



**JAKAVI® (RUKSOLITYNIB) W LECZENIU PACJENTÓW
W WIEKU 12 LAT I STARSZYCH, Z OSTRĄ CHOROBA
PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI
LUB PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO
GOSPODARZOWI**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, luty-marzec 2023

Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.75.2022.KDe.4) dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Jakavi (ruksolitynib), tabletki, 5 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05909991053758;**
 - **Jakavi (ruksolitynib), tabletki, 10 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05909991198282;**
 - **Jakavi (ruksolitynib), tabletki, 15 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05909991053789;**
 - **Jakavi (ruksolitynib), tabletki, 20 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05909991053833,**
- w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10: T86.0)”.**

1) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego (APD) powołano się na nieaktualne obwieszczenie MZ (tj. z dnia 20.04.2022 r.). Ponadto, wyszukiwanie w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzony w analizie klinicznej (AKL) na kilka miesięcy przed datą złożenia wniosku.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono zaktualizowane dane z najnowszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku. Aktualnie w Polsce spośród opcji wymienianych w wytycznych w leczeniu GvHD lub stanów po przeszczepie HSCT, znajdują się:

- *Budezonidum* – kortykosteroid (GSK); refundowany we wskazaniu *off-label* obejmującym postać jelitową choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (lista A1), grupa limitowa 11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid – we wrzodziejącym i mikroskopowym zapaleniu jelita grubego; grupa limitowa: 11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budesonid;
- *Posaconazolium* - lek przeciwgrzybiczy; refundowany we wskazaniu obejmującym zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (lista A1); grupa limitowa: 112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu – posaconazol;

- *Mycophenolas mofetil* (mykofenolan mofetylu) – lek immunosupresyjny, refundowany w stanach po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku (lista A1); grupa limitowa: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne;
- *Acidum mycophenolicum* – lek immunosupresyjny, refundowany we wskazaniu obejmującym stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku (lista A1); grupa limitowa: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne;
- *Azathioprinum* – lek immunosupresyjny, refundowany we wskazaniu *off-label* obejmującym stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (lista A1); grupa limitowa: 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – azatiopryna;
- *Benzathini phenoxymethylpenicillinum* – antybiotyk, refundowany *off-label* we wskazaniu obejmującym zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku (lista A1); grupa limitowa: 88.4, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – płynne postacie farmaceutyczne;
- *Ciclosporinum* – lek immunosupresyjny, inhibitor kalcyneuryny; refundowany we wskazaniu *off-label* obejmującym stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (lista A1); grupa limitowa: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; grupa limitowa: 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne;
- Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, *Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum* (Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana) – szczepionki, refundowane we stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) (lista A1); grupa limitowa: 247.0, Szczepionki przeciw grypie;
- *Everolimusum* – lek immunosupresyjny, refundowany we wskazaniu obejmującym stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (lista A1); grupa limitowa: 135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – ewerolimus;
- *Itraconazolium* – lek przeciwgrzybiczy, refundowany *off-label* we wskazaniu obejmującym zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka (lista A1); grupa limitowa: 110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu – stałe postacie farmaceutyczne;
- *Phenoxymethylpenicillinum* – antybiotyk, refundowany *off-label* w leczeniu zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka (lista A1); grupa limitowa: 88.3, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – stałe postacie farmaceutyczne; grupa limitowa: 88.4, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – płynne postacie farmaceutyczne;

- Phenoxyethylpenicillinum kalicum - antybiotyk, refundowany *off-label* w leczeniu zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka (lista A1); grupa limitowa: 88.3, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – stałe postacie farmaceutyczne;
- *Prednisonum* – GKS, refundowany *off-label* w stanie po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku (lista A1); grupa limitowa: 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison;
- *Simvastatinum, atorvastatinum* – lek obniżający poziom cholesterolu; refundowany *off-label* w ciężkiej wtórnej hipercholesterolemii u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia po przeszczepianiu narządów; grupa limitowa: 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA;
- *Sirolimusum* – lek immunosupresyjny, refundowany w stanie po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku (lista A1); grupa limitowa: 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – sirolimus;
- *Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum* – antybiotyk, refundowany *off-label* w przypadku zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka (lista A1); grupa limitowa: 100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie płynne; grupa limitowa: 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe;
- *Tacrolimusum* – lek immunosupresyjny, refundowany w stanie po przeszczepie narządu unaczynionego lub szpiku (lista A1); grupa limitowa: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus;
- *Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum* (Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana) – szczepionka, refundowana w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) lista A1, grupa limitowa: 247.0, Szczepionki przeciw grypie;
- *Valganciclovirum* – lek przeciwwirusowy, refundowany w zakażeniu wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie; zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie (lista A1), grupa limitowa: 116.2, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne; grupa limitowa: 116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego;
- *Entekawir, tenofovir* – w ramach programu lekowego B.106 profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu b u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji hbHBV; grupa limitowa: 1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna – entekawir; grupa limitowa: 1051.0, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna;

- *Letermowir* – w ramach programu lekowego B.132: Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów, którzy byli poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; grupa limitowa 1248.0, Letermowir.

Należy zaznaczyć, że sam fakt refundacji ww. leków nie jest jednoznaczny z zasadnością ich stosowania w rozpatrywanym wskazaniu (tj. na wnioskowanym etapie leczenia).

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla ruksolitynibu (stan na marzec 2023).

| Substancja czynna | Produkt leczniczy (postać) | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Poziom odpłatności |
|---------------------------------|---|---|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------|
| Mykofenolan mofetylu | CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml | 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne | 209,24 | 232,84 | 108,46 | ryczałt |
| | CellCept, kaps. twarde, 250 mg | | 107,68 | 124,20 | 77,47 | ryczałt |
| | CellCept, tabl., 500 mg | | 107,68 | 124,20 | 77,47 | ryczałt |
| | Mycofit, kaps. twarde, 250 mg | | 63,18 | 77,47 | 77,47 | ryczałt |
| | Mycofit, tabl. powl., 500 mg | | 63,18 | 77,47 | 77,47 | ryczałt |
| | Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg | | 62,64 | 76,90 | 76,90 | ryczałt |
| | Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg | | 70,20 | 84,84 | 77,47 | ryczałt |
| | Myfenax, kaps. twarde, 250 mg | | 66,80 | 81,27 | 77,47 | ryczałt |
| | Myfenax, tabl. powl., 500 mg | | 66,80 | 81,27 | 77,47 | ryczałt |
| Metotrekast* | Załącznik C.41 – katalog chemioterapii | | | | | |
| Fotofereza pozaustrojowa | Najprawdopodobniej finansowana w ramach realizacji zadania „Leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) odpornej na sterydoterapię metodą fotoferezy” | | | | | |
| Sirolimus | Rapamune, tabl. draż., 1 mg | 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - sirolimus | 456,40 | 503,70 | 503,70 | ryczałt |
| | Rapamune, roztwór | | 912,82 | 994,92 | 994,92 | ryczałt |

| Substancja czynna | Produkt leczniczy (postać) | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Poziom odpłatności |
|----------------------------------|---|---|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------|
| | doustny, 1 mg/ml | | | | | |
| Ewerolimus | Certican tabletki, tabl., 0.25 mg | 135.2, Leki przeciw nowotworowe i immunomodulujące – leki immuno supresyjne | 391,17 | 433,88 | 433,88 | ryczałt |
| | Certican tabletki, tabl., 0.5 mg | | 811,08 | 885,42 | 885,42 | |
| | Certican tabletki, tabl., 0.75 mg | ewerolimus | 1222,67 | 1328,24 | 1328,13 | |
| Etanercept | Istnieje jednak możliwość, żeby pacjent otrzymywał wszystkie potrzebne mu leki w ramach hospitalizacji, np. w ramach świadczeń z katalogu świadczeń odrębnych: <ul style="list-style-type: none"> 5.52.01.0001460 - Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu; 5.52.01.0001461 - Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu; 5.52.01.0001006 - Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu); 5.52.01.0001460 - Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu; 5.52.01.0001461 - Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu; 5.52.01.0001006 - Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu); bądź w ramach rozliczenia za zgodą płatnika, podczas leczenia szpitalnego. | | | | | |
| Infliksymbab | | | | | | |
| Imatynib | | | | | | |
| Ibrutynib | | | | | | |
| Globulina antytymocytarna | | | | | | |
| Rytuksymbab | Finansowanie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej | | | | | |

*we wskazaniu choroby nowotworowe, w tym nowotwory złośliwe szpiku kostnego.

Źródło: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r>

Ponadto w odpowiedzi na uwagę Agencji, przeprowadzono aktualizację przeszukania 3 głównych baz danych: PubMed, EMBASE i Cochrane Library w celu zidentyfikowania badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących zastosowania ruksolitynibu w rozpatrywanym wskazaniu, opublikowanych po dacie ostatniego przeszukania (tj. po 10.03.2022) w ramach pierwotnej wersji Analizy klinicznej.

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały przedstawione poniżej. Przeszukaniem objęto okres czasu od początku 2022 roku do 20.02.2023 roku.

Tabela 2. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (data ostatniego pierwotnego przeszukania: 20.02.2023).

| Zapytanie | Słowa kluczowe/deskryptory | Wynik | | |
|--|--|--|--|----------------------------|
| | | PubMed ¹ [all fields] | Embase ² [all fields] | Cochrane ³ # |
| Problem zdrowotny (populacja) | | | | |
| #1 | <i>Graft versus host disease OR Graft versus host diseases OR GvHD^{1,3} graft AND versus AND host AND disease OR (graft AND versus AND host AND diseases) OR gvhd²</i> | 39 716 | 77 570 | 2 989 |
| #2 | <i>allogeneic disease OR graft host reactivity OR graft vs host disease OR graft vs host reaction^{1,3} allogeneic AND disease OR (graft AND host AND reactivity) OR (graft AND vs AND host AND disease) OR (graft AND vs AND host AND reaction)²</i> | 60 330 | 81 006 | 4 652 |
| #3 | <i>GVH disease OR runt disease OR runting disease OR runting syndrome OR Homologous Wasting Disease^{1,3} gvh AND disease OR (runt AND disease) OR (runting AND disease) OR (runting AND syndrome) OR (homologous AND wasting AND disease)²</i> | 38 264 | 2 577 | 33 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 74 133 | 114 709 | 4 898 |
| Interwencja wnioskowana - ruksolitynib | | | | |
| #5 | <i>Ruxolitinib OR Jakavi OR jakafi^{1,2,3}</i> | 2 534 | 9 130 | 704 |
| #6 | <i>nc 424 OR inc424 OR incb 018424 OR incb 18424^{1,3} nc AND 424 OR inc424 OR (incb AND 018424) OR (incb AND 18424)²</i> | 2 936 | 1 855 | 124 |
| #7 | <i>incb 424 OR incb018424 OR incb18424 OR incb424 OR NCA24^{1,3} incb AND 424 OR incb018424 OR incb18424 OR incb424 OR nca24²</i> | 2 548 | 217 | 44 |
| #8 | #5 OR #6 OR #7 | 2 949 | 10 635 | 805 |
| Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne | | | | |
| #9 | #4 AND #8 | 330 | 1 678 | 104 |
| #10 | #9* | 16 | 6 | 2 |
| #11 | #10^ | 16 | 6 | - |
| Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie | | | | |
| #12 | #4 AND #8 | 330 | 1 678 | 104 |
| #13 | #12** | 19 | 207 | 21 |
| #14 | #13^ | 17 | 204 | - |

*Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review od 2022 roku; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND [01-01-2022]/sd NOT [21-02-2023]/sd; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols [dodane do bazy od 1.01.2022 roku], Word variations have been searched;

**Zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study, Case Reports od 2022 roku; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND [01-01-2022]/sd NOT [21-02-2023]/sd; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials [dodane do bazy od 1.01.2022 roku], Word variations have been searched;

^język: English, Polish.

#Word variations have been searched, all text

Włączone przeglądy systematyczne:

- [1] Fan S, Huo WX, Yang Y i wsp. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Front Immunol.* 2022 Aug 4;13:954268.
- [2] Kovalenko I, Saleem T, Laek B i wsp. Ruxolitinib in chronic steroid-refractory graft-versus-host-disease. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1.

Badania pierwotne do włączenia:

Abstrakty do włączonego badania REACH 2:

- [3] Zeiser R, Polverelli N, Ram R i wsp. Ruxolitinib (RUX) Vs Best Available Therapy (BAT) in Patients (Pts) with Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-Vs-Host Disease (cGVHD): primary Findings from the Phase 3, Randomized REACH3 Study. *Transplantation and cellular therapy*, 2021, 27(3), S78-S79.
- [4] Locatelli F, Zeiser R, Teshima T i wsp. Biomarker analysis in patients with steroid-refractory/ dependent chronic graft-vs-host disease treated with ruxolitinib or best available therapy in the randomized phase 3 REACH3 study. *Bone marrow transplantation*, 2022, 57, 41-42.
- [5] Mohty M, Zeiser R, Galvin J i wsp. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a comparison of response by organ class from the randomized, phase 3 REACH2 study. *Bone marrow transplantation*, 2022, 57, 39-40.

Pozostałe badania - jednoramienne

- [6] White J, Elemary M, Linn SM i wsp. A Multicenter, Retrospective Study Evaluating Clinical Outcomes of Ruxolitinib Therapy In Heavily Pretreated Chronic GVHD Patients With Steroid Failure. *Transplant Cell Ther.* 2023 Feb;29(2):120.e1-120.e9.

Porównanie ruksolitynibu z BAT (przy czym bd nt dawkowania ruksolitynibu, i 2 z 4 interwencji z BAT nie są naszymi komparatorami).

- [7] Suo Y, Liu J, Sun Y i wsp. Ruxolitinib for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A single centre retrospective study. *Blood* 2021 138:SUPPL 1 (4878-)

Wszystkie powyższe zidentyfikowane referencje (wraz z listą badań wykluczonych i diagramem PRISMA) zostały opisane w odrębnym dokumencie, zatytułowanym: „Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – uzupełnienie danych klinicznych”.

2) Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach APD wskazano, iż mezynchmalne komórki macierzyste, ewerolimus, cyklosporyna i takrolimus nie stanowią opcjonalnej terapii dla wnioskowanej technologii. Należy jednak zauważyć, że terapie te są w Polsce finansowane ze środków publicznych i mogłyby być stosowane u pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku. Ponadto, w ramach pozostałych analiz (AKL, AE i AWB) terapie te zostały uwzględnione, co wpływa na niezachowanie zgodności komparatorów w analizach. Dodatkowo, w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora dla ruksolitynibu azatiopryny.

W związku z brakiem przeprowadzenia porównań wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami (azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus) należy uznać za niespełnione § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia oraz w całości § 5 i § 6 Rozporządzenia.

Należy podkreślić, iż warto przeprowadzić porównanie wnioskowanej technologii z możliwie szerokim spektrum komparatorów.

Odpowiedź:

W trakcie wyboru komparatorów dla ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu uwzględniono informacje zawarte w poniższych źródłach:

- lista leków refundowanych w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu;
- wytyczne praktyki klinicznej;
- opinie ankietowanych ekspertów, w których określono stopień wykorzystania w praktyce w Polsce poszczególnych opcji terapeutycznych.

Należy zaznaczyć, że fakt refundacji danej substancji/procedury we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów po przeszczepie czy z GvHD nie jest równoznaczny z zastosowaniem jej w praktyce na analogicznym etapie leczenia co ruksolitynib.

Mezenchymalne komórki macierzyste

Opcja ta została wykluczona z grona komparatorów (w populacji z ostrą i przewlekłą GvHD) [REDACTED]

[REDACTED] Należy zaznaczyć, że w badaniu REACH2 komórki macierzyste były stosowane u około 10% pacjentów w ramach komparatora zbiorczego obejmującego BAT, stąd w Analizie klinicznej zostały przedstawione wyniki w tej subpopulacji; niemniej jednak nie oznacza to, że opcja ta stanowi komparator dla ruksolitynibu w warunkach polskich. Opcja ta nie została również uwzględniona jako komparator w analizach ekonomicznych.

Ewerolimus

Ewerolimus został uwzględniony jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizach klinicznej i ekonomicznych, został zmodyfikowany opis odnośnie wykorzystania ewerolimusu jako komparatora w Analizie problemu decyzyjnego.

Cyklosporyna/takrolimus

Cyklosporynę/takrolimus [REDACTED]

[REDACTED] – wynika to z faktu, że zgodnie z danymi literaturowymi, cyklosporyna jest zazwyczaj stosowana na wcześniejszych etapach leczenia tj. w ramach profilaktyki, w celu zapobiegania GvHD; ponadto zgodnie z ChPL Jakavi®, **ruksolitynib można dodać do nieprzerwanego leczenia kortykosteroidami i (lub) inhibitorami kalcyneuryny – a do inhibitorów kalcyneuryny należy m.in. takrolimus. Opcje te zostały zatem wykluczone z**

grona komparatorów dla ruksolitynibu. Opcja ta nie została również uwzględniona jako komparator w analizach ekonomicznych.

Azatiopryna

Lek ten jest wymieniany jako opcja leczenia w niektórych wytycznych praktyki klinicznej, ale należy zaznaczyć, że w Raporcie Polskiej Grupy Roboczej z 2007 roku podano informację, że w badaniu randomizowanym wykazano, że u chorych z grupy umiarkowanego cGvHD, azatiopryna w połączeniu z prednizonem, znamienne zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych i śmiertelność. Obserwuje się też zwiększoną zapadalność na nowotwory u pacjentów po transplantacji, leczonych azatiopryną. Również w wytycznych BSBMTCT/ BCSH z 2012 zaznaczono, że azatiopryna nie jest rekomendowana w leczeniu cGvHD ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów jamy ustnej, podobnie jak w najnowszych wytycznych European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT) Handbook 2019, w których podkreślono także zwiększoną śmiertelność podczas jej stosowania. **Można zatem oczekiwać, że z uwagi na ryzyko toksyczności lek ten będzie sporadycznie stosowany w ramach leczenia GvHD.** Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla azatiopryny, jest ona zalecana po przeszczepie litych narządów, podczas gdy wnioskowanie wskazanie dotyczy GvHD po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych. [REDACTED]

Źródło: Analiza Problemu Decyzyjnego dla ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. ChPL Jakavi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf
European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf
AWA Rytuksymab https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/195/RPT/WT.422.2.2020_MabThera_cGVHD.pdf

3) Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W przeglądzie wnioskodawcy nie uwzględniono:

- a) Le R.Q., et al.: FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Failure of One or Two Lines of Systemic Therapy. *Oncologist*. 2022 Jun 8;27(6):493-500. doi: 10.1093/oncolo/oyac042;
- b) Tremblay G., et al.: Comparative Effectiveness of Remestemcel-L-rknd versus Ruxolitinib in Pediatric Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease using Simulated Treatment Comparisons; *Journal of health economics and outcomes research*; 2021; Volume 8, Issue 1, pp. 10-17; doi: 10.36469/jheor.2021.19008;
- c) Westley T., et al.: Simulated treatment comparison (STC) of human mesenchymal stromal cells (remestemcel-l, rem) and ruxolitinib (RUX) for steroid-refractory acute graft-versus-host disease (SR AGVHD) pediatric patients; *Blood* 2019; Volume 134, Issue 0, pp;
- d) Socie G. et al.: Reach-2 trial design: a phase 3, randomized, open-label, multicenter study to evaluate ruxolitinib compared to best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell

transplantation; Biology of blood and marrow transplantation 2018; Volume 24, Issue 3, pp. S203 doi: 10.1038/s41409-022-01815-2;

e) Novitzky-Basso I., et al.: Propensity Score Matching Analysis Comparing Ruxolitinib Vs Historical Controls in 2 nd Line or Beyond Treatment for Chronic Gvhd after Therapy Failure. Blood 2021; 138 Supplement 1; 1805; doi: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-151683>;

f) von Bubnoff N., et al.: Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628). BMC Cancer 2018 Nov 19;18(1):1132; doi: 10.1186/s12885-018-5045-7

g) Zeiser R., et al.: Ruxolitinib Demonstrates A Greater Corticosteroid-Sparing Effect Than Best Available Therapy In Patients With Corticosteroid-Refractory/Dependent Chronic Graft-Vshost Disease. Hemasphere 2022; Volume 6, Issue 0, pp. 2436-2437; doi: 10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8;

h) Zeiser R., et al: REACH-3 trial design: a Phase 3, Randomized Study to Assess Ruxolitinib over BAT in Patients with Corticosteroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease Post Allo-HSCT. Bone marrow transplantation 2019; Volume 53, Issue 0, pp. 444-446; doi: 10.1038/s41409-018-0354-7;

i) Zhang M.-Y., et al.: Efficacy and safety of ruxolitinib for steroidrefractory graft-versus-host disease: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. PLoS ONE 2022; Volume 17, Issue 7, pp. e0271979; doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0271979>.

Odpowiedź:

Spośród referencji wskazaniach przez Agencję:

- Tremblay G., et al.: Comparative Effectiveness of Remestemcel-L-rknd versus Ruxolitinib in Pediatric Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease using Simulated Treatment Comparisons; Journal of health economics and outcomes research; 2021; Volume 8, Issue 1, pp. 10-17; doi: 10.36469/jheor.2021.19008; - **badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej [w pierwotnej wersji AKL zostało wykluczone, nr ref. [122] – porównanie ruksolitynybu z nieodpowiednim komparatorem - przeszczepem komórek macierzystych, hodowanych ex-vivo; przeprowadzono symulowane porównanie obu opcji (*simulated treatment comparison* (STC)); w ramieniu ruksolitynybu dane do oceny bezpieczeństwa pozyskano z badania REACH1, które zostało wykluczone z analizy klinicznej z uwagi na dawkowanie nie w pełni zgodne z ChPL Jakavi; ponadto w badaniu dla remestemcelu, mediana wieku pacjentów wynosiła zaledwie 7 lat, podczas gdy w ramieniu ruksolitynybu – 57 lat; dodatkowo istniały inne znaczne rozbieżności w charakterystyce pacjentów leczonych obiema opcjami (np. stopień nasilenia choroby), co znacznie obniża wiarygodność takiego porównania; z uwagi na powyższe odstąpiono od opisu tego badania;**
- Westley T., et al.: Simulated treatment comparison (STC) of human mesenchymal stromal cells (remestemcel-l, rem) and ruxolitinib (RUX) for steroid-refractory acute graft-versus-host disease (SR AGVHD) pediatric patients; Blood 2019; Volume 134, Issue 0, pp; - **abstrakt do referencji Tremblay i wsp. 2021, niespełniający kryteriów włączenia do analizy klinicznej tj. uwzględniający porównanie ruksolitynybu (stosowanego w dawkowaniu częściowo niezgodnym z zalecanym) z nieodpowiednim komparatorem; z uwagi na powyższe odstąpiono od opisu tej referencji;**

- von Bubnoff N., et al.: Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628). BMC Cancer 2018 Nov 19;18(1):1132; doi: 10.1186/s12885-018-5045-7; - **badanie RIG – badanie przedwcześnie zakończone z uwagi na trudności w rekrutacji pacjentów do ramienia kontrolnego (BAT), brak wyników badania w zidentyfikowanych referencjach – jedynie opis metodyki; w pierwotnej wersji analizy klinicznej referencja ta znajdowała się na liście pozycji wykluczonych [ref. 123 i 124]; z uwagi na powyższe odstąpiono od opisu tej referencji;**

Pozostałe referencje zidentyfikowane przez Analityków Agencji tj.

- Le R.Q., et al.: FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Failure of One or Two Lines of Systemic Therapy. Oncologist. 2022 Jun 8;27(6):493-500. doi: 10.1093/oncolo/oyac042;
 - Novitzky-Basso I., et al.: Propensity Score Matching Analysis Comparing Ruxolitinib Vs Historical Controls in 2 nd Line or Beyond Treatment for Chronic Gvhd after Therapy Failure. Blood 2021; 138 Supplement 1; 1805; doi: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-151683>;
 - Zeiser R., et al.: Ruxolitinib Demonstrates A Greater Corticosteroid-Sparing Effect Than Best Available Therapy In Patients With Corticosteroid-Refractory/Dependent Chronic Graft-Vshost Disease. Hemasphere 2022; Volume 6, Issue 0, pp. 2436-2437; doi: 10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8;
 - Zhang M.-Y., et al.: Efficacy and safety of ruxolitinib for steroidrefractory graft-versus-host disease: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. PLoS ONE 2022; Volume 17, Issue 7, pp. e0271979; doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0271979>.
 - Socie G. et al.: Reach-2 trial design: a phase 3, randomized, open-label, multicenter study to evaluate ruxolitinib compared to best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation; Biology of blood and marrow transplantation 2018; Volume 24, Issue 3, pp. S203 doi: 10.1038/s41409-022-01815-2
 - Zeiser R., et al: REACH-3 trial design: a Phase 3, Randomized Study to Assess Ruxolitinib over BAT in Patients with Corticosteroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease Post Allo-HSCT. Bone marrow transplantation 2019; Volume 53, Issue 0, pp. 444-446; doi: 10.1038/s41409-018-0354-7;
- zostały opisane w odrębnym dokumencie, zatytułowanym: „Jakavi® (ruxolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – uzupełnienie danych klinicznych”.**

4) *Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu procedury przypisania osób badanych do technologii (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. c Rozporządzenia). W opisie badań REACH2 i REACH3 wskazano tylko, że były to badania randomizowane, natomiast nie przedstawiono sposobu randomizacji lub informacji o braku takich danych.*

Odpowiedź:

Szczegóły dotyczące procedury randomizacji w badaniach REACH2 i REACH3 były przedstawione w Analizie klinicznej w rozdziale 14.9, zawierającym ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniach. W odpowiedzi na uwagę Agencji przedstawione dane doprecyzowano oraz dodatkowo zamieszczono w rozdziale 14.4.

5) *Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia). W opisach włączonych badań wskazano, że w grupie kontrolnej stosowano BAT oraz wskazano, jakie technologie były do niego zaliczane. Nie przedstawiono natomiast sposobu dawkowania oraz liczebności pacjentów stosujących poszczególne substancje składających się na BAT.*

Odpowiedź:

Brak informacji na temat dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych wchodzących w skład BAT wynikał z braku takich danych w badaniach uwzględnionych w Analizie klinicznej. Informacja o braku takich danych znajdowała się w pierwotnej wersji Analizy klinicznej w rozdziale 10 (ograniczenia). W uzupełnionej wersji analizy klinicznej dodatkowo zamieszczono tę informację w rozdziale 14.4.

Liczebności pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne wchodzące w skład BAT były podane w tabeli 47 w rozdziale 14.4 oraz tabeli 8 w rozdziale 5.1.1. W uzupełnionej wersji analizy klinicznej dodatkowo zamieszczono dodatkowo tę informację w tabeli 46 w rozdziale 14.4.

6) *Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). W ramach charakterystyki włączonych do AKL badań przedstawiono tylko „najważniejsze oceniane punkty końcowe”.*

Odpowiedź:

W tabeli zawierającej charakterystyki włączonych do AKL badań w kolumnie „najważniejsze oceniane punkty końcowe” podano w pierwotnej wersji AKL wszystkie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach. Definicje punktów końcowych są przedstawione przy opisach metod i wyników poszczególnych badań (np. w rozdziale 5.1 i 5.2). W uzupełnionej wersji analizy klinicznej zmodyfikowano opis ww. kolumny w tabeli 46 w rozdziale 14.4 oraz dodatkowo uzupełniono dane o brakujących punktach końcowych.

7) „Analiza ekonomiczna (AE) nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) oraz przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia). Na podstawie przedstawionych opisów prowadzenia wyszukiwania na potrzeby ww. przeglądów, nie można jednoznacznie stwierdzić, iż były to przeglądy systematyczne, m.in. nie zawarto informacji czy były one przeprowadzane przez co najmniej 2 niezależnie pracujące osoby, jakie było postępowanie w przypadku wystąpienia konfliktów, itp. Ponadto, wskazano, iż wyszukiwanie na potrzeby przeglądu użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono w bazach i serwisach internetowych, m.in. w Cochrane Library, MEDLINE (przez PubMed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), natomiast opis kwerend i liczbę rekordów uzyskanych dla poszczególnych zapytań przedstawiono wyłącznie dla wyszukiwania przeprowadzonego w bazie MEDLINE (przez PubMed) (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Opisy przeglądów systematycznych zostały uzupełnione o dodatkowe informacje wynikające z uwagi Agencji. Przeglądy zostały zaktualizowane z datą ostatniego przeszukania na dzień 18 lutego 2023 roku. W przypadku przeglądu źródeł danych na temat wag użyteczności zraportowano liczbę rekordów odnalezionych w bazie EMBASE. W poprzedniej wersji analiz wyniki przeglądu EMBASE zostały pominięte w tabelach przedstawiających skrócone kwerendy ze względu na niską liczbę rekordów (7 rekordów dla zapytania #5; zdecydowana większość dotyczyła streszczeń konferencyjnych z badań włączonych lub wykluczonych na podstawie pełnych tekstów odnalezionych przy przeszukaniu bazy danych MEDLINE). Pozostałe bazy danych (Cochrane i CRD), ze względu na swoją specyfikę, posłużyły jedynie do przeszukania uzupełniającego w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego oceny użyteczności. Do niniejszego pisma dołączono analizy uzupełnione o ww. aspekty.

8) „AE nie zawiera przedstawienia oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit a Rozporządzenia). W analizach uwzględniono jedynie koszty ruksolitynibu dla prezentacji 5 mg oraz 10 mg, natomiast ze względu na zaproponowane CZN koszt za 1 mg dla prezentacji 15 mg oraz 20 mg będzie różny od kosztu dla prezentacji 10 mg.”

Odpowiedź:

Mając na uwadze:

- specyfikę danych wejściowych modeli ekonomicznych zaadaptowanych do warunków polskich (ocena średniej dawki ruksolitynibu w kolejnych tygodniach okresu obserwacji badań stanowiąca bezpośrednie dane wejściowe modeli);
- zalecane w Charakterystyce produktu leczniczego dawkowanie ruksolitynibu w analizowanym schorzeniu (10 mg dwukrotnie na dobę, 5 mg dwukrotnie na dobę, 5 mg dwukrotnie na dobę lub 5 mg na dobę), zakładające wykorzystanie tylko tabletek 5mg lub 10 mg oraz
- dawkowanie ruksolitynibu uwzględnione w badaniach rejestracyjnych REACH2 i REACH3 (10 mg dwukrotnie na dobę, 5 mg dwukrotnie na dobę, 5 mg dwukrotnie na dobę oraz 5 mg na dobę),

w analizach uwzględniono liniową zależność kosztu 1 mg ruksolitynibu określoną na podstawie cen prezentacji Jakavi 5MG i Jakavi 10MG.

Nie jest pewne czy prezentacje produktu leczniczego Jakavi zawierające 15 mg i 20 mg ruksolitynibu w tabletkach będą stosowane wśród pacjentów z GvHD. Ceny prezentacji Jakavi 20MG i Jakavi 15MG są takie same jak prezentacji Jakavi 10MG, która została uwzględniona w obliczeniach kosztu 1 mg ruksolitynibu.

Na podstawie ww. aspektów, w analizach pominięto redukcję kosztu 1 mg ruksolitynibu określonego na podstawie cen prezentacji Jakavi 20MG i Jakavi 15MG względem wartości określonych na podstawie cen prezentacji Jakavi 5MG i Jakavi 10MG. Odzwierciedla to podejście konserwatywne do rozważanego problemu decyzyjnego (nieznacznie zawyżające koszt analizowanego leku w przypadku stosowania tabletek 15 mg i/lub 20 mg) ponieważ w praktyce stosowanie prezentacji Jakavi 20MG i Jakavi 15MG w leczeniu GvHD będzie związane z niższymi kosztami sumarycznego zużycia mg ruksolitynibu niż skalkulowano w analizach ekonomicznych.

Co więcej, ze względu na taką samą cenę prezentacji Jakavi 20MG, Jakavi 15MG i Jakavi 10MG, prezentowane w analizie ekonomicznej progowe ceny prezentacji Jakavi 10MG są takie same jak progowe ceny prezentacji Jakavi 20MG i Jakavi 15MG.

Dodatkowo informacje odnoszące się do ww. aspektów znajdują się w rozdziale 2.1. Analizy ekonomicznej dołączonej do niniejszego pisma.

9) „Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5 ust. 10 pkt Rozporządzenia). Nie przedstawiono oszacowań z perspektywy wspólnej. Ponadto, załączone modele ekonomiczne zawierają błędy w formułach (zakładka „PL_data”), przez co nie pozwalają na poprawne wygenerowanie wyników AE z perspektywy wspólnej: koszty metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, ewerolimusu oraz sirolimusu w perspektywie wspólnej przedstawiają koszty tych substancji z perspektywy NFZ pomniejszone o koszty ponoszone przez pacjenta. Tym samym należy uznać, że nie zostały spełnione wymagania § 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia.”

Odpowiedź:

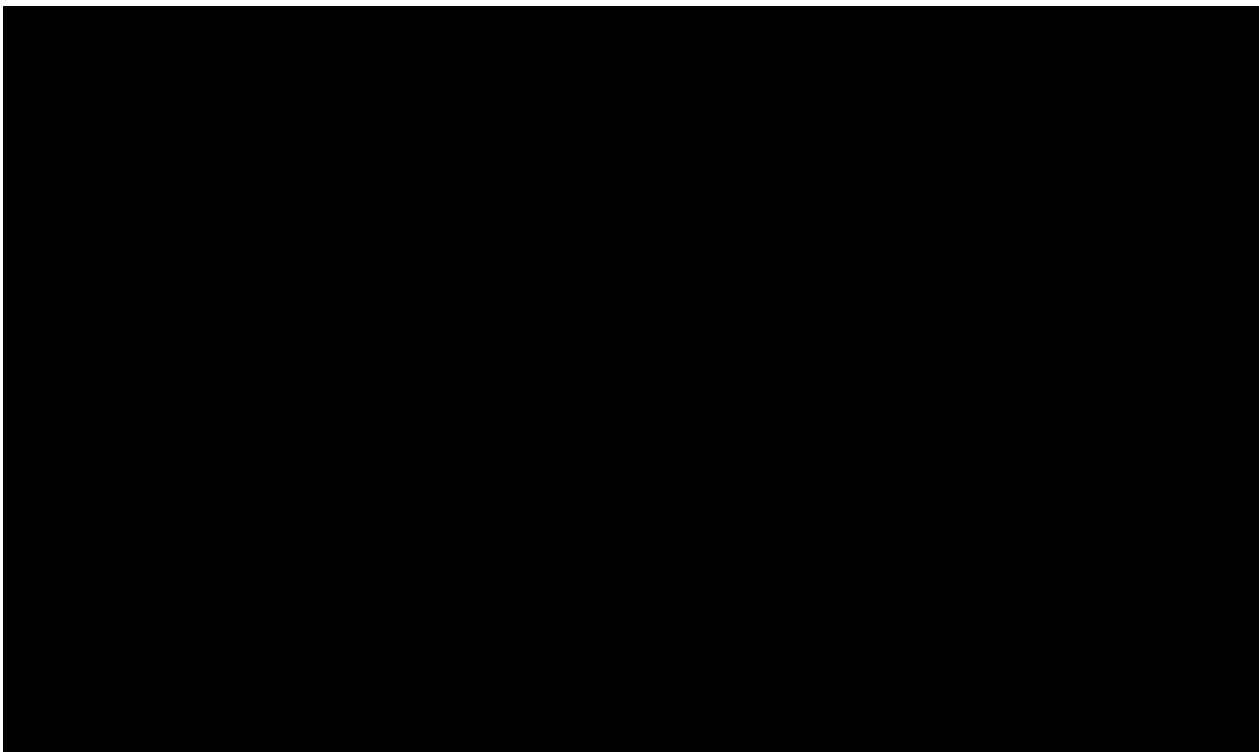
Dostarczone wraz z niniejszym pismem analizy: ekonomiczna, wpływu na budżet oraz racjonalizacyjna zostały zaktualizowane w zakresie danych kosztowych i wysokości progu opłacalności (szczegóły dotyczące zakresu odpowiedzi podano przy ostatniej uwadze Agencji). Poprawiono również pomyłkę odnośnie pojedynczej formuły określającej koszt niektórych substancji czynnych z perspektywy wspólnej. Na uwagę zasługuje, że wskazana przez Agencję pomyłka miała bardzo niewielki wpływ na wyniki wyłącznie jednego scenariusza analizy wrażliwości.

Mając na uwadze:

- identyfikację tylko niewielu kategorii kosztu z perspektywy pacjenta (koszt dopłaty pacjenta do leków refundowanych nabywanych w aptece na receptę);

- nieistotny wpływ zidentyfikowanych kategorii kosztu z perspektywy pacjenta na wyniki analizy ekonomicznej (tj. na koszt całkowity wnioskowanej technologii, koszt całkowity komparatora; różnicę w kosztach całkowitych i ICUR) oraz na wyniki analizy wpływu na budżet (tj. sumaryczne wydatki z budżetów na realizację porównywanych scenariuszy i różnicę w tych wydatkach), w analizach uznano tożsamość wyników z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów). Ze względu na tożsamość wyników z obydwu perspektyw ekonomicznych, zaprezentowane w raportach wyniki odzwierciedlają wyniki obydwu wariantów zgodnych z § 5 ust. 10 pkt Rozporządzenia.

Wpływ uwzględnienia zidentyfikowanych kosztów z perspektywy pacjenta na wyniki analiz zaprezentowano poniżej.



Przedstawione powyżej wyniki świadczą o nieistotnym wpływie uwzględnienia zidentyfikowanych kosztów z perspektywy pacjenta na wyniki analiz. Niemniej jednak, uwzględnienie tych kategorii kosztu było korzystne dla wnioskowanej technologii. Co oznacza, że uznanie tożsamości obydwu perspektyw ekonomicznych odzwierciedla konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

10) *„Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (AWB) nie zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). W oszacowaniach pominięto populację z PV oraz populację z MF.”*

Odpowiedź:

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie pacjentów z GvHD, gdyż stanowili oni przedmiot rozważanego problemu decyzyjnego. Liczebność populacji chorych na mielofibrozy i chorych na czerwienicę prawdziwą nie była szacowana w ramach analizy przedłożonej wraz z niniejszym pismem, gdyż populacje te stanowiły przedmiot innych wniosków o refundację produktu leczniczego Jakavi.

Poniżej zestawiono populacje chorych na mielofibrozy i chorych na czerwienicę prawdziwą.

Wg danych NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>, Uchwała Rady NFZ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-192022iv,6608.html>) liczba pacjentów stosujących ruksolitynib w leczeniu mielofibrozy w Polsce (program B.81.) wynosiła 708 w 2021 roku oraz 609 w I połowie 2022 roku.

Wg opinii ekspertów zawartej w AWA dla leku Inrebic (https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/162/AWA/AWAInrebic%20BIP.pdf) ww. liczby stanowią około 90% wszystkich pacjentów mogących stosować ruksolitynib w Polsce (przy założeniu wykorzystania tego leku wyłącznie jednorazowo u pacjenta, tj. w I linii leczenia).

Przy uwzględnieniu ww. danych należy stwierdzić, że liczebność populacji pacjentów mogących stosować ruksolitynib w leczeniu mielofibrozy wynosi od 677 (dane z I połowy 2022 roku) do 787 (dane z 2021 roku).

Zgodnie z wynikami obliczeń wnioskodawcy, liczebność populacji chorych na czerwienicę prawdziwą wynosi w Polsce 303 chorych kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią. Szczegółowe informacje dotyczące liczebności populacji chorych na czerwienicę prawdziwą znajdują się w materiałach stanowiących załączniki do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi we wskazaniu czerwienica prawdziwa (materiały w trakcie procedowania przez Agencję).

11) *„Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AWB wymieniono jedynie aktualne wydatki na refundację ruksolitynibu w Polsce oraz prognozy aktualnych wydatków w ramach scenariusza istniejącego. Nie wskazano oszacowań dotyczących aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.”*

Odpowiedź:

Nie są dostępne informacje na temat wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na leczenie pacjentów wyłącznie w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi (por. rozdział 3.1. analizy wpływu na budżet).

Dostępne dane (np. liczba wykonanych świadczeń medycznych sprawozdawanych przez świadczeniodawcę jako produkty rozliczeniowe o kodach 5.52.01.0001461, 5.52.01.0001460, 5.52.01.0001006 lub sumaryczny koszt ECP w 2018 roku tj. dane przedstawione w analizie wpływu na budżet) dotyczą szerszej populacji chorych (np. łącznie wśród pacjentów z odrzuceniem przeszczepu, wśród pacjentów po przeszczepie narządów litych) lub stanowią starsze źródło informacji, które może nie być aktualne (np. dane z 2018 roku).

Niemniej jednak na potrzeby analiz, w rozdziale 3.1. przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące niektórych składowych wydatków z budżetu płatnika publicznego na opiekę nad pacjentami z GvHD w Polsce (wartości skalkulowane na podstawie dostępnych danych).

12) *„AWB nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W przedstawionych oszacowaniach w scenariuszu nowym przyjęto 0 koszt aktualnie stosowanego leczenia GvHD, mimo wskazania, iż zakładane przejście rynku przez ruksolitynibu wyniesie 65%.”*

Odpowiedź:

Jak wskazano w rozdziale 2.4. analizy wpływu na budżet zaprezentowano wyniki tej analizy w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii będą zmieniać leczenie GvHD. Uwzględniono pacjentów, którzy w ramach scenariusza istniejącego stosują BAT a w ramach nowego scenariusza – ruksolitynib. Pacjenci, których leczenie nie będzie modyfikowane w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, tj. pacjenci leczeni w ten sam sposób w obrębie scenariusza istniejącego oraz nowego scenariusza, zostali pominięci. Ci pacjenci nie mają wpływu na wysokość inkrementalnej zmiany wydatków z budżetu płatnika publicznego na porównywane scenariusze (generują takie same wydatki z budżetu w ramach scenariusza istniejącego jak wydatki z budżetu w ramach nowego scenariusza). Tym samym pominięcie tych pacjentów nie ma wpływu na wnioski z analizy.

13) *„Przeprowadzone oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia). W ramach AWB wskazano, że „liczba pacjentów z analizowanej populacji leczonych w proponowanym programie lekowym będzie stabilizować się między pierwszym*

(ostra GvHD) a trzecim (przewlekła GvHD) rokiem refundacji". Zasadnym wydaje się w takiej sytuacji modelowanie wyników AWB w perspektywie 3 lat."

Odpowiedź:

Zacytowany przez analityków AOTMiT tekst dotyczący momentu stabilizacji liczby pacjentów leczonych w programie lekowym opisuje wyniki osobnej analizy populacji pacjentów z ostrą GvHD oraz przewlekłą GvHD. Wyniki tej analizy mogą sugerować, że stabilizacja liczebności populacji chorych w programie może nastąpić później w przypadku przewlekłej GvHD niż ostrej GvHD. Niemniej jednak, wniosek o objęcie refundacją wnioskowanej technologii dotyczy obydwu postaci GvHD łącznie. Oznacza to, że przy oczekiwanej podobnej liczebności obydwu populacji chorych włączanych do programu co roku, stabilizacja liczebności populacji chorych w programie może wystąpić od 2 roku refundacji.

Mając powyższe na uwadze oraz fakt, iż pozytywna decyzja refundacyjna Ministra Zdrowia będzie obowiązywać przez okres 2 lat, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 2 lat. Jest to zgodne z Wytycznymi HTA stwierdzającymi, że horyzont ten powinien wynosić co najmniej 2 lata.

14) *„AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Nie przedstawiono założeń dotyczących udziałów poszczególnych technologii w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym oraz zakładanego przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię."*

Odpowiedź:

W rozdziale 2.4. analizy wpływu na budżet zaprezentowano informacje dotyczące udziałów poszczególnych technologii BAT w scenariuszu istniejącym.

W nowym scenariuszu założono stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT u części pacjentów. Odsetek pacjentów stosujących ruksolitynib określono na podstawie [REDACTED] (por. rozdział 2.5.2.2. analizy wpływu na budżet).

Założono, że wnioskowana technologia będzie przejmowała poszczególne technologie wchodzące w skład BAT zgodnie z ich aktualnym udziałem w rynku. Aktualny udział poszczególnych technologii wchodzących w skład BAT określono na podstawie: danych z badań REACH2 i REACH3 (analiza podstawowa) oraz [REDACTED]

Na uwagę zasługują fakt, że obydwa ww. źródła danych pozwalały uzyskać bardzo podobne wyniki analizy wpływu na budżet (por. wyniki analizy podstawowej i wyniki scenariusza „SA 09” analizy wrażliwości; [REDACTED]

Opis analizy uzupełniono o ww. aspekty.

15) *Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia). W AKL w bibliografii wskazano pozycję [10],*

której opis referencji nie pozwala jednoznacznie wskazać o jaką publikację chodzi, poza tym sugeruje, że są to dane niepublikowane. Dla pozycji [59] w AKL wskazano wyłącznie nazwisko pierwszego autora.

Odpowiedź:

Referencja 10 w Analizie klinicznej zawiera nieopublikowane dane tj. model dołączony do analiz ekonomicznych dla wniosku dla produktu leczniczego Jakavi®.

Pozycja [59] dotyczy abstraktu do badania REACH2 (*Socié G, Niederwieser D, Von Bubnoff N i wsp. Reach-2 trial design: A phase 3, randomized, open-label, multicenter study to evaluate ruxolitinib compared to best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2018 24:3 Supplement 1 (S203-*), pierwotnie wykluczony z Analizy klinicznej, jednakże włączony na wniosek Agencji do uzupełnienia danych klinicznych (por. dokument: „Jakavi® (ruxolityninib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – uzupełnienie danych klinicznych” oraz uwaga nr 3 do analiz). W opisie ww. referencji podano nazwiska pierwszych trzech Autorów.

16) *„Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia). W AE powołano się na niepublikowane dane, bez wskazania dokładnych danych ich dotyczących:*

a) str. 15: "zużycie pozostałych opcji terapeutycznych BAT określono na podstawie zużycia obserwowanego w badaniach REACH 2 i REACH 3 (dane niepublikowane dostarczone wraz z modelami Wnioskodawcy)";

b) str. 56: "niepublikowane dane z badania REACH 2 dostarczone wraz z modelem oryginalnym; niepublikowane dane z badania REACH 3 dostarczone wraz z modelem oryginalnym".

Zwracam się także z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach (w danych z badań REACH 2 i REACH 3 wykorzystanych w ramach AE), w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji, skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych."

Odpowiedź:

W ramach analizy ekonomicznej zaadaptowano do warunków polskich modele firmy Novartis przygotowane na potrzeby ubiegania się o refundację w większości krajów na świecie. Przygotowaniem takich modeli centralnych zajmowali się analitycy nie związani z polskim oddziałem firmy Novartis oraz wykonawcą adaptacji modelu (Centrum HTA).

Wnioskodawca oraz wykonawca analiz nie mają dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań REACH 2 i REACH 3, które wykorzystano przy kalkulacji bezpośrednich danych wejściowych modelu analizy ekonomicznej.

Powyższe dotyczy również danych cytowanych przez Agencję dotyczących dawkowania poszczególnych technologii BAT. Analitycy mający dostęp do indywidualnych danych pacjentów z badań REACH2 i REACH3 skalkulowali średnie dawki w poszczególnych tygodniach okresu obserwacji tych badań w przeliczeniu na 1 użytkownika (dane te zostały uwzględnione w analizach). Niemniej jednak, uwzględnione dawkowanie i częstotliwość zabiegów w obrębie BAT były zgodne z opublikowanymi informacjami w tym zakresie (określone średnie zużycie analizowanych technologii mieściło się w zakresie określonym na podstawie danych z badań zacytowanych w Analizie ekonomicznej, tj. referencji: [76]-[82], [87]-[89]). Na podstawie wspomnianych źródeł danych zaobserwowano także, że dawkowanie niektórych leków (np. rytuksymabu, infliksymabu) w leczeniu GvHD może być bardzo różne. Co więcej informacje przedstawione w arkuszach „BAT Dosing” modeli odnoszą się do pacjentów w trakcie terapii (tj. w przeliczeniu na jednego pacjenta kontynuującego leczenie). W celu skalkulowania średniej dawki danego leku BAT uwzględnionej w modelu należy również uwzględnić odsetek pacjentów stosujących dany lek BAT w kolejnych tygodniach analizy (tj. informacje z arkusza „DoT”) – szczegóły obliczeń znajdują się w arkuszu „BAT Dosing” każdego modelu, od kolumny oznaczonej jako „BAT Cost per Cycle Adjusted for DoT by Individual Treatment”.

Dawkę składowych BAT skalkulowano na podstawie danych z badań REACH2 i REACH3 w ten sam sposób jak dawkę wnioskowanej technologii (średnia dobowo dawka w danym tygodniu wśród pacjentów kontynuujących leczenie w danym okresie).

Dodatkowa uwaga: *„Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację danych dotyczących wysokości progu opłacalności i danych kosztowych.”*

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet oraz analiza racjonalizacyjna, przedłożone z niniejszym pismem, zostały zaktualizowane w zakresie:

- wysokości progu opłacalności – uwzględniono próg na poziomie obowiązującym od 28.10.2022 (175 926 PLN za dodatkowy QALY);
- liczby sprzedanych opakowań leków refundowanych wykorzystywanych do oceny średniego, ważonego rynkiem sprzedaży kosztu jednostkowego tych leków – uwzględniono dane z I połowy 2022 roku (dodano referencję nr [134]);
- średniego kosztu ibrutynibu (uwzględniono dostępne dane NFZ z I połowy 2022 roku na podstawie nowych referencji [134], [135]);
- średniego kosztu etanerceptu, infliksymabu, imatynibu i rytuksymabu (uwzględniono średni koszt z listopada 2022 roku – uaktualniono referencję [86] analiz);
- wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w poszczególnych miesiącach 2022 roku (uwzględniono najnowsze dane do końca grudnia 2022 roku; zmodyfikowano referencję [75] analiz);

- cen leków refundowanych nabywanych w aptece na receptę – uwzględniono dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku wprowadzającego listę leków refundowanych obowiązującą od 1 marca 2023 roku (zmodyfikowano referencję [37] analiz).

Dodatkowo sprawdzono aktualność pozostałych źródeł informacji wykorzystanych w opracowaniu – nie zidentyfikowano nowszych źródeł danych zmieniających dane kosztowe analiz w innym zakresie niż wskazano powyżej (data ostatniego sprawdzenia: 20.02.2023).

Ponadto:

Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o przesłanie Agencji plików publikacji wymienionych w bibliografii Analiz wnioskodawcy.

Odpowiedź:

Bibliografia do analiz została dołączona wraz z odpowiedziami na pismo w sprawie minimalnych wymogów.