

Opinia nr 176/2020

z dnia 28 grudnia 2020 r.

**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu:
przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne
włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe
przed allo-HST w ramach ratunkowego dostępu
do technologii lekowych**

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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uwzględniono wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o pięć badań obserwacyjnych, które sugerują, że w populacji chorych z samoistnym włóknieniem szpiku, ruksolitynib podawany przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (HCT) może poprawiać rezultaty tej metody leczenia. Terapia jest uznawana jako bezpieczna, a strategia stopniowego zmniejszania dawki ruksolitynibu przed HCT umożliwiła chorym rozpoczęcie terapii kondycjonującej do HCT przy zmniejszonym nasileniu działań niepożądanych.

Pod uwagę wzięto również fakt, że chory kwalifikuje się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, ale nie spełnia kryteriów kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem w aktualnie finansowanym programie lekowym. Należy jednak zwrócić uwagę na wysokie ryzyko, że populacja leczona poza obowiązującym programem lekowym może ulec znacznemu rozszerzeniu. Leczenie w ramach RDTL powinno być zarezerwowane wyłącznie dla szczególnych przypadków uzasadnionej potrzeby zastosowania u chorych leku, po wykorzystaniu wszystkich wskazanych i finansowanych metod leczenia.

Wobec powyższego warto zwrócić uwagę na efekt kliniczny zastosowanej terapii w ocenianym przypadku oraz na konsekwencje organizacyjne.

Wnioskowana terapia jest zalecana jako przygotowanie do allo-HCT przez wytyczne PTOK 2020. Jednocześnie na podstawie rekomendacji klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Kod ICD10: D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna wskazany w przedmiotowym zleceniu obejmuje:

- Mielofibroza (z metaplastją szpikową)
- Choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona
- Mieloskleroza (megakariocytowa) z metaplastją szpikową

Pierwotna mielofibroza (PMF, Primary Myelofibrosis) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1(-). W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów.

Mielofibroza (MF, Myelofibrosis) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV, Polycythemia Vera) i nadpłytkowości samoistnej (ET, Essential Thrombocythemia) jako PPV-MF i PET-MF.

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. W przebiegu PV i ET u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w MF. Rokowanie i postępowanie u pacjentów z PET-MF i PPV-MF nie różni się od dotyczącego chorych na PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej.

Zapadalność na PMF wynosi 0,5-1/100 tys. Mediana wieku zachorowania to 65 lat. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

Rokowanie u chorych na PMF, w tym MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, jest złe, z medianą przeżycia wynoszącą około 5 lat. Ze względu na heterogenny przebieg choroby bardzo ważna jest ocena stopnia ryzyka choroby u indywidualnego pacjenta; czas przeżycia różni się istotnie, osiągając ponad 10 lat w przypadku osób z grupy niskiego ryzyka i tylko kilkanaście miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. U 10–20% pacjentów PMF transformuje do AML.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii alternatywą będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

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 hemopoezy 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.

Pprzedmiotowa ocena dotyczy leczenia dorosłego pacjenta (z samoistnym włóknieniem szpiku), u którego nie występuje powiększenie śledziony, a który ma otrzymać ruksolitynib jako leczenie pomostowe przed allo-HCT (w celu poprawy rokowania tej procedury).

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

Populację docelową w analizie stanowili chorzy z samoistnym włóknieniem szpiku bez cech powiększenia śledziony, kwalifikujący się do allo-HCT.

Wobec powyższej informacji do analizy klinicznej włączono następujące badania obserwacyjne:

- Salit 2019 - jednoramienne badanie prospektywne przeprowadzone wśród chorych z pierwotną (n=15) i wtórną mielofibrozą (n=13) leczonych ruksolitynibem przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (pre-HCT) (N=28);
- Shahnaz 2018 – retrospektywne, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone wśród chorych z pierwotną (n=108) i wtórną mielofibrozą (n=51) poddanych allo-HCT poprzedzonym kondycjonowaniem o ograniczonej intensywności (RIC-ASCT). Ruksolitynib podano u 46 pacjentów;
- Jaekel 2014 – badanie kohortowe przeprowadzone wśród chorych z pierwotną (n=11) i wtórną mielofibrozą (n=3) z objawami MF i/lub objawową splenomegalią leczeni ruksolitynibem przed HCT. Trzech pacjentów nie miało splenomegalii na początku badania;
- Kröger 2018 – retrospektywne badanie przeprowadzone wśród chorych z zaawansowaną mielofibrozą (N=12) otrzymujących już ruksolitynib i zakwalifikowanych do allo-HCT;

- Gupta 2019 – wielośrodkowe badanie prospektywne przeprowadzone wśród chorych z pierwotną i wtórną mielofibrozą (N=21) leczonych ruksolitynibem i poddawanych HCT. Czterech pacjentów nie miało cech powiększenia śledziony. Pacjentów podzielono na 2 grupy: otrzymujących przeszczepy od spokrewnionych dawców (RD, 7 pacjentów) i otrzymujących przeszczepy od niespokrewnionych dawców (URD, 14 pacjentów).

Skuteczność kliniczna

Salit 2019

Przy medianie follow-up wynoszącej 13 miesięcy, przeżycie całkowite (OS) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wynosiło:

- roczne: 93% (95% CI: 0,73; 0,98),
- 2-letnie: 86% (95% CI: 0,61; 0,96).

U dwóch pacjentów doszło do nawrotu choroby i zgonu. Obaj pacjenci otrzymali kondycjonowanie fludarabiną/melfalanem.

Chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) II-IV stopnia obserwowano u 21 z 27 ocenianych pacjentów (78%), w tym u 15 w stopniu II (55%) i u 6 (22%) w stopniach III-IV.

Shahnaz 2018

Szacunkowy 2-letni PFS wyniósł 70,9% (95% CI: 63,8%-78,0%).

Szacunkowy 2-letni OS wyniósł 83,1% (95% CI: 76,8%-89,4%).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami ruksolitynibu oraz kontrolnej OS: 72,7% vs 69,9%; $p = 0,4$; PFS: 68,4% vs 60,1%; $p = 0,793$.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla skumulowanych zapadalności na ostre i przewlekłe GVHD między grupami ruksolitynibu i kontrolnej.

Skumulowane zapadalności w grupach ruksolitynibu i kontrolnej wyniosły odpowiednio: 37% vs. 38,9% ($p=0,86$) dla ostrej GVHD stopnia 2 i 4; 18,6% vs 28,3% ($p=0,15$) dla ostrej GVHD stopnia 3 i 4; 52,2% vs 58,7% ($p=0,59$) dla przewlekłej GVHD.

Jaekel 2014

U trzech pacjentów bez cech splenomegalii na początku badania zaobserwowano trwanie odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem do allo-HCT oraz remisję choroby.

Po medianie obserwacji trwającej 9 miesięcy (zakres 4–34) po allogenicznym HCT, przeżyło 11 (78,6%) pacjentów. Ogólne prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wyniosło 50%.

Ostra GVHD wystąpiła u 6 (43%) pacjentów (stopień II u 4 (28,6%), stopień III u 2 (14%)).

Kröger 2018

U żadnego z 12 pacjentów z zaawansowaną mielofibrozą, zakwalifikowanych do allo-HCT oraz przyjmujących ruksolitynib nie zaobserwowano niepowodzenia przeszczepienia.

Mediana czasu do zaszczepienia leukocytów wyniosła 12 dni (zakres: 11-18 dni).

Ostrą postać GVHD stwierdzono u 2 chorych (I i II stopnia). Zapadalność na ostrą GVHD stopnia 2-4 w 100 dniu wyniosła 8%.

Gupta 2019

U 19 z 21 zakwalifikowanych do badania pacjentów dawka ruksolitynibu została skutecznie zmniejszona przed HCT bez znaczących działań niepożądanych (2 pacjentów nie zakwalifikowano do HCT).

2-letnie przeżycie całkowite:

- w grupie RD: 61%,
- w grupie URD: 70%.

2-letnie przeżycie wolne od progresji:

- w grupie RD: 59% (95% CI, 40% do 86%),
- w grupie URD: 51% (95% CI, 24% do 100%),
- łącznie w ramieniu RD i w ramieniu URD: 63% (95% CI, 42% do 95%).

Częstość występowania niepowodzenia przeszczepienia (GF), zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby (NRM) oraz ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i przewlekłej GVHD po 24 miesiącach wynosiła odpowiednio 16%, 28%, 64% i 76%.

Znaczącą poprawę wyniku mierzonego kwestionariuszem MPN-SAF zaobserwowano u 9 pacjentów (47%), w tym u 6 pacjentów >50% redukcji objawów, u 3 pacjentów 25% do 50% redukcji objawów.

Bezpieczeństwo kliniczne

W badaniach u części chorych obserwowano reaktywację wirusa cytomegalii (30,4% w badaniu Shahnaz 2018, 41% w badaniu Kröger 2018).

Główne przyczyny zgonów nie były związane z progresją choroby. Najczęstszymi z nich były GVHD i powikłania infekcyjne (Shahnaz 2018). Umieralność związana z przeszczepieniem wyniosła 7% (Jaekel 2014).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Jakavi do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych ruksolitynibu u dorosłych pacjentów z mielofibrozą należą: zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc, niedokrwistość (stopnia 4. wg CTCAE (<6,5g/dl); stopnia 3. wg CTCAE (<8,0 –6,5g/dl); dowolnego stopnia wg CTCAE), małopłytkowość (stopnia 3. wg CTCAE (50 000 – 25 000/mm³); dowolnego stopnia wg CTCAE), neutropenia dowolnego stopnia wg CTCAE, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia), przyrost masy ciała, hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenia aktywności lipazy dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE, nadciśnienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu włókniena szpiku relacja ta jest pozytywna.

Zgodnie z raportem EMA korzyści ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z MF przeważają nad ryzykiem. Wskazano, że obserwowane u pacjentów przyjmujących lek Jakavi zmniejszenie rozmiaru śledziony i ograniczenie objawów jest klinicznie istotne, natomiast pozostaje niewiadome czy niniejsze czynniki mają wpływ na poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od białaczki lub przeżycia całkowitego. Zaznaczono również, że jakość życia pacjentów leczonych

produktem Jakavi uległa poprawie. W zakresie bezpieczeństwa uznano, że ryzyko zakażeń jest akceptowalne, ale wymaga dalszego monitorowania.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- Brak badań randomizowanych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z wtórnym włóknieniem szpiku, bez powiększenia śledziona, kwalifikujących się do allo-HCT;
- Mała liczba pacjentów z pierwotną mielofibrozą biorących udział w większości włączonych badań: Salit 2019 (PMF=15), Jaekel 2014 (PMF=11), Kröger 2018 (MF=12), Gupta 2019 (PMF=10). Tylko w badaniu Shahnaz 2018 uczestniczyło 109 pacjentów z mielofibrozą pierwotną oraz 51 z wtórną.
- W badaniu Kröger 2018 nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z pierwotną i wtórną mielofibrozą. Wyniki były przedstawiane łącznie dla wszystkich pacjentów z MF.

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Wobec tego nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii ruksolitynibem (3 opakowania po 56 tabletek) wynosi ██████████ zł.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ruksolitynibu.

Produkt leczniczy Jakavi (tabletki 20 mg) jest aktualnie refundowany w ramach program lekowego: B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015)

Odnalezione wytyczne kliniczne PTOK 2020 i ESMO 2015 zalecają przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HCT). Zarówno wytyczne PTOK 2020, jak i ESMO 2015

podkreślają, iż w przypadku mielofibrozy (pierwotnej i wtórnej) jest to jedyna terapia, która daje szansę wyleczenia. Wytyczne PTOK 2020 nadmieniają także, że jako przygotowanie do allo-HCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 – ruksolitynibu (siła zaleceń IIIB). Wytyczne ESMO 2015 wskazują, że nie zaleca się splenektomii w ramach przygotowań do allo-HCT.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3621.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 353/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST oraz raportu nr OT.422.161.2020 Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 22 grudnia 2020 r.