . stopnia, a u 5 (26%) trombocytopenia. U tych 19 pacjentów niedokrwistość stopnia ≥ 3 i trombocytopenię obserwowano odpowiednio u 8 (42%) i 5 (26%) pacjentów. U jednego pacjenta wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane związane z zapaleniem płuc (wywołane pałeczkami Legionella), wymagające hospitalizacji.

Powikłania infekcyjne i nieinfekcyjne w okresie pierwszych 100 dni po HCT

W okresie pierwszych 100 dni po HCT raportowano wystąpienie:

- gorączki podczas neutropenii / posocznicy lub zapalenia płuc: u 8/19 pacjentów (42%);

- ciężkiej hepatotoksyczności uznanej za związaną z leczeniem: u 4/19 pacjentów (21%), spośród których u 2 zakończona zgonem;
- zapalenia płuc wywołanego syncytialnym wirusem oddechowym (RSV), którego wynikiem był obraz typu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), a następnie niewydolność wielonarządowa i śmierć: u 1 pacjenta;
- poważnych powikłań krwotocznych: 2 pacjentów (u 1 z nich wystąpił samoistny krwiak nadtwardówkowy kręgosłupa);
- innych objawów toksyczności 3. stopnia związanych z leczeniem: zaburzenia elektrolitowe (26%), hiperglikemia (16%), zaburzenia czynności serca (5%) i nerek (5%).

Ostra i przewlekła GvHD

Ogółem u 12/21 pacjentów wystąpiła ostra GvHD (aGvHD): stopnia I (n=3); stopnia II (n=6) i stopnia III (n=3). Skumulowana częstość występowania aGVHD stopnia I / II i stopnia III po 24 miesiącach wyniosła odpowiednio 48% (95% CI: 29–79) i 16% (95% CI: 5–46). Żaden z pacjentów nie miał aGVHD stopnia IV lub aGVHD opornego na steroidy.

Spośród 16 pacjentów żyjących w 100 dniu po HCT, u 11 rozwinęła się przewlekła GVHD (cGVHD), u 6 początkowo rozwinęła się aGVHD, która następnie przeszła w cGVHD, a u 5 pacjentów rozwinęła się cGVHD de novo. Łączna częstość występowania cGVHD po 24 miesiącach wyniosła 76% (95% CI: 50–100). Spośród 11 pacjentów z cGVHD, 8 miało łagodną, a 3 umiarkowaną cGVHD. Nie zaobserwowano przypadków ciężkiej cGVHD.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami badania Stübig 2014 po medianie obserwacji (12 mies.) roczne przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od choroby (PFS) wyniosły odpowiednio 81% (95% CI: 63–99) i 76% (95% CI: 58–91), a CI dla śmiertelności bez nawrotów (ang. *non-relapse mortality*, NRM) po 1 roku wyniosło 14%. Autorzy badania stwierdzili, iż OS było znamienne statystycznie lepsze u pacjentów, którzy odpowiedzieli na ruksolitynib (n = 12) (w odniesieniu do wielkości śledziona) w porównaniu z pacjentami, u których leczenie ruksolitynibem nie powiodło się lub straciły odpowiedź (n = 10) (100% vs 60%, wskazano wartość parametru p-value, p = 0,02).

Większość pacjentów (82%) otrzymywało ruksolitynib do rozpoczęcia terapii kondycjonującej. Ogólny odsetek odpowiedzi na terapię ruksolitynibem w odniesieniu dużej zmiany wielkości śledziona (rozumianej jako zmniejszenie o > 50%, oceniana podstawie pomiaru w badaniu fizykalnym) wyniósł 45%, zmniejszenie wielkości śledziona o < 50% stwierdzono u 24%, natomiast brak odpowiedzi na terapię ruksolitynibem w odniesieniu do zmniejszenia wielkości śledziona odnotowano u 31%. Po odstawieniu ruksolitynibu w pierwszym dniu leczenia kondycjonującego nie zaobserwowano zjawiska „odbicia”.

W momencie przeszczepienia u 86% pacjentów nadal występowała poprawa w zakresie objawów konstytucyjnych, a 41% miało odpowiedź w postaci zmniejszenia wielkości śledziona, u 14% stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziona o < 50%, a 45% nie miało odpowiedzi lub straciło odpowiedź w odniesieniu do zmniejszenia wielkości śledziona po leczeniu ruksolitynibem. Po zastosowaniu terapii kondycjonującej (busulfanem (n=16), treosulfanem (n=3) lub melfanem (n=3)) u żadnego pacjenta nie stwierdzono niepowodzenia przeszczepienia.

Czterech pacjentów (18%) przerwało leczenie ruksolitynibem między 28 a 167 dniem przed przeszczepieniem z powodu progresji choroby lub braku odpowiedzi (n=3) lub cytopenii (n=1).

U jednego pacjenta przed przeszczepieniem stwierdzono transformację we wtórną ostrą białaczkę szpikową (ang. *secondary acute myeloid leukemia*, sAML), pomimo wcześniejszej odpowiedzi na leczenie w zakresie wielkości śledziona i objawów konstytucyjnych.

Ostrą GvHD stopnia II-IV stwierdzono u 36% pacjentów, natomiast u 27% była to choroba stopnia III lub IV. Ciężką toksyczność stopnia 2. lub wyższego według skali Bearmana związaną z wątrobą stwierdzono u 3 pacjentów (13%), zapalenie błon śluzowych u 8 pacjentów (36%), ciężką toksyczność związaną z nerkami u 2 pacjentów (9%), a zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego u 1 pacjenta (5%). W trakcie okresu obserwacji zmarło czterech pacjentów: jeden pacjent z SAML w momencie przeszczepu zmarł z powodu nawrotu choroby w 102 dniu i 3 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, z powodu:

- cytomegalowirusowego zapalenia płuc – pacjent bez odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem;
- toksyczności w kierunku wątroby – pacjent z przeciążeniem żelazem i włóknieniem wątroby, pacjent początkowo reagował na terapię ruksolitynibem, później wystąpiła progresja choroby (zwiększenie wielkości śledziony przez przeszczepieniem);
- ostrej GvHD – pacjent, który odpowiedział na leczenie ruksolitynibem w zakresie objawów konstytucyjnych i rozmiaru śledziony.

Zgodnie z ChPL do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z PV należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia układu moczowego, półpasiec;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE5, małopłytkowość niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, neutropenia niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia): wylewy podskórne oraz inne krwawienia (w tym krwawienia z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, przyrost masy ciała;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: zwiększenie aktywności lipazy dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie.

Ponadto, u pacjentów z MF (w tym z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą) bardzo często występują także: zapalenie płuc, niedokrwistość 4. stopnia wg CTCAE, niedokrwistość 3. stopnia wg CTCAE i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ruksolitynibu, które obejmują PV oraz włóknienie szpiku (ang. *myelofibrosis*, MF), w tym z włóknienie szpiku poprzedzone czerwienicą prawdziwą.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- nie odnaleziono badań porównujących ocenianą technologię lekową z innym aktywnym komparatorem;
- populacja w odnalezionym badaniu nie w pełni odpowiadała populacji wnioskowanej: obejmowała pacjentów z mielofibrozą (MF), obejmującą mielofibrozę pierwotną, mielofibrozę w przebiegu czerwienicy prawdziwej oraz mielofibrozę w przebiegu trombocytemii. W badaniu Gupta 2019 wskazano, iż odsetek pacjentów z PPV-MF wynosił 14%, natomiast nie przedstawiono wyników osobno dla tej subpopulacji;
- liczebność populacji w odnalezionym badaniu była mała: 21 pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że zapadalność na PV wynosi około 2-3/100 000 osób/rok, a do transformacji w post-PV MF dochodzi u 25% chorych z PV;
- w badaniu Gupta 2019 ruksolitynib był stosowany w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi (fludarabiną i busulfanem), natomiast w ocenianym wniosku nie wskazano, że ruksolitynib będzie stosowany w skojarzeniu z innymi lekami;
- w odnalezionym badaniu stosowano różne dawkowanie ruksolitynibu: 2 x 20 mg/d, 2 x 15 mg/d lub 2 x 10 mg/d, natomiast wnioskowane dawkowanie wynosi: 2 x 20 mg/d;
- badanie opisane w ramach informacji dodatkowych (Stübig 2014) zostało opublikowane w postaci listu do redakcji, w związku z czym jego wyniki należy traktować z ostrożnością. W badaniu tym populację stanowili pacjenci z mielofibrozą, w tym z post-PV MF, jednakże nie podano odsetka tych pacjentów w populacji ogólnej badania. Ponadto, ruksolitynib stosowany był w różnych dawkach: 2 x 20 mg/d, 2 x 15 mg/d lub 2 x 5 mg/d). W badaniu była mała liczebność populacji, na co zwrócili uwagę sami autorzy badania, wskazując, iż mała liczebność populacji w badaniu może nie pozwalać na wyciągnięcie ważnych wniosków z badania.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 21.10.2020 r.) produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”.

Zatem koszt stosowania ruksolitynibu oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia oraz w oparciu o aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia.

Podsumowując, według wniosku załączonego do zlecenia Ministra koszt 3 mies. terapii produktem Jakavi (ruksolitynib) wynosi [redacted] brutto, natomiast koszt oszacowany na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia jest [redacted] i wynosi 58,92 tys. PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Należy zaznaczyć, że brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z PV wcześniej leczonych, a niekwalifikujących się do leczenia ruksolitynibem w ramach aktualnego programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)” oraz kwalifikujących się do allotransplantacji. Zatem nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020, 2020b (Polska);
- European Leukemia Network (ELN) 2018 (Europa);
- Central European Myeloproliferative Neoplasms Organisation (CEMPO) 2018 (Europa);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 (Europa).

W większości odnalezionych wytycznych (PTOK 2020, ELN 2018, CEMPO 2018, ESMO 2015) przedstawiono zalecane schematy leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą w ramach I i II linii leczenia, wskazując na możliwość zastosowania flebotomii, kwasu acetylosalicylowego, interferonu alfa, hydroksymocznika lub inhibitorów JAK1/JAK2 (w tym ruksolitynib). W 3 wytycznych (PTOK 2020, ELN 2018, ESMO 2015) dodatkowo wskazywano na możliwość rozważenia podania busulfanu: w ramach II linii leczenia (ESMO 2015), u pacjentów powyżej 70 r.ż. (PTOK 2020) czy u chorych w podeszłym wieku w ramach II linii leczenia (ELN 2018).

W polskich wytycznych POK 2020b odniesiono się do leczenia pomostowego do allo-HCT pacjentów z mielofibrolizą. Wskazano, że jako przygotowanie do allo-HSCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 – ruksolitynibu.

W 2 wytycznych europejskich (ELN 2018, ESMO 2015) odniesiono się do przeprowadzania allogenicznej transplantacji układu krwiotwórczego (allo-HCT). Według ELN 2018 zaleca się rozważenie wykonania allo-HCT u wszystkich kwalifikujących się do przeszczepów pacjentów z ryzykiem wysokim lub pośrednim 2. stopnia, a także u niektórych pacjentów z ryzykiem pośrednim 1. stopnia. Natomiast wytyczne ESMO wskazują, iż allo-HCT jest obecnie jedyną metodą leczenia pacjentów z mielofibrolizą (MF), która prowadzi do ustąpienia włóknienia szpiku kostnego, remisji molekularnej i przywrócenia prawidłowej hematopoezy. Pacjenci z PV nie są kandydatami do alloSCT, chyba że ich choroba przekształciła się w MF lub wtórną ostrą białaczkę. Wskazano, iż uzasadnione jest oferowanie alloSCT kwalifikującym się pacjentom z MF, których mediana przeżycia powinna wynosić < 5 lat. Obejmuje to pacjentów ze pośrednim i wysokim ryzykiem.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3530.2020.1.AB) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie á 56 tabletek,

we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 336/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) oraz raportu nr OT.422.154.2020 „Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45)”.
Data ukończenia: 9 grudnia 2020 r.