



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Jakavi (ruksolitynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko
gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.75.2022

Data ukończenia: 30 marca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AAT	alfa-1 antytrypsyna
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aGvHD	ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
AKL	analiza kliniczna
allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych
ALT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATG	globulina anty-tymocytarna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAT	najlepsza dostępna terapia
BKV	poliomawirus
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
cGvHD	przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMV	cytomegalowirus
CTCAE	kryteria standaryzowanej klasyfikacji działań niepożądanych leków stosowanych w terapii onkologicznej (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
DGL	Departament Polityki Lekowej
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	wirus Epsteina-Barr
ECP	fotofereza pozautrojowa
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. 5-level Euro-Quality of Life Questionnaire version) życia EuroQoL-5D wersja 5L
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

FFS	przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (ang. failure-free survival)
GGT	glutamylotransferaza
GKS	glikokortykosteroidy
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
GvHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HRQoL	ocena zależnej od zdrowia jakości życia
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ITT	wyniki w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
mLSS	Modified Lee Symptom Scale
MMF	mykofenolan mofetylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	skala Newcastle-Ottawa Scale
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PGIC	globalne wrażenie zmiany w ocenie pacjenta (ang. Patient Global Impression of Change)
PGIS	globalne wrażenie zmiany nasilenia choroby przez pacjenta (ang. Patient Global Impression of Severity)
PKB	produkt krajowy brutto
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QoL	ocena jakości życia
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RUX	ruksolitynib
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	13
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	23
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	50
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50

4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	75
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
11.	Kluczowe informacje i wnioski	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Źródła.....	89
14.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.12.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1746.2022.24.PRU
PLR.4500.1747.2022.21.PRU
PLR.4500.1748.2022.21.PRU
PLR.4500.1749.2022.21.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk GTIN: 05909991198282
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”
-





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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758: 
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk GTIN: 05909991198282: 
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789: 
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833: 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.12.2022 r., znak PLR.4500.1746.2022.24.PRU, PLR.4500.1747.2022.21.PRU, PLR.4500.1748.2022.21.PRU, PLR.4500.1749.2022.21.PRU (data wpływu do AOTMiT 30.12.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758;
- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282;
- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789;
- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.02.2023 r., znak OT.4231.75.2022.KDe.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.03.2023 r., pismem z dnia 6.03.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, [REDACTED] Kraków, maj-czerwiec 2022 (uzupełnienie luty 2023)
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, [REDACTED], Kraków, marzec-maj 2022 (uzupełnienie luty 2023);
- Analiza ekonomiczna dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, [REDACTED] Kraków, lipiec 2022 (uzupełnienie luty 2023);
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, [REDACTED] Kraków, lipiec 2022 (uzupełnienie luty 2023);
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, [REDACTED] Kraków, lipiec 2022 (uzupełnienie luty 2023);
- Jakavi GvHD Uzupełnienie danych klinicznych 21.02.2023 (Kraków, luty 2023);
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Jakavi (ruksolitynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.75.2022.KDe.4: Uzupełnienie danych klinicznych (Kraków, luty 2023).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, kod GTIN: 05909991053758 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, kod GTIN: 05909991198282 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, kod GTIN: 05909991053789 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, kod GTIN: 05909991053833
Kod ATC	Kod ATC: L01EJ01, Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	ruksolitynib
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ruksolitynib 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.</p> <p>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.</p> <p>Szlaki sygnałowe JAK-STAT odgrywają rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów komórek układu immunologicznego ważnych dla patogenezy GvHD.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie wszystkie kryteria ogólne (1.1.) oraz wszystkie kryteria szczegółowe (z punktu 1.2. a bo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 12 lat i powyżej; brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; brak nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku; nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie ostrej (stopnia II do IV) choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wg kryteriów np. Glucksberga lub MAGIC; pacjent po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami definiowaną jako jedno z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> progresja choroby w zakresie jakiegokolwiek narządu w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania ≥ 2 mg/kg mc. metyloprednizolonu lub jego odpowiednik, ka, brak odpowiedzi na kortykosteroidy w ciągu 7 dni, niecałkowita odpowiedź na leki immunosupresyjne w tym kortykosteroidy po 28 dniach stosowania <p>1.3 Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłej (umiarkowanej lub ciężkiej) choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wg. Kryteriów np. NIH (National Institutes of Health); pacjent po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami definiowaną jako jedno z poniższych:

	<p>a) progresja objawów w trakcie przyjmowania metyloprednizolonu w dawce ≥ 1 mg/kg mc. Lub odpowiednika przez 2 tygodnie,</p> <p>b) stabilizacja objawów w trakcie przyjmowania metyloprednizolonu w dawce $\geq 0,5$ mg/kg mc. Lub odpowiednika przez miesiąc.</p> <p>c) nawrót objawów przy próbie odstawienia metyloprednizolonu lub odpowiednika.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby; 2) brak jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie po maksymalnie: <ol style="list-style-type: none"> a. 8 tygodniach w przypadku aGvHD, b. 24 tygodniach w przypadku cGvHD; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego; 5) pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. 6) ciąża lub karmienie piersią; 7) rezygnacja pacjenta.
Dawkowanie	<p>Dawkowanie ruksolitynibu</p> <p>Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wynosi 10 mg doustnie podawana 2 razy na dobę.</p> <p>Modyfikacja dawkowania ruksolitynibu</p> <p>Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) ocena wydolności wątroby (AST, ALT, bilirubina całkowita); 3) stężenie kreatyniny w surowicy; 4) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym).
Monitorowanie leczenia	<p>2.1. Monitorowanie leczenia ruksolitynibem ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi – nie rzadziej niż co 14 dni; 2) ocena wydolności wątroby (AST, ALT, bilirubina całkowita) – nie rzadziej niż co 14 dni; 3) ocena stopnia nasilenia objawów aGvHD według kryteriów np. Glucksberga lub MAGIC – nie rzadziej niż co 14 dni. <p>2.2. Monitorowanie leczenia ruksolitynibem przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi – badanie wykonywane co 2-4 tygodnie; 2) ocena wydolności wątroby (AST, ALT, bilirubina całkowita) – nie rzadziej niż co 4 tygodnie; 3) ocena stopnia nasilenia objawów cGvHD według kryteriów np. NIH (National Institutes of Health) nie rzadziej niż co 28 dni; 4) badania w kierunku zakażeń wirusowych (np. CMV, EBV, BKV, Parwovirus B19 i innych) – w zależności od sytuacji klinicznej.

Źródło: ChPL Jakavi, Zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2012 r. (EMA).</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017 r. (EMA).</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Włóknienie szpiku (ang. Myelofibrosis, MF)</u> <p>Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Czerwienica prawdziwa (ang. Polycythaemia vera, PV)</u> <p>Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft versus Host Disease, GvHD)</u> <p>Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi,</p>

	u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Jakavi, strona EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu (leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi).

Natomiast był przedmiotem oceny przez Agencję w innych wskazaniach:

- w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” w 2014 r. oraz 2016 r; „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)” w 2022 r.
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach: czerwienica prawdziwa (ICD10: D45); ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0); przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1; mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych; włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej; przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1); przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) leczenie pomostowe przed allo – HST.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758: [redacted] • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk GTIN: 05909991198282: [redacted] • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789: [redacted] • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1152.0, Ruksolitynib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

	<ul style="list-style-type: none">• [Redacted]• [Redacted]• [Redacted]
--	--

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Jakavi (ruksolitynib) o populację pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), zgodnie z ocenianym programem lekowym „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”.

Wnioskowane wskazanie odpowiada zarejestrowanemu, przy czym jest doprecyzowane kryteriami selekcji do programu lekowego.

Produkt leczniczy Jakavi ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: T86.0 – choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”

Definicja

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-Versus-Host-Disease, GvHD) to powikłanie występujące po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Wiąże się z nadmierną aktywnością limfocytów T skierowaną przeciwko antygenom zgodności tkankowej biorcy. GvHD to jedna z najczęstszych przyczyn zgonu biorców po przeszczepie allogenicznym.

Źródła: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.15>, Szczeklik 2021, Gooptu 2021

Klasyfikacja

GvHD dzieli się na typ ostry (ang. acute GvHD, aGvHD) i przewlekły (ang. chronic GvHD, cGvHD), w zależności od obrazu klinicznego.

Typ ostry pojawia się zazwyczaj w ciągu 100 dni od przeszczepu komórek i indukowany jest przez limfocyty T. W początkowej fazie dochodzi do powstania reakcji zapalnej w wyniku odpowiedzi nieswoistej, następnie aktywowane są limfocyty T i dochodzi do niekontrolowanego i nadmiernego uwolnienia cytokin. Prowadzi to do zajęcia trzech narządów: skóry, przewodu pokarmowego i wątroby. aGvHD objawia się więc w postaci rumienia, nudności, wymiotów, cholestatycznego zapalenia wątroby. Rozpoznanie aGvHD polega na potwierdzeniu objawów klinicznych przez badanie histopatologiczne narządu. Wyróżnia się dwa podtypy ostrej GvHD:

- ostra GvHD klasyczna, objawiająca się do 100 dni od przeszczepu allogenicznego,
- przetrwała, nawracająca lub późna, objawiająca się po 100 dniach od przeszczepu allogenicznego.

Przewlekła postać na ogół daje objawy później i wykazuje podobieństwo do chorób autoimmunologicznych. Może pojawić się de novo lub po przebyciu ostrej GvHD. Jej mechanizm, tak jak w przypadku aGvHD, opiera się na nasilonym procesie zapalnym w wyniku uszkodzenia tkanek. W następstwie dochodzi do uszkodzenia grasicy i zaburzeń w regulacji wydzielania limfocytów T i B. Proces ten skutkuje aktywacją fibroblastów przez TGF- β oraz PDGF- α i włóknieniem. Typ przewlekłej GvHD przypomina w obrazie klinicznym choroby układu tkanki łącznej. Objawy mogą dotyczyć każdego narządu. Do zajmowanych najczęściej zalicza się skórę, jamę ustną, oczy, przewód pokarmowy, wątrobę, płuca, mięśnie i stawy. W zależności od zaawansowania, które opisuje skala IV-stopniowa, chorobę dzieli się na:

- chorobę łagodną, w której dochodzi do zajęcia jednego lub dwóch narządów (z wyjątkiem płuc) i maksymalne zaawansowanie choroby to I stopień
- chorobę umiarkowaną, której nie można zaliczyć do choroby łagodnej ani ciężkiej,
- chorobę ciężką, w której zaawansowanie w którymś z narządów jest w stopniu III, lub w przypadku płuc w stopniu II.

Tabela 4. Stopniowa skala obrazująca stadium zaawansowania GvHD

Stopień zaawansowania	Narząd		
	Skóra (aktywny rumień)	Wątroba	Przewód pokarmowy
0	Brak wysypki rumieniowej	Poziom bilirubiny: <2mg/dL	Brak/sporadyczne nudności, wymioty, jadłowstręt U dorosłych <3 epizody, u dzieci <4 epizody (ilość stolców/dzień)
I	Wysypka plamisto-grudkowa obejmująca <25% p. ciała	Poziom bilirubiny : 2 - 3 mg/dL	Uporczywe: nudności, wymioty, jadłowstręt U dorosłych <4 epizody, u dzieci 4-6 epizodów (ilość stolców/dzień)
II	Wysypka plamisto-grudkowa obejmująca 25-50% p. ciała	Poziom bilirubiny: 3,1 - 6 mg/dL	U dorosłych i dzieci 7-10 epizodów (ilość stolców/dzień)
III	Wysypka plamisto-grudkowa obejmująca >50% p. ciała	Poziom bilirubiny: 6,1 - 15 mg/dL	U dorosłych i dzieci > 7 epizodów (ilość stolców/dzień)
IV	Rumień obejmujący > 50% p. ciała i obecność pęcherzy ze złuszczeniem >5% p. ciała	Poziom bilirubiny: >15 mg/dL	Silny ból jamy brzusznej, możliwa niedrożność lub krwisty stolec

Wyróżnia się dwa podtypy przewlekłej GvHD:

- przewlekła GvHD klasyczna, charakteryzująca się brakiem objawów ostrej GvHD,
- mieszana, charakteryzująca się występowaniem objawów ostrej GvHD.

Epidemiologia

Pomimo dużych postępów w opiece po przeszczepieniu allogenicznym, często dochodzi do GvHD. U około 35%-50% biorców po przeszczepie rozwija się ostra postać GvHD. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w stopniu ciężkim tej postaci pojawia się u 14% pacjentów. Objawy przewlekłej GvHD pojawiają się u około 50% pacjentów z przebytą wcześniej ostrą GvHD. Postać przewlekła występuje u 50-60% biorców w czasie od 3 miesięcy do 2 lat po przeszczepieniu.

Ryzyko wystąpienia GvHD jest wyższe w przypadku, gdy dawca nie ma pełni zgodnych HLA (antygen zgodności tkankowej ang. Human Leukocyte Antigen) lub nie wykazuje pokrewieństwa, biorca lub dawca są w starszym wieku, występuje różnica płci pomiędzy dawcą a biorcą, status serologiczny CMV (cytomegalowirus) jest dodatni u biorcy lub dawcy.

U pacjentów pediatrycznych wskaźniki występowania przewlekłej GvHD są zwykle niższe niż u dorosłych. Jednak ze względu na rozszerzenie wykorzystywania komórek macierzystych krwi obwodowej w leczeniu zjawisko to pojawia się coraz częściej. Jednym z najczęstszych czynników rozwoju przewlekłej GvHD u dzieci jest wcześniejsze przebycie postaci ostrej GvHD. Postać ostra GvHD to jedna z głównych przyczyn zgonów u dzieci po przeszczepieniu komórek macierzystych. GvHD u dzieci najczęściej pojawia się przy przeszczepianiu komórek macierzystych krwi obwodowej dawcy niespokrewnionego (65%), najrzadziej (6%) w przypadku przeszczepów

krwi pępowinowej rodzeństwa. Tak jak w przypadku pacjentów dorosłych znaczenie ma poziom pokrewieństwa dawcy, wiek i różnica płci pomiędzy dawcą i biorcą.

Nie odnaleziono informacji dla populacji polskiej.

Źródło: Szczeklik 2021, Jacobsohn 2007, Baird 2010, Carpenter 2010

Rokowanie

Pacjenci przechodzący łagodnie GvHD nie wymagają leczenia. Są oni jednak podatni na infekcje i ich powikłania, dlatego niezbędna jest opieka i monitorowanie stanu zdrowia. Leczenie łagodnej postaci ogranicza się do leczenia miejscowego. Przewlekła GvHD może doprowadzić do licznych powikłań i dysfunkcji narządów.

U pacjentów z zaawansowanymi objawami konieczne jest wdrożenie agresywnego leczenia immunosupresyjnego. Przez stosowaną immunosupresję ryzyko rozwoju infekcji jest duże. Nawracające infekcje po przeszczepie allogenicznym to częste powikłanie i przyczyna zgonów u biorców.

W przypadku dzieci, które po przeszczepie narażone są na powikłania takie jak martwica kości, przewlekła niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy, zaćma czy uszkodzenie płuc, leczenie przeciwko cGvHD znacznie zwiększa ryzyko tych powikłań. Konsekwencje terapii sterydowej, na której opiera się GvHD utrzymują się nawet po zakończonym leczeniu. Pojawienie się GvHD po przeszczepieniu komórek macierzystych u dzieci ma więc duży wpływ na czas przeżycia.

Postać ostra GvHD u dzieci jest główną przyczyną śmierci po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych. Rokowanie aGvHD u dzieci związane jest ze stopniem ciężkości choroby oraz z odpowiedzią na leczenie steroidami. W trakcie przebycia i leczenia aGvHD istnieje duże ryzyko infekcji i rozwinięcia się posocznicy. Wpływają na to między innymi uszkodzenia skóry i nabłonka jelit.

Na przeżycie pacjentów wpływają skutki GvHD takie jak wysoki poziom bilirubiny czy krwawienie z przewodu pokarmowego. Pacjenci, u których stwierdzono I lub II stopień GvHD mają znacznie lepsze rokowania, niż ci z zaawansowanym stopniem choroby obejmującym więcej niż dwa narządy. Przewlekły i obejmujący wiele narządów GvHD ma gorsze rokowanie. Ze zmniejszoną śmiertelnością wiąże się późny czas wystąpienia choroby po przeszczepieniu. Wystąpienie trombocytopenii wpływa z kolei na niekorzystane rokowanie. Również czynniki, takie jak rozległe zajęcie skóry i zmiany o charakterze liszajowatym zmniejszają szanse na przeżycie.

Przeżycie chorych związane jest ze stopniem nasilenia choroby. Przeżycie 6 letnie u pacjentów z objawami I stopnia wynosi 70%, II stopnia 50%, a III i IV stopnia 20%. Z kolei 10 letnie przeżycie osiąga 80% pacjentów z łagodną postacią GvHD. W przypadku ciężkiego przebiegu jest to jedynie 5%.

Źródło: Szczeklik 2021, Castilla-Llorente 2015, Wingard 1989, Raport AOTMiT OT.434.33.2016, Baird 2010, Carpenter 2010

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz	prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha Ordynator Kliniki Hematologii i Transplantologii Centrum Medycyny Nieinwazyjnej, Gdańsk	prof. dr hab. n. med. Jacek Wachowiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Klinika Onkologii, hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedra Pediatrii UM, Poznań
Pacjenci powyżej 12 roku życia z rozpoznaniem choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, <u>postać ostra GvHD (stopnia II do IV)</u>			
Obecna liczba chorych w Polsce	„30-40”	„Okolo 160”	„30-40”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„30”	„Okolo 160”	„100-120”

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz	prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha Ordynator Kliniki Hematologii i Transplantologii Centrum Medycyny Nieinwazyjnej, Gdańsk	prof. dr hab. n. med. Jacek Wachowiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Klinika Onkologii, hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedra Pediatrii UM, Poznań
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 30 II rok - (z definicji)”	„I rok około 30-35% w sumie około 50 chorych II rok około 30-35%”	„I rok 100 40% II rok 150 60%”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Dane są szacunkami własnymi w odniesieniu do populacji pediatrycznej (do 18 rż)”	„Szacunki własne na podstawie raportowanych ilości transplantacji do Poltransplantu oraz częstości występowania Sterydropopornej aGVHD”	„Na podstawie danych EBMT i piśmiennictwa z uwzględnieniem danych dotyczących liczby allo-SCT w Biuletynie Poltransplantu”
Pacjenci powyżej 12 roku życia z rozpoznaniem choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, <u>postać przewlekła GvHD (umiarkowana lub ciężka)</u>			
Obecna liczba chorych w Polsce	„20-30”	„Okolo 600”	„180-200”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„20”	„Okolo 120”	„120-130”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 20 II rok 15”	„I rok około 120 osób (20-25% chorych, dołączą również chorzy leczeni aktualnie w ramach RDTL oraz MAP) II rok około 30-35% (wyższy odsetek z uwagi na kontynuację z poprzedniego roku)”	„I rok 50% II rok 70%”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Dane są szacunkami własnymi w odniesieniu do populacji pediatrycznej (do 18 rż)”	„Szacunki własne na podstawie raportowanych ilości transplantacji do Poltransplantu oraz częstości występowania sterydropopornej cGVHD”	„Na podstawie danych EBMT i piśmiennictwa z uwzględnieniem danych dotyczących liczby allo-SCT w Biuletynie Poltransplantu”

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: T86.0 w latach 2014-2022 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów w wieku ≥ 12 lat								
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.*
ICD-10: T86.0	127	177	176	236	325	338	355	369	291
* dane jedynie dla części okresu sprawozdawczego									

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

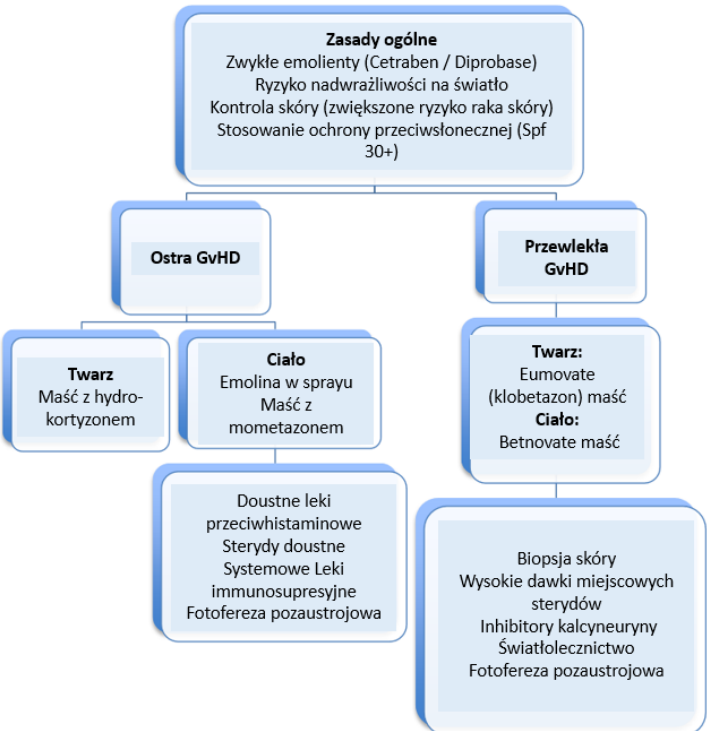
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): <https://www.ebmt.org/>;
- European Hematology Association (EHA): <https://ehaweb.org/>;
- National Health Service (NHS): <https://www.nhs.uk/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- American Society of Hematology (ASH): <https://ashpublications.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 13.03.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 28.08.2012 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 5 dokumentów: PTOK 2020, NHS 2020, EBMT 2020, EBMT 2022, NCCN 2023. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: aGVHD, cGVHD, GVHD, clinical guidelines, recommendations. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych</u></p> <p><u>Leczenie ostrej GvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie glikokortykosteroidów (zazwyczaj metylprednizolonu w początkowej dawce 2 mg/kg masy ciała/dobę); • w przypadku serydooporności leczenie jest indywidualizowane. <p><u>Leczenie przewlekłej GvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • oprócz leczenia immunosupresyjnego, obejmującego zazwyczaj stosowanie prednizonu w początkowej dawce 1 mg/kg masy ciała w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, konieczna jest opieka wielospecjalistyczna; • w postaciach opornych stosuje się między innymi mykofenolan mofetylu, sirolimus, fotoferezy pozaustrojowe, imatyn b, rytuksymab, ruksolitynib. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji.</i></p>
<p>NHS 2020 (Szkocja)</p>	<p><u>Wytyczne dotycząc leczenia objawów skórnych GvHD</u></p> <p><u>Ostra GvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Silne miejscowe kortykosteroidy mogą kontrolować łagodną, ostrą skórą postać GvHD, ale ciężkie przypadki wymagają dużych dawek kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Inne opcje leczenia obejmują leki immunosupresyjne, anti-TNF i fotoferezę pozaustrojową. Głównym podejściem do leczenia ostrej GvHD jest przede wszystkim profilaktyka. <p><u>Leczenie skórnej GvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępne dane dotyczące wyboru leczenia skórnej GvHD są ograniczone z różnych powodów: szerokiego spektrum fenotypowego choroby skóry, brak zatwierdzonych miar wyn ków, źle zaprojektowanych/przeprowadzonych RCT, utrudniających ocenę odpowiedzi na leczenie. <p>W terapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • emolienty; • sterydy (miejscowo na skórę, w cięższych przypadkach – doustne); • maści z mometazonem; • leki przeciwhistaminowe, immunosupresyjne; • fotoferezę pozaustrojową; • inhibitory kalcyneuryny; • fototerapię.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ogólne sposoby leczenia zmian skórnych w przebiegu GvHD przedstawiano na poniższym schemacie.</p>  <p>Zasady ogólne Zwykłe emolienty (Cetraben / Diprobaze) Ryzyko nadwrażliwości na światło Kontrola skóry (zwiększone ryzyko raka skóry) Stosowanie ochrony przeciwsłonecznej (Spf 30+)</p> <p>Ostra GvHD</p> <p>Twarz Maść z hydrokortyzonem</p> <p>Ciało Emolina w sprayu Maść z mometazonem</p> <p>Doustne leki przeciwhistaminowe Sterydy doustne Systemowe Leki immunosupresyjne Fotofereza pozaustrojowa</p> <p>Przewlekła GvHD</p> <p>Twarz: Eumovate (klobetazon) maść Ciało: Betnovate maść</p> <p>Biopsja skóry Wysokie dawki miejscowych sterydów Inhibitory kalcyneuryny Światłolecznictwo Fotofereza pozaustrojowa</p> <p>Ryc. 1. Schemat postępowania w skórnej postaci GvHD [AKL wnioskodawcy]</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji.</i></p>
<p>EBMT 2022 (Europa)</p>	<p><u>Wytuczne dotyczą postępowania w przypadku GvHD po przeszczepie komórek krwi pępowinowej.</u></p> <p>Ostra GvHD (aGvHD)</p> <p>Terapia wstępna aGVHD po przeszczepie komórek krwi pępowinowej przy pomocy prednizonu (lub odpowiednika dożylnego) nie różni się postępowaniem od innych źródeł przeszczepu i należy rozpocząć leczenie niezwłocznie w momencie rozpoznania klinicznego. Nie należy opóźniać leczenia w oczekiwaniu na potwierdzenie patologiczne. Dawka lecznicza wynosi od 0,5 do 2 mg/kg, w zależności od zajęcia narządu i ciężkości. Pacjenci z biegunką i ujemnym wynikiem badania infekcyjnego wymagają ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Ponadto obecność <i>Clostridium difficile</i> i/lub infekcji wirusowej nie wyklucza współistniejącej aGVHD. Wyższą odpowiedź na leczenie odnotowano u dzieci i dorosłych biorców przeszczepu komórek krwi pępowinowej, chociaż około 20% pacjentów nie zareaguje na wcześniejsze leczenie. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów można rozpocząć, jeśli uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź i już po 5 do 7 dniach od rozpoczęcia leczenia. Czas trwania odstawienia sterydowego zależy od ciężkości i reakcji GVHD. U dorosłych i dzieci w wieku 12 lat jedyną zatwierdzoną przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) drugą linią terapii jest ruksolitynib. Może być konieczne dostosowanie dawki ze względu na interakcje z innymi lekami lub zahamowanie czynności szpiku kostnego.</p> <p>Przewlekła GvHD (cGVHD)</p> <p>Postępowanie z cGVHD po przeszczepie komórek krwi pępowinowej nie różni się od postępowania po przeszczepie z innych źródeł komórek macierzystych, przy pomocy 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę prednizonu (lub odpowiednika dożylnego) jako początkowej terapii umiarkowanej do ciężkiej cGVHD. Miejscowe sterydy mogą być stosowane w łagodnej skórnej cGVHD lub jako terapia pomocnicza w przypadku umiarkowanej/ciężkiej cGVHD. W kontekście pierwotnej terapii cGVHD terapia oszczędzająca sterydy albo nie jest stosowana, albo częściowej rozpoczyna się od inhibitora kalcyneuryny lub syrolimusu. Obecnie ibrutynib jest jedynym zarejestrowanym lekiem dla pacjentów z cGVHD po niepowodzeniu jednej lub więcej wcześniejszych terapii. Odpowiedź na leczenie cGVHD jest wyższa po przeszczepie komórek krwi pępowinowej w porównaniu z przeszczepem allogenicznym od niespokrewnionego dorosłego dawcy.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji.</i></p>
<p>EBMT 2020 (Europa)</p>	<p><u>Profilaktyka i postępowanie w przypadku choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepieniu komórek macierzystych z powodu nowotworów hematologicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ostrej GvHD <ul style="list-style-type: none"> ○ decyzja o rozpoczęciu leczenia aGVHD jest oparta o występujące objawy, rekomendowana jest biopsja przed rozpoczęciem leczenia, jednakże decyzja o rozpoczęciu leczenia nie powinna być odkładana do momentu uzyskania wyników biopsji (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie ogólnoustrojowe rozpoczynane jest w przypadku aGvHD stopnia 2 lub wyższego (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1); ○ leczeniem pierwszego rzutu ostrej GvHD jest metyloprednizolon w dawce początkowej 2 mg/kg dziennie; prednizon w dawce 2,0–2,5 mg/kg na dobę jest uważany za równoważny metyloprednizolonowi w dawce 2 mg/kg na dobę (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1); ○ ostra GVHD stopnia 2. z izolowanymi objawami skórnymi lub górnego odcinka przewodu pokarmowego może być leczona niższymi dawkami steroidów, takimi jak 1 mg/kg masy ciała/dobę metyloprednizolonu lub prednizonu (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1); ○ nie zaleca się zmniejszania dawki prednizonu w ciągu pierwszych 7 dni po przeszczepie, ale można odstawić steroidy pozajelitowe, a steroidy doustne można stosować do czasu ustąpienia wszystkich objawów ostrej GvHD. Zmniejszanie dawki jest procesem powolnym, zależnym od odpowiedzi: w przypadku całkowitej odpowiedzi dawkę steroidu należy stopniowo zmniejszać do 10% dawki początkowej przez okres około 4 tygodni. W przypadku GvHD opornego na steroidy, długotrwałe stosowanie steroidów może spowodować poważne komplikacje; dlatego zaleca się terapię drugiego rzutu (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1); ○ sterydy miejscowe są wystarczające w przypadku ostrej GvHD z zajęciem skóry stopnia 1; w przypadku bardziej zaawansowanej choroby oprócz leczenia systemowego można zastosować steroidy (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C); ○ niewchłaniane steroidy doustne, takie jak budezonid (9 mg dziennie) lub doustny beklometazon (1,3–2,0 mg cztery razy dziennie), można podawać oprócz kortykosteroidów ogólnoustrojowych w leczeniu ostrej GvHD przewodu pokarmowego (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1); ○ w przypadku wystąpienia oporności lub kortykosterydozależności zaleca się leczenie drugiego rzutu ostrej GvHD (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C); ○ nie ma standardowego leczenia drugiego rzutu ostrej GvHD. Obecną praktyką jest przepisywanie jednego z następujących leków: alemtuzumab, α1-antytrypsyna, bazyliksymab, terapie komórkowe (np. komórki mezenchymalne i limfocyty T regulatorowe) daklizumab, fotofereza pozaustrojowa, przeszczep flory kałowej, inhibitory JAK (np. ruksolitynib, który jest zatwierdzony przez FDA), mykofenolan mofetylu, metotreksat, pentostatyna, królicza globulina anty-tymocytarna, sirolimus lub wedolizumab; w przypadku leczenia drugiego rzutu ostrej GvHD ośrodki powinny postępować zgodnie z ich wytycznymi instytucjonalnymi, a pacjenci powinni być leczeni w badaniach klinicznych, jeśli to możliwe (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2A). <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Leczenie przewlekłej GvHD</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ decyzja o rozpoczęciu leczenia cGvHD jest oparta o występujące objawy, stopień ciężkości (umiarkowany lub ciężki zgodnie z klasyfikacją NIH) oraz w oparciu o dynamikę progresji w kontekście innych występujących zmiennych, takich jak ryzyko choroby, chimerizm, minimalna choroba resztkowa (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C); ○ w pierwszej linii leczenia pacjentów z nowo-zdiagnozowanym cGvHD stosuje się sterydy (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2A); ○ włączenie innych leków immunosupresyjnych do podstawowego schematu leczenia stanowi wartościową opcję w leczeniu ciężkiej postaci cGvHD (stopień zgodności: 95%, poziom rekomendacji: 2C); ○ lekiem z wyboru spośród kortykosteroidów jest prednizon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C); ○ jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy (np. w następstwie leczenia ostrej GvHD), dawka leków może być zwiększona (o ile jest niższa od 1 mg/kg). Poza tym stosowane są zazwyczaj alternatywne strategie, takie jak dodanie inhibitorów kalcyneuryny lub rozpoczęcie pozaustrojowej fotoferezy (stopień zgodności: 95%, poziom rekomendacji: 2C); ○ jeśli pacjent w czasie wystąpienia cGvHD przyjmuje kortykosteroidy i cyklosporynę, nie ma standardowego leczenia: kontynuacja leczenia kortykosteroidami i cyklosporyną, z optymalnymi środkami wspomagającymi stanowi wartościową opcję terapeutyczną, ale często wprowadza się także zmianę leczenia immunosupresyjnego; tacy pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych o ile to możliwe (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C); ○ jako początkowy schemat leczenia zarostowego zapalenia oskrzelików stosuje się flutykazon i montelukast w skojarzeniu z systemowymi steroidami; przedłużone stosowanie azytromycyny po wyleczeniu zarostowego zapalenia oskrzelików nie jest rekomendowane ze względu podwyższone ryzyko nawrotu (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2A); ○ czas niezbędny do wstępnej oceny skuteczności leczenia cGvHD zastosowanego w pierwszej linii wynosi przynajmniej 1 miesiąc (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C); ○ nie ma standardowej drugiej linii leczenia cGvHD: ośrodki powinny stosować się do zaleceń ich własnych instytucji i włączać pacjentów do badań klinicznych, kiedy tylko jest to możliwe. Najbardziej popularnymi metodami stosowanymi w drugiej linii leczenia cGvHD (łącznie z kortykosteroidami są: inhibitory kalcyneuryny, pozaustrojowa fotofereza, ibrutynib (zatwierdzony przez FDA), inhibitory JAK, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, inhibitory mTOR (ssaczy cel rapamycyny), pentostatyna, inhibitory proteasomów, inhibitory kinazy tyrozynowej) TKI (stopień zgodności: 95%, poziom rekomendacji: 2B). <p><u>Poziom dowódów:</u> 2A – rekomendacja oparta o dowody naukowe niższej jakości (np. mniejsze badania randomizowane) o 100% poziomie zgodności; 2B – rekomendacja oparta o dowody naukowe niższej jakości o poziomie zgodności 80%-100% po drugiej turze komentarzy; 2C – rekomendacja nie do końca wspierana przez dowody naukowe.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2023 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące transplantacji komórek krwiotwórczych (HCT)</u></p> <p><u>Ostra GvHD stopnia II-IV</u> Należy kontynuować lub rozważyć ponowne rozpoczęcie podawania wcześniej stosowanego leku immunosupresyjnego (lub zwiększyć dawkę do osiągnięcia terapeutycznego poziomu we krwi, jeśli GvHD rozwinęła się podczas zmniejszania terapii immunosupresyjnej).</p> <p>W I linii leczenia zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym lub • kortykosteroidy ogólnoustrojowe ± steroidy miejscowe, lub • sirolimus w przypadku ostrej GVHD o standardowym ryzyku. <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie zaleca się: zmniejszanie dawki steroidów w miarę możliwości klinicznych (kategoria 2A).</p> <p><u>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie (choroba oporna na leczenie steroidami) zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym lub • dodanie środka ogólnoustrojowego do kortykosteroidów ze zmniejszoną dawką steroidów, jeśli klinicznie wykonalne (kategoria 2A). <p><u>Przewlekła GVHD</u> W I linii leczenia zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym lub • należy kontynuować lub rozważyć ponowne rozpoczęcie terapii wcześniej stosowanym lekiem immunosupresyjnym i/lub • podawanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych 0,5-1 mg/kg/dzień metyloprednizolon (lub równoważnik dawki prednizonu) ± sterydy miejscowe według wskazań klinicznych i/lub • steroidy wziewne ± azytromycyna w przypadku zajęcia płuc (np. FAM (flutikazon, azytromycyna i montelukast)) (kategoria 2A) <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie zaleca się: zmniejszanie dawki steroidów w miarę możliwości klinicznych (kategoria 2A).</p> <p><u>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie (choroba oporna na leczenie steroidami) zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym lub • dodanie środka ogólnoustrojowego do kortykosteroidów ze zmniejszoną dawką steroidów, jeśli klinicznie wykonalne (kategoria 2A). <p><u>W wytycznych wskazano sugerowane terapie, możliwe do zastosowania w GvHD, odpornej na leczenie sterydami:</u> Wskazano, iż wymienione terapie ogólnoustrojowe są stosowane w skojarzeniu z kortykosteroidami. Nie ma wystarczających dowodów na wskazanie terapii preferowanych w stosunku do innych. Wybór terapii ogólnoustrojowej powinien opierać się na preferencjach i doświadczeniu lekarza, profilu toksyczności leku, efekcie wcześniejszego leczenia, interakcjach lekowych, wygodzie/dostępności i tolerancji pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aGvHD (poniższe terapie są często stosowane w połączeniu z wcześniej stosowanym lekiem immunosupresyjnym): <ul style="list-style-type: none"> ○ ruksolitynib (kategoria 1); ○ alemtuzumab; ○ alfa-1 antytrypsyna (AAT); ○ globulina antytymocytowa (ATG); ○ bazyl ksymb; ○ inh bitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna); ○ etanercept; ○ fotofereza pozaustrojowa (ECP); ○ infliksymb; ○ inh bitory mTOR (np. sirolimus); ○ mykofenolan mofetylu; ○ pentostatyna; ○ tocilizumab. • cGVHD: <ul style="list-style-type: none"> ○ ruksolitynib (kategoria 1); ○ abatacept; ○ alemtuzumab; ○ belumosudil; ○ inh bitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna); ○ etanercept; ○ ECP; ○ hydroksychlorochina; ○ ibrutynib;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ imatynib; ○ interleukina-2 (IL-2); ○ metotreksat w małej dawce; ○ inh bitory mTOR (np. sirolimus); ○ mykofenolan mofetylu; ○ pentostatyna; ○ rytuksymab. <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych</i></p> <p><i>Kategorie dowodów: 1 – rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, stwierdzono jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest odpowiednia; 2A – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, stwierdzono jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest odpowiednia; 2B – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, stwierdzony konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa; 3 – w oparciu o dowolny poziom dowodów, istnieje poważny brak zgody NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, najczęściej wśród terapii leczenia rekomendowane są: w przypadku aGVHD i pierwszego rzutu leczenia rekomenduje się zastosowanie glikokortykosteroidów m.in. metylprednizolonu (ESMO 2020, NHS 2020, EBMT 2020, EBMT 2022, NCCN 2022). Do kolejnych opcji leczenia zaleca się stosowanie leków immunosupresyjnych, anty-TNF, fotoferezę pozaustrojową, alemtuzumab, α1-antytrypsyna, bazyliksymab, terapie komórkowe (np. komórki mezenchymalne i limfocyty T regulatorowe), daklizumab, przeszczep flory kałowej, mykofenolan mofetylu, metotreksat, pentostatyna, królicza globulina anty-tymocytarna, sirolimus lub wedolizumab. (NHS 2020, EBMT 2020, NCCN 2020). Ruksolitynib jest rekomendowany do leczenia ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w powyższych wytycznych, szczególnie przy oporności na leczenie kortykosteroidami w pierwszym rzucie.

W przypadku cGVHD w pierwszym rzucie leczenia rekomenduje się zastosowanie prednizonu lub sterydy (PTOK 2020, EBMT 2021, EBMT 2022). W postaciach opornych na początkowe leczenie stosuje się między innymi mykofenolan mofetylu, sirolimus, fotoferezy pozaustrojowe, imatynib, rytuksymab, ruksolitynib, sirolimus (PTOK 2020, EBMT 2022, EBMT 2020, NCCN 2023). Ruksolitynib jest rekomendowany do leczenia przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w powyższych wytycznych klinicznych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Katedr Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz	prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha Ordynator Kliniki Hematologii i Transplantologii Centrum Medycyny Nieinwazyjnej, Gdańsk	prof. dr hab. n. med. Jacek Wachowiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Klinika Onkologii, hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedra Pediatrii UM, Poznań
Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Leki immunosupresyjne <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 30-40 ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 10-30 • Fotofereza pozaustrojowa <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 30-40 ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 10-30 • Przeciwciała monoklonalne <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 20-30 	<ul style="list-style-type: none"> • ECP (fotofereza pozaustrojowa) <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 20%-30% chorych ze sterydopoorną formą GVHD ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 10-20% • Sirolimus <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 10% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 5% • Metotreksat 	<ul style="list-style-type: none"> • Fotofereza pozaustrojowa (ECP) (u pacjentów z aGVHD lub cGVHD oporną na KS): <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 70-80% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 30% • Globulina anty-tymocytarna (ATG) (aGVHD oporna na KS) <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 15-20% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 5-10% • Etanercept (aGVHD oporna na KS)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 10-20 • Komórki mezenchymalne ○ odsetek aktualnie stosujący: 10-15 ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 10-15 	<ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 20-30% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 10-20% • Cyklosporyna/takrolimus ○ odsetek aktualnie stosujący: 30% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 10% • Mykofenolan mofetylu ○ odsetek aktualnie stosujący: 5% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 2-3% • Przeciwciała monoklonalne (np. tocilizumab, vedolizumab, ruksolitynib) ○ odsetek aktualnie stosujący: 10% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 5% 	<ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek aktualnie stosujący: 5-10% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 0-5% • Vedolizumab (aGvHD oporna na KS) ○ odsetek aktualnie stosujący: 2-3% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 0-2% • MMF (u pacjentów cGvHD oporną na KS) ○ odsetek aktualnie stosujący: 20-25% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 5-10% • Rytuksymab (u pacjentów cGvHD oporną na KS) ○ odsetek aktualnie stosujący: 15-20% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 0-5% • Imatynib (u pacjentów cGvHD oporną na KS) ○ odsetek aktualnie stosujący: 10-15% ○ odsetek stosujący w przypadku refundacji ocenianej technologii: 5-10%
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	Leki immunosupresyjne	Metotreksat	MMF
Najsukuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	Nie wskazano.	ECP (fotofereza pozaustrojowa)	Fotofereza pozaustrojowa (ECP) (u pacjentów z aGvHD lub cGvHD oporną na KS)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - budezonid (finansowany we wskazaniu *off-label* obejmującym postać jelitową choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi);
 - pozakonazol (finansowany 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);
 - mykofenolan mofetylu (finansowany w stanach po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku);
 - kwas mykofenolowy (finansowany we wskazaniu obejmującym stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz *off-label* we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek);
 - ewerolimus (finansowany we wskazaniu obejmującym stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
aGvHD		
<p>najlepsza dostępna terapia (BAT), w ramach którego stosowane są:</p> <p>globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab</p>	<p>„Do opcji stosowanych w leczeniu aGvHD najczęściej wymienianych przez ekspertów, które rozpatrzono jako potencjalne komparatory dla ruksolitynibu, należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • globulina antytymocytarna (71% ekspertów, średnio u 20% pacjentów); • fotofereza pozaustrojowa (100% ekspertów, średnio u 29% pacjentów); • mykofenolan mofetylu (100% ekspertów, średnio u 42% pacjentów); • etanercept (71% ekspertów, średnio u 6% pacjentów); • mezenchymalne komórki macierzyste (29% ekspertów, średnio u 0% pacjentów); • metotreksat (43% ekspertów, średnio u 1% pacjentów); • sirolimus (57% ekspertów, średnio u 4% pacjentów); • infliksymab (43% ekspertów, średnio u 2% pacjentów); • przeszczep flory jelitowej (29% ekspertów, średnio u 5% pacjentów). <p>Pozostałe opcje terapeutyczne zostały wskazane przez pojedynczych ekspertów i u znikomego odsetka pacjentów, zatem zostały wykluczone z grona komparatorów dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z aGvHD. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych, wskazanych przez co najmniej dwóch ekspertów z grona komparatorów wykluczono ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mezenchymalne komórki macierzyste (...); • przeszczep flory jelitowej (...). <p>Zatem jako najodpowiedniejsze komparatory dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z aGvHD uznano następujące terapie refundowane i stosowane w Polsce w ramach BAT: globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab. Należy zaznaczyć, że wymienione opcje w wysokim stopniu pokrywają się z BAT zastosowaną w ramach grupy kontrolnej w badaniu dla ruksolitynibu - REACH2”</p>	<p>Wybór zaakceptowano (szczegółowe uzasadnienie oceny analityków Agencji przedstawiono pod tabelą)</p>
cGvHD		
<p>najlepsza dostępna terapia (BAT), w ramach której stosowane są:</p> <p>fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab</p>	<p>„Do opcji stosowanych w leczeniu cGvHD najczęściej wymienianych przez ekspertów, które rozpatrzono jako potencjalne komparatory dla ruksolitynibu, należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fotofereza pozaustrojowa (100% ekspertów, średnio u 48% pacjentów); • mykofenolan mofetylu (86% ekspertów, średnio u 25% pacjentów); • metotreksat (86% ekspertów, średnio u 9% pacjentów); • rytuksymab (100% ekspertów, średnio u 7% pacjentów); • mezenchymalne komórki macierzyste (29% ekspertów, średnio u 0% pacjentów); • ewerolimus (43% ekspertów, średnio u 0% pacjentów); • sirolimus (71% ekspertów, średnio u 8% pacjentów); • imatynib (86% ekspertów, średnio u 5% pacjentów); • brutynib (57% ekspertów, średnio u 4% pacjentów); • cyklosporyna/takrolimus (29% ekspertów, średnio u 5% pacjentów). <p>Pozostałe opcje terapeutyczne zostały wskazane przez pojedynczych ekspertów, u znikomego odsetka pacjentów, zatem zostały wykluczone z grona komparatorów dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z cGvHD. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych, wskazanych przez co najmniej dwóch ekspertów z grona komparatorów wykluczono ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mezenchymalne komórki macierzyste (...); • cyklosporynę/takrolimus (...). <p>Zatem jako najodpowiedniejsze komparatory dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z cGvHD uznano następujące terapie stosowane i refundowane w Polsce w ramach BAT: fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab. Należy zaznaczyć, że wymienione opcje w wysokim stopniu pokrywają się z BAT zastosowaną w ramach grupy kontrolnej w badaniu dla ruksolitynibu – REACH3”</p>	<p>Wybór zaakceptowano (szczegółowe uzasadnienie oceny analityków Agencji przedstawiono pod tabelą)</p>

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z zaleceniami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA) oraz z opiniami ekspertów, ankietowanych przez Agencję (patrz. rozdz. 3.4.2 niniejszej AWA).

Wnioskodawca uznał za najodpowiedniejsze komparatory dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z aGvHD następujące terapie refundowane i stosowane w Polsce w ramach BAT: globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab, oraz wnioskodawca uznał za najodpowiedniejsze komparatory dla ruksolitynibu, a w populacji pacjentów z cGvHD następujące terapie stosowane i refundowane w Polsce w ramach BAT: fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab.

Wnioskodawca uznał, że mezychemalne komórki macierzyste, 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. Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wskazał, iż „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”. Natomiast w odniesieniu do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu mezychemalnych komórek macierzystych, wnioskodawca powołał się na opinie ankietowanych przez siebie ekspertów, którzy wskazali, że „jest to terapia trudno dostępna i bardzo rzadko stosowana, jedynie w pojedynczych ośrodkach w Polsce”. Natomiast wg jeden z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, wskazał, iż odsetek pacjentów stosujących komórki mezychemalne to 10-15%.

W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono także jako komparatora dla ruksolitynibu azatiopryny. Należy jednak zauważyć, iż wnioskodawca wskazał na jej wysoką toksyczność, dodatkowo eksperci ankietowani przez Agencję nie wskazali azatiopryny jako technologii opcjonalnej.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib, tabletki 5, 10, 15, 20 mg) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci (≥12 lat), chorzy na ostrą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) lub przewlekłą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD), uprzednio niewystraszająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci pediatryczni (<12 lat), pacjenci z brakiem informacji na temat wcześniej stosowanych terapii, pacjenci z innymi schorzeniami niż GvHD, zdrowi ochotnicy 	Brak uwag.
Interwencja	podawanie ruksolitynibu (Jakavi) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL, Brak informacji o dawkowaniu ruksolitynibu, w skojarzeniu z interwencjami stanowiącymi komparatory lub terapie niestosowane w Polsce 	Brak uwag.
Komparatory	<p>Najlepsza dostępna terapia (BAT):</p> <ul style="list-style-type: none"> w aGvHD: globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, etanercept lub infliksymab, ewerolimus; w cGvHD: fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, imatynib, ibrutynib, rytuksymab, ewerolimus 	Brak informacji.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do niepowodzenia leczenia, czas do nawrotu/progresji choroby podstawowej (przyczyny wykonania przeszczepu), zmiana nasilenia objawów choroby w obrębie poszczególnych narządów, przejście aGvHD w cGvHD, redukcja dawki stosowanych jednocześnie leków immunosupresyjnych, konieczność zastosowania dodatkowych terapii ogólnoustrojowych, 	<ul style="list-style-type: none"> oceniające jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji, oceniające jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia (QoL), ocena bezpieczeństwa 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane i nierandomizowane, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ruksolitynibu względem komparatorów, badania jednoramienne, obserwacyjne, uwzględniające ≥ 10 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> badania na modelach zwierzęcych, badania in vitro, opracowania farmakoekonomiczne i kosztowe, opracowania przeglądowe (niebędące raportem HTA, przeglądem systematycznym, metaanalizą, analizą zbiorczą) 	Brak uwag.
Inne kryteria	badania w języku polskim i angielskim	Inne niż w kryteriach włączenia.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz danych medycznych: Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library. Sprawdzono medyczne serwisy internetowe „(w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych)”: European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT) oraz American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT), a także rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu. Przeszukano również „piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy”. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 10.03.2023 r.

W opinii analityków Agencji, po przekazaniu uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wnioskodawca wskazał, iż „stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (99%)”.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 2.02.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikacje: Le 2022, Novitzky-Basso 2021, Socie 2018, Zeiser 2019, Zeiser 2022 oraz Zhang 2022. Wnioskodawca przedstawił opis i wyniki ww. badań w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 badania RCT:
 - REACH2, w którym oceniano efekty stosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT u pacjentów z ostrą, oporną na glikokortykosteroidy GvHD (opisane w publikacjach Zeiser 2020 (publikacja główna), Jagasia 2018, Mohty 2021, Socie 2020, Von Bubnoff 2021, Socie 2019, Von Bubnoff 2020, Szer 2021, Zeiser 2020a);
 - REACH3, w którym oceniono efekty stosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT u pacjentów z przewlekłą, oporną na glikokortykosteroidy GvHD (opisane w publikacjach Zeiser 2021 (publikacja główna), Zeiser 2021a, Zeiser 2020, Jagasia 2018, Q Le 2022, Zeiser 2019, Locatelli 2021, Le 2021, Zeiser 2022);
- badania obserwacyjne, jednoramienne:

Dla cGvHD:

- Bousiou 2020 – jednoośrodkowe, badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu;
- Ferreira 2020, Ferreira 2021 – wieloośrodkowe, badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu;
- Hari 2020 – wieloośrodkowe, badanie retrospektywne, w którym oceniano bezpieczeństwo pacjentów ze sterydooporną cGvHD, leczonych ruksolitynibem;
- Abedin 2019 – jednoośrodkowe badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu;
- White 2020, White 2021 – wieloośrodkowe, badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu u pacjentów ze sterydooporną cGvHD;
- Wang 2021 – jednoośrodkowe badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność i toksyczność ruksolitynibu u pacjentów ze sterydooporną cGvHD;
- White 2023 – badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu u pacjentów ze sterydooporną cGvHD;
- Schroeder 2022 – wieloośrodkowe, prospektywne badanie, przeprowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu do ruksolitynibu dla pacjentów ≥ 12 lat z ostrą lub przewlekłą sterydooporną GvHD;

Dla aGvHD:

- Assouan 2018 – jednoośrodkowe, badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ruksolitynibem pacjentów ze sterydooporną aGvHD.

Dla aGvHD i cGvHD:

- Gomez 2017, Gomez 2020 – badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z aGvHD lub cGvHD;
- Ochando 2020, Fernandez-Caldas Gonzales 2020 – badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu jako drugiej linii leczenia u pacjentów z aGvHD lub cGvHD;
- Ilhan 2020 – badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pacjentów ze sterydooporną aGvHD lub cGvHD;
- Potyaos-Ruiz 2016 – badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu u pacjentów ze sterydooporną aGvHD lub cGvHD.
- Badanie obserwacyjne, wieloramienne dla cGvHD:
 - Linn 2020 – jednoośrodkowe badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej pacjentów z cGvHD po 5 liniach leczenia

Do analizy włączono także przeglądy systematyczne:

- z metaanalizą:
 - Hui 2020 – przegląd systematyczny oceniający ruksolitynib w leczeniu sterydoopornej GvHD;
 - Ali 2020 – przegląd opisujący skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu sterydoopornej GvHD;
 - Fan 2022 – przegląd opisujący skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu sterydoopornej GvHD;
 - Zhang 2022 – przegląd opisujący skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu sterydoopornej GvHD.
- bez metaanalizy:
 - Fatoum 2021 – przegląd opisujący zastosowanie różnych terapii w leczeniu cGvHD oraz oceniający odpowiedź na leczenie na podstawie funkcjonalności narządów;

- Shapiro 2020 – przegląd opisujący możliwości leczenia sterydoopornej GvHD;
- Saleh 2019 – przegląd opisujący skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ruksolitynibem pacjentów z GvHD;
- Kovalenko 2022 – przegląd opisujący skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu cGvHD.

Dodatkowo, w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca przedstawił wyniki badań zidentyfikowanych przez analityków Agencji w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego: badania z grupą kontrolną wskazane przez wnioskodawcę (częściowo spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy: brak informacji o dawkowaniu ruksolitynibu):

- Novitzky-Basso 2021 – badanie prospektywne, kohortowe z historyczną grupą kontrolną porównujące leczenie ruksolitynibem z innym leczeniem stosowanym w GvHD;
- Suo 2021 – jednoośrodkowe badanie retrospektywne, oceniające skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z innym leczeniem stosowanym w sterydoopornej aGvHD.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>REACH2 NCT02913261 (Zeiser 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe (105 ośrodków), międzynarodowe (przeprowadzone w 22 państwach, w tym 12 europejskich: Austria, Bułgaria, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Holandia, Norwegia, Hiszpania, Wielka Brytania) randomizowane, otwarte, badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnego ruksolitynibu z BAT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie dwuramienne: pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy badanej lub kontrolnej • Typ hipotezy: superiority • Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ okres leczenia: 24 tyg., ○ okres obserwacji: 24 mies. po randomizacji. <p>Sprawdzano odpowiedź na leczenie po 28, a następnie 56 dniach od rozpoczęcia badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ○ ruksolitynib podawany 2 x dziennie w dawce 10mg; ○ BAT, w ramach którego stosowano (zgodnie w wyborem badacza): globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, mezynchmalne komórki macierzyste zębów, metotreksat w niskiej dawce, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub syrolimus, etanercept lub infliksymab. • Inne: <ul style="list-style-type: none"> ○ dozwolone było stosowanie przez pacjentów w obu badanych grupach standardowej terapii wspomagającej oraz inhibitorów kalcyneuryny i glikokortykosteroidów; ○ możliwe było przeniesienie pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej przy spełnieniu warunków takich jak: brak lub zmniejszenie odpowiedzi na leczenie po 28 dniach przy dodatkowym leczeniu ogólnym oraz jednoczesny brak objawów świadczących o przewlekłej GvHD. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat; • pacjenci po przebytym allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych; • pacjenci z II-IV stopniem ostrej postaci GvHD odpornej na glikokortykosteroidy wymagającej zastosowania ogólnego leczenia immunosupresyjnego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po nawrocie nowotworu po przeszczepie allogenicznym komórek macierzystych; • pacjenci po więcej niż jednym przebytym w przeszłości leczeniu opornej na glikokortykosteroidy aGvHD; • pacjenci z niekontrolowaną infekcją; • wcześniejsze stosowanie inhibitorów JAK z jakiegokolwiek powodu, po rozpoczęciu kondycjonowania do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 309, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ruksolitynib: 154 pacjentów; • BAT: 155 pacjentów. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie (ORR) po 28 dniach stosowania ruksolitynibu <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • ORR po 56 dniach stosowania ruksolitynibu (w grupie pacjentów, u których odpowiedź na leczenie pojawiła się po 28 dniach); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); • całkowita odpowiedź ogólna na leczenie (najlepsza całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie ≤ 28 dnia stosowania ruksolitynibu, przed rozpoczęciem stosowania dodatkowego leczenia ogólnego) (BOR); • przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS); • ocena zależnej od zdrowia jakości życia (HRQoL); • profil bezpieczeństwa.
<p>REACH3 NCT03112603 (Zeiser 2021)</p>	<p>Wieloośrodkowe (149 ośrodków), międzynarodowe (przeprowadzone w 31 państwach, w tym 17 europejskich: Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Norwegia,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie (ORR) określona jako częściowa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Polska, Portugalia, Rumunia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania), randomizowane, otwarte, badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnego ruksolityn bu z BAT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie dwuramienne: pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy badanej lub kontrolnej • Typ hipotezy: superiority. <p>• Okres obserwacji: 57,3 tyg. (mediana)</p> <p>Pacjenci poddani byli leczeniu przez co najmniej 6 cykli (każdy cykl trwał 28 dni) do czasu aż pojawiły się nieakceptowalne efekty uboczne lub progresję przewlekłej GvHD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ○ ruksolitynib podawany dwa razy dziennie, w dawce 10 mg ○ BAT, w ramach którego stosowano (zgodnie w wyborze badacza): fotofereza pozaustrojowa, metotreksat w niskiej dawce, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub syrolimus, infl ksymb, rytuksymb, pentostatyna, imatynib lub ibrutynib. • Inne: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci mogli korzystać z dodatkowego leczenia glikokortykosteroidami włączeniu ich lub bez łączenia z inh bitorami kalcyneuryny; ○ stosowanie glikokortykosteroidów mogło być zmniejszone u pacjentów, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie, stosowanie inhibitorów kalcyneuryny mogło być ograniczone ty ko przy częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie po zakończonym 7 cyklu badania; ○ wdrożenie nowego leczenia w grupie kontrolnej dopuszczane było przed 24 tygodniem badania ze względu na brak odpowiedzi na leczenie, nieakceptowalne działania niepożądane lub zaostrzenie przewlekłej GvHD; ○ pacjenci w grupie kontrolnej z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu nie mogli przenieść się do grupy badanej ruksolityn bem do czasu wystąpienia u nich progresji choroby, odpowiedzi mieszanej lub nieakceptowalnych działań niepożądanych. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po przebytych allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych; • pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią opornej lub zależnej od glikokortykosteroidów przewlekłej postaci GvHD; • pacjenci po przebytej ostrej postaci GvHD, leczeni wcześniej za pomocą inhibitorów JAK, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie (jeżeli leczenie inhibitorami JAK zostało przerwane co najmniej 8 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki ruksolitynibu). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci leczeni w przeszłości ≥ 2 terapiami ogólnymi przeciwko cGvHD, poza glikokortykosteroidami w połączeniu lub bez inhibitorów kalcyneuryny; • pacjenci z nawrotem nowotworu; • pacjenci po odrzuceniu przeszczepu w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • pacjenci z aktywną, niekontrolowaną infekcją. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 329, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ruksolitynib: 165 pacjentów; • BAT: 164 pacjentów. 	<p>lub całkowita odpowiedź na leczenie wg kryteriów 2014 NIH.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS); • odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanej skali Lee Symptom Scale do 24 tygodnia badania; • całkowita odpowiedź na leczenie w danej grupie pacjentów; • odpowiedź na leczenie dotycząca konkretnych narządów; • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); • całkowita odpowiedź ogólna na leczenie do 24 tygodnia badania (BOR); • zamiana dawkowania glikokortykosteroidów w trakcie badania; • ocena zależnej od zdrowia jakości życia (HRQoL) • profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 5.1., 5.2. i 14.4. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.4. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania RCT oceniono według wytycznych Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (rozd. 14.9 AKL wnioskodawcy). Wiarygodność badań jednoramiennych oceniono wg skali NICE, badań wieloramiennych nierandomizowanych w skali NOS, natomiast do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowane przez Analityków Agencji.

Tabela 12. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego według wytycznych Cochrane Collaboration RoB

Badanie	Randomizacja		Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Wybiórcze raportowanie wyników	Ogólne ryzyko
	Poprawność randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji					
REACH2	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niejasne	niskie	niskie
REACH3	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niejasne	niskie	niskie

Wnioskodawca ryzyko popełnienia błędu systematycznego dotyczące kompletności danych określił jako wysokie/niejasne. Wyłączenie pacjentów z badania dotyczyło wystąpienia działań niepożądanych lub śmierci i było jasno określone w badaniu, natomiast ze względu na wysoki odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie, zdaniem analityków Agencji ryzyko błędu systematycznego w zakresie kompletności danych należy uznać za niejasne.

Badania Gomez 2020, Ferreira 2020, Ferreira 2021 oceniono na 6/8 punktów w skali NICE. Punkty odjęte zostały w kategoriach dotyczących: zdefiniowania kolejności włączania pacjentów do badania oraz prospektywnego zbioru danych. Badania Bousiou 2020, Linn 2020 i Ilhan 2020 oceniono na 3/8 punktów w skali NICE. Punkty odjęto w kryteriach: badanie wieloośrodkowe (nie dotyczy badania Ilhan 2020), opis kryteriów włączenia/wykluczenia, definicja punktów końcowych, prospektywny zbiór danych, zdefiniowanie kolejności włączania pacjentów do badania i jasnego określenia hipotezy badania (brak punktu w tym kryterium dotyczył tylko badania Ilhan 2020). W badaniu Ochando 2020 i Poyatos-Ruiz 2016 nie umieszczono analizy punktów końcowych w podziale na grupy pacjentów stąd ocena 2/8 punktów w skali NICE. Badania Abedin 2019 i White 2020 oceniono na 5/8 punktów w skali NICE. Punkty odjęto w kryteriach dotyczących: prospektywnego zbioru danych, kolejności włączenia pacjentów do badania, braku badania wieloośrodkowego (dotyczy tylko badania Abedin 2019) i opisu kryteriów włączenia/wykluczenia (dla badania White 2020, White 2021). Badania Hari 2020, Assouan 2018 i Wang 2021 oceniono na 4/8 punktów w skali NICE. Braki dotyczyły kryteriów: prospektywnego zbioru danych, definiowania kolejności włączenia do badania pacjentów, analizy punktów końcowych w podziale na grupy pacjentów oraz braku w definicji punktów końcowych (dla badania Hari 2020) i braku badania wieloośrodkowego (dla badań Assouan 2018 i Wang 2021). Badanie Schroeder 2022 oceniono na 7/8 punktów w skali NICE i jedyne kryterium z brakiem punktu dotyczyło kolejności włączania pacjentów do badania.

Większość przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy (Hui 2020, Ali 2020, Fan 2022, Zhang 2022, Shapiro 2022, Saleh 2019) oceniono jako krytycznie niskie (rozdziały: 14.7, 14.11 AKL wnioskodawcy, uzupełnienie danych klinicznych). Przeglądy Fatoum 2021 i Kowalenko 2022 określono jako niemożliwe do oceny: nie było możliwości przeprowadzenia oceny wg skali AMSTAR 2 ze względu na brak wszystkich danych dotyczących metodologii przeprowadzenia ww. przeglądów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej Analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji”;
- „Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące: w zidentyfikowanych badaniach randomizowanych, ruksolitynib porównywano z komparatorem zbiorczym tj. najlepszymi dostępnymi terapiami (BAT)”;
- „Ograniczenia badania REACH2:
 - badanie otwarte;
 - w grupie kontrolnej oceniano łącznie kilka terapii (w tym farmakologicznych i niefarmakologicznych), brak danych ma temat dawkowania czy schematów stosowania tych terapii;
 - wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię w grupie badanej i kontrolnej.”
- „Ograniczenia badania REACH3:
 - badanie otwarte;
 - w grupie kontrolnej oceniano łącznie kilka terapii (w tym farmakologicznych i niefarmakologicznych), brak danych ma temat dawkowania czy schematów stosowania tych terapii;

- wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię w grupie badanej i kontrolnej;
- w przypadku punktów końcowych związanych ze stosowaniem GKS w referencjach nie podano liczbowych wyników, a przedstawione wykresy utrudniały precyzyjny odczyt liczbowych danych.”
- „Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:
 - Bousiou i wsp. 2020 – badanie jednoramienne, retrospektywne, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=15), badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego, ruksolitynib stosowano w rekomendowanej dobowej dawce, przy czym brak informacji czy była ona podana 1x dobę czy w dwóch dawkach podzielonych (tj. 10 mg/2x dobę), brak definicji/kryteriów odpowiedzi na leczenie;
 - Gomez i wsp. 2020 / 2017 – badanie jednoramienne, retrospektywne, brak ustandaryzowanego punktu czasowego do oceny ORR, brak danych na temat profilaktyki wystąpienia GvHD;
 - Ferreira i wsp. 2021 /2020 – badanie jednoramienne, retrospektywne, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=35);
 - Ochando i wsp. 2020 /Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 – badanie jednoramienne, retrospektywne, dane tylko z jednego ośrodka, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=17), badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak danych na temat profilaktyki wystąpienia GvHD, w badaniu wyniki przedstawiono łącznie dla pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD;
 - Hari i wsp. 2020 – badanie jednoramienne, brak danych na temat dawcy przeszczepu i profilaktyki wystąpienia GvHD, badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego;
 - Schroeder i wsp. 2022 – brak danych na temat dawcy przeszczepu, w subpopulacji pacjentów z aGvHD nieodpowiednie początkowe dawkowanie ruksolitynibu (wyniki dla tej subpopulacji nie zostały uwzględnione w Analizie klinicznej), w subpopulacji z cGvHD połowa pacjentów stosowała odpowiednie dawkowanie ruksolitynibu początkowo; w badaniu skupiono się przede wszystkim na ocenie bezpieczeństwa terapii; istnieje prawdopodobieństwo, że część pacjentów z tego badania pokrywa się z pacjentami z referencji Hari i wsp. 2020;
 - Linn i wsp. 2020 – badanie retrospektywne, dane tylko z jednego ośrodka, część wyników przedstawiona łącznie dla ruksolitynibu i innych ocenianych terapii, część pacjentów stosowała więcej niż jedną z ocenianych terapii, brak danych na temat dawcy przeszczepu, profilaktyki wystąpienia GvHD, początkowe dawkowanie ruksolitynibu było nie w pełni zgodne z rekomendowanym, natomiast przez zdecydowaną większą część badania pacjenci stosowali ruksolitynib w zalecanej dobowej dawce;
 - Abedin i wsp. 2019 – badanie jednoramienne, retrospektywne, dane tylko z jednego ośrodka, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=35), w Analizie klinicznej opisano jedynie wyniki w subpopulacji z przewlekłą GvHD, ponieważ w subpopulacji z ostrą GvHD stosowano nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu;
 - Assouan i wsp. 2018 – badanie jednoramienne, retrospektywne, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=10), włączenie tylko jednego ośrodka, spośród włączonych pacjentów u 20% wystąpił zespół nakładania się, natomiast u pozostałych stwierdzono ostrą GvHD;
 - White i wsp. 2020 /2021 – badanie jednoramienne, retrospektywne, brak danych dotyczących choroby podstawowej będącej przyczyną wykonania alloHSCT, dawcy przeszczepu, profilaktyki wystąpienia GvHD; dawkowanie początkowe w granicach 10-15 mg/dobę, zatem nie w pełni zgodne z rekomendowanym, niemniej jednak przez większość okresu leczenia pacjenci stosowali zalecaną dawkę 20 mg/dobę w postaci dwóch dawek podzielonych;
 - Ilhan i wsp. 2020 – badanie jednoramienne, retrospektywne, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak danych demograficznych wynikający z braku dostępu do tabelki z charakterystyką pacjentów, dawcy przeszczepu, profilaktyki wystąpienia;
 - Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 – badanie jednoramienne, retrospektywne, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak danych na temat dawcy przeszczepu, profilaktyki wystąpienia, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=13), brak definicji odpowiedzi na leczenie;
 - Wang i wsp. 2021 – badanie jednoramienne, retrospektywne, poza retrospektywnym charakterem trudno było również właściwie wyjaśnić wpływ równoczesnych terapii

immunosupresyjnych, w tym kortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny, na przebieg kliniczny cGvHD, oprócz działania ruksolitynibu.”

- „Ograniczenia przeglądów systematycznych:
 - Hui i wsp. 2020 – w przeglądzie uwzględniono badania niezależnie od dawkowania ruksolitynibu (w części badań wnioskowane interwencja była stosowana w dawkowaniu niezgodnym z zarejestrowanym), z uwagi na datę przeprowadzenia przeglądu, nie uwzględniał on badań RCT dla ruksolitynibu, w związku z czym w meta-analizie poddano jedynie badania obserwacyjne kohortowe;
 - Ali i wsp. 2020 – przegląd systematyczny opisany na podstawie abstraktu konferencyjnego, co utrudnia wiarygodną ocenę jego jakości metodologicznej, brak danych na temat dawkowania ruksolitynibu w poszczególnych badaniach jak i definicji sterydooporności;
 - Shapiro i wsp. 2020 – przegląd systematyczny bez meta-analizy, o charakterze opisowym, brak informacji o procesie selekcji włączonych badań (listy badań włączonych/wykluczonych);
 - Fatoum i wsp. 2021 – brak informacji o dawkowaniu ruksolitynibu, przegląd opisany na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak dokładnych danych dotyczących metodyki, co uniemożliwiło przeprowadzenie oceny w skali AMSTAR2; w opracowaniu nie zaznaczono, że przeprowadzono meta-analizę, ale liczba włączonych badań i sposób prezentacji wyników wskazują, że prawdopodobnie dokonano jakiegoś rodzaju ich kumulacji;
 - Saleh i wsp. 2019 – brak informacji o dawkowaniu ruksolitynibu, przegląd opisany na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak dokładnych danych dotyczących metodyki, brak informacji czy w badaniach uczestniczyli pacjenci ze sterydooporną GvHD.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów w wieku > 12 lat, natomiast w odnalezionych i włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach odsetek pacjentów pediatrycznych (tj. w wieku 12-18 lat) był niewielki: w badaniu REACH 2 9 pacjentów było nastolatkami (w grupie ruksolitynibu: 5/154 (3%), w grupie BAT: 4/155 (3%)), a w badaniu REACH 3: 12 pacjentów (w grupie ruksolitynibu: 4/165 (2,4%), w grupie BAT: 8/164 (4,9%)). Natomiast w pozostałych badaniach uczestniczyli wyłącznie pacjenci dorośli lub liczebność populacji pediatrycznej nie została wskazana.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Ograniczenia badania REACH3:
 - „w przypadku punktów końcowych związanych ze stosowaniem GKS w referencjach nie podano liczbowych wyników, a przedstawione wykresy utrudniały precyzyjny odczyt liczbowych danych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W AKL wnioskodawcy wyniki badań REACH 2 i REACH 3 zaprezentowano dla populacji ogólnej badań, w badaniach określona jako FAS (ang. full analysis set), a także dla wyodrębnionych subpopulacji: m.in. ze względu na wiek, płeć, rasę, wcześniejszą odpowiedź na leczenie, terapii kondycjonującej czy dopasowanie dawcy. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej badań (FAS) oraz wybranych subpopulacji, najbardziej odpowiadających wnioskowanej populacji, tj. wyodrębnionych ze względu na wiek i rasę białą.

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD)

Porównanie bezpośrednio ruksolitynib vs BAT (badanie REACH 2)

Odpowiedź na leczenie

W badaniu REACH 2, wykazano, iż w 28 dniu terapii, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, rozumiany jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie) był istotnie statystycznie większy wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem niż BAT (NNT=5).

W grupie stosującej ruksolitynib istotnie statystycznie więcej pacjentów niż w grupie BAT osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (NNT=7). Ponadto, wykazano, iż terapia ruksolitynibem wiązała się istotnie statystycznie niższym niż u pacjentów leczonych BAT ryzykiem progresji choroby (NNT=18) i uzyskaniem innej kategorii braku odpowiedzi na leczenie (NNT=26) w 28 dniu terapii. Natomiast różnice między porównywanymi grupami (ruksolitynib vs BAT) w zakresie uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, braku odpowiedzi na leczenie i mieszanej odpowiedzi na leczenie nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności, aGvHD: odpowiedź na leczenie, ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 28 dni [REACH 2 (Zeiser 2020)]

Punkt końcowy	n (%)		OR/RB/RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)	
	Ruksolitynib N=154	BAT N=155				
ORR w 28 dniu terapii – główny pkt końcowy	96 (62,3%)	61 (39,4%)	OR=2,64 (1,65; 4,22) RB*=1,58 (1,26; 2,01)	<0,001 <0,05*	5 (3; 9)	
Odpowiedź na leczenie	całkowita	53 (34,4%)	30 (19,4%)	RB*=1,78 (1,21; 2,62)	<0,05*	7 (5; 19)*
	częściowa	43 (27,9%)	31 (20,0%)	RB*=1,40 (0,94; 2,09)	>0,05*	–
Brak odpowiedzi na leczenie	brak odpowiedzi	7 (4,5%)	10 (6,5%)	RR*=0,70 (0,28; 1,74)	>0,05*	–
	mieszana odpowiedź	10 (6,5%)	17 (11,0%)	RR*=0,59 (0,28; 1,23)	>0,05*	–
	progresja choroby	4 (2,6%)	13 (8,4%)	RR*=0,31 (0,11; 0,88)	<0,05*	18 (10; 133)*
	inne kategorie **	1 (0,6%)	7 (4,5%)	RB*=0,14 (0,02; 0,88)	<0,05*	26 (12; 240)*
Brak danych [^]	36 (23,4%)	47 (30,3%)	RR*=0,77 (0,53; 1,11)	>0,05*	–	

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; ** pacjenci z dodatkowymi terapiami systemowymi wraz z całkowitą/częściową odpowiedzią na leczenie według oceny badacza; [^] w tym pacjenci, którzy zmarli, wcześniej przerwali leczenie lub opuścili wizyty kontrolne

W badaniu REACH 2 przedstawiono także wyniki w zakresie uzyskania odpowiedzi w podziale na terapie stosowane w ramach BAT.

Wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) w 28 dniu terapii w porównaniu z następującymi terapiami stosowanymi w ramach BAT: globuliną antytymocytarną (NNT=4); fotoferezą pozaustrojową (NNT=6); infliksymabem (NNT=4) i mykofenolanem mofetylu (NNT=4). Natomiast dla porównań ruksolitynibu z etanerceptem, ewerolimusem, niskimi dawkami metotreksatu i mezenchymalnymi komórkami macierzystymi różnice w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, odpowiedź na leczenie, ruksolitynib vs poszczególne terapie w ramach BAT; okres obserwacji: 28 dni [REACH 2 (Zeiser 2020)]

Punkt końcowy	Terapia stosowana w ramach BAT	n/N (%)		RB (95% CI)*	Wartość p*	NNT (95% CI)*
		Ruksolitynib N=154	BAT			
Odpowiedź (całkowita lub częściowa) na leczenie w 28 dni terapii	globulina antytymocytarna	96 (62,3%)	6/20 (30,0%)	2,08 (1,15; 4,1)	<0,05	4 (2; 10)
	etanercept		10/22 (45,5%)	1,37 (0,93; 2,34)	>0,05	–
	ewerolimus		0/2 (0%)	Peto OR=13,69 (0,79; 238,61)	>0,05	–
	fotofereza pozaustrojowa		18/41 (43,9%)	1,42 (1,02; 2,12)	<0,05	6 (3; 73)
	infliksymb		6/17 (35,3%)	1,77 (1,04; 3,63)	<0,05	4 (3; 45)
	niskie dawki metotreksatu		2/5 (40,0%)	1,56 (0,79; 5,32)	>0,05	–
	mezenchymalne komórki macierzyste		9/15 (60,0%)	1,04 (0,75; 1,76)	>0,05	–
	mykofenolan mofetylu		8/25 (32,0%)	1,95 (1,18; 3,66)	<0,05	4 (2; 10)
	sirolimus		2/3 (66,7%)	0,94 (0,64; 3,02)	>0,05	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

W badaniu REACH 2 wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT, wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania: trwałej odpowiedzi na leczenie w 56 dni (NNT=6), trwałej całkowitej odpowiedzi na leczenie w 56 dni (NNT=10), trwałej częściowej odpowiedzi na leczenie w 56 dni (NNT=14), najlepszej odnotowanej odpowiedzi w 28 dni (NNT=5) oraz najlepszej odnotowanej całkowitej odpowiedzi w 28 dni (NNT=7). Natomiast różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) w zakresie najlepszej odnotowanej częściowej odpowiedzi na leczenie w 28 dni nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, odpowiedź na leczenie, trwała odpowiedź na leczenie w 56 dni terapii i pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie w 28 dni terapii; ruksolitynib vs BAT [REACH 2 (Zeiser 2020)]

Punkt końcowy		n (%)		OR/RB* (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)*
		Ruksolitynib N=154	BAT N=155			
Trwała odpowiedź na leczenie w 56 dni terapii	ogółem	61 (39,6%)	34 (21,9%)	OR=2,38 [1,43; 3,94] RB=1,81 [1,27; 2,58]	<0,001 <0,05*	6 [4; 14]
	całkowita odpowiedź	41* (26,6%)	25* (16,1%)	RB=1,65 [1,07; 2,58]	<0,05*	10 [6; 74]
	częściowa odpowiedź	20* (13,0%)	9* (5,8%)	RB=2,24 [1,07; 4,70]	<0,05*	14 [8; 143]
Najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie w 28 dni terapii	ogółem	126 (82%)	94 (61%)	OR=3,07 [1,80; 5,25] RB=1,35 [1,17; 1,57]	<0,05 <0,05*	5 [4; 9]
	całkowita odpowiedź	67 (43,5%)	42 (27,1%)	RB=1,61 [1,18; 2,21]	<0,05*	7 [4; 18]
	częściowa odpowiedź	59 (38,3%)	52 (33,5%)	RB=1,14 [0,85; 1,54]	>0,05*	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

W badaniu REACH 2 przedstawiono także wyniki szacunkowego skumulowanego ryzyka utraty odpowiedzi na leczenie. Po 6 miesiącach, w grupie leczonej ruksolitynibem wyniosło ono 10%, a u pacjentów otrzymujących terapię BAT: 39%. Po 12 miesiącach, skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie w grupie ruksolitynibu oszacowano na niemal 12%, natomiast w grupie BAT ryzyka tego nie dało się oszacować.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, szacunkowe skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie; ruksolitynib vs BAT [REACH 2 (Zeiser 2020)]

Punkt końcowy	% (95% CI)	
	Ruksolitynib N=154	BAT N=155
Skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi po 6 miesiącach	10% [4; 17]	39% [26; 52]

Punkt końcowy	% (95% CI%)	
	Ruksolitynib N=154	BAT N=155
Skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi po 12 miesiącach	11,76% [5,51; 20,57]	NE

Skróty: NE – niemożliwe do oszacowania

Analiza przeprowadzona w poszczególnych subpopulacjach pacjentów wykazała, iż terapia ruksolitynibem w porównaniu z leczeniem BAT, wiązała się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii w następujących subpopulacjach: z aGvHD w każdym stopniu nasilenia choroby: II (NNT=5), III (NNT=6) i IV (NNT=4), w wieku 18-65 lat (NNT=4) oraz wśród pacjentów rasy białej (NNT=4). Ponadto, wykazano, że u pacjentów z aGvHD o II stopniu nasilenia objawów choroby stosowanie ruksolitynibu istotnie statystycznie częściej pozwalało osiągnąć całkowitą odpowiedź na leczenie niż u pacjentów otrzymujących terapię BAT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, odpowiedź na leczenie, ruksolitynib vs BAT, analiza w podgrupach pacjentów, okres obserwacji: 28 dni [REACH 2 (Zeiser 2020, Zeiser 2020a)]

Punkt końcowy		n/N (%)		OR/RB (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)*
		Ruksolitynib	BAT			
Subpopulacja z aGvHD o II st. nasilenia	odpowiedź na leczenie	40/53 (75%)	27/53 (51%)	OR=2,96 (1,30; 6,76) RB*=1,48 (1,10; 2,05)	<0,05*	5 (3; 17)
	całkowita odpowiedź na leczenie	27/53 (50,9%)	14/53 (26,4%)	RB*=1,93 (1,17; 3,28)	<0,05*	5 (3; 17)
Subpopulacja z aGvHD o III st. nasilenia	odpowiedź na leczenie	40/71 (56%)	27/72 (38%)	RB*=1,50 (1,05; 2,18) OR=2,15 (1,10-4,20)	<0,05*	6 (3; 42)
	całkowita odpowiedź na leczenie	20/71 (28,2%)	12/72 (16,7%)	RB*=1,69 (0,91; 3,19)	>0,05*	–
Subpopulacja z aGvHD o IV st. nasilenia	odpowiedź na leczenie	16/30 (53%)	7/30 (23%)	OR=3,76 (1,24; 11,38) RB*=2,29 (1,15; 4,82)	<0,05*	4 (2; 19)
	całkowita odpowiedź na leczenie	6/30 (20,0%)	4/30 (13,3%)	RB*=1,50 (0,50; 4,58)	>0,05*	–
Odpowiedź na leczenie: podział ze względu na wiek	12- < 18 lat	4/5 (80,0%)	3/4 (75,0%)	RB*=1,07 (0,46; 2,81)	>0,05*	–
	18-65 lat	83/128 (64,8%)	48/126 (38,1%)	OR=3,12 (1,84; 5,30) RB*=1,70 (1,33; 2,22)	<0,05*	4 (3; 7)
	> 65 lat	9/21 (42,9%)	10/25 (40,0%)	OR=0,99 (0,28; 3,45) RB*=1,07 (0,53; 2,12)	>0,05*	–
Odpowiedź na leczenie	rasa biała	70/111 (63,1%)	33/102 (32,4%)	OR=3,55 (2,00; 6,32) RB*=1,95 (1,44; 2,70)	<0,05*	4 (3; 6)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dla pozostałych analizowanych subpopulacji przedstawiono w rozdz. 5.1.1. AKL wnioskodawcy.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu REACH 2, w 24 miesięcznym okresie obserwacji, czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie ruksolitynibu wyniósł 167,0 dni w porównaniu do 106,0 dni w grupie leczonej BAT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, czas trwania odpowiedzi na leczenie; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 mies. [REACH 2 (clinicaltrialsregister.eu)]

Punkt końcowy	Ruksolitynib N=154	BAT N=155
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, dni (zakres)	167,0 (zakres: 22,0-677,0)	106,0 (zakres: 10,0-526,0)

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS)

Wyniki badania REACH 2 wskazują, iż mediana OS była dłuższa u pacjentów stosujących ruksolitynib niż w grupie BAT (odpowiednio: 11,1 vs 6,5 mies.), jednakże różnica między porównywanymi grupami nie była istotna statystycznie.

Natomiast wykazano istotne statystycznie wydłużenie FFS w wyniku zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT (odpowiednio: 5 vs 1 mies.).

We wszystkich ocenianych punktach czasowych (tj. po 1, 12 i 18 miesiącach) odnotowano niższą skumulowaną częstość FFS, nawrotu lub progresji raka a także zgonu niezwiązanego z nawrotem, w wyniku zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT. Sposób raportowania wyników uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń HR.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, OS i FFS, ruksolitynib vs BAT; okres obserwacji: 24 mies. [REACH 2 (Zeiser 2020,)]

Punkt końcowy		Ruksolitynib N=154	BAT N=155	HR (95% CI)	Wartość p
OS, mediana [mies.]	analiza pierwotna [^]	11,1	6,5	0,83 (0,60; 1,15) [§]	> 0,05
FFS, mediana [mies.]		5,0	1,0	0,46 (0,35; 0,60) [#]	<0,05
Skumulowana częstość FFS, % (95% CI)	po 1 mies.	18% (13; 25)	49% (41; 57)	–	–
	do 12 mies.	59% (50; 67)	82% (74; 88)	–	–
	do 18 mies.	61% (51; 69)	82% (74; 88)	–	–
Skumulowana częstość nawrotu lub progresji raka, % (95% CI)	w 1 mies.	0,69% (0,06; 3,51)	2,80% (0,92; 6,54)	–	–
	w 12 mies.	11% (6; 17)	15% (9; 22)	–	–
	w 18 mies.	13% (7; 20)	19% (11; 28)	–	–
Skumulowana częstość zgonu niezwiązanego z nawrotem, % (95% CI)	w 1 mies.	10% (6; 15)	15% (9; 21)	–	–
	w 12 mies.	43% (34; 51)	45% (37; 54)	–	–
	w 18 mies.	49% (36; 61)	51% (41; 60)	–	–

[^] na potrzeby tej analizy 49 pacjentów z grupy BAT, którzy przeszli na ruksolitynib, zostało uwzględnionych w ramach grupy BAT;
[§] HR dla zgonu;

Zmiana jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów (GKS)

Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupą ruksolitynibu a grupą BAT w zakresie prawdopodobieństwa zaprzestania stosowania GKS w 56 dniu terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, zmiana jednoczesnego stosowania GKS, ruksolitynib vs BAT [REACH 2 (Zeiser 2020)]

Punkt końcowy	n (%)		RB (95% CI)*	Wartość p*	NNT (95% CI)*
	Ruksolitynib N=154	BAT N=155			
Zaprzestanie stosowania GKS w 56 dniu	32 (21%)	21 (14%)	1,53 (0,93; 2,53)	>0,05	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Jakość życia

Ocenę jakości życia w badaniu REACH 2 przeprowadzono w oparciu o 50-elementowy kwestionariusz samoopisowy „Ocena funkcjonalna terapii nowotworowej – przeszczep szpiku kostnego” (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-BMT¹), w ramach którego oceniany jest wpływ terapii na następujące obszary: samopoczucie fizyczne, funkcjonalne, społeczne/rodzinne i emocjonalne, wraz z dodatkowymi problemami, istotnymi dla pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego oraz kwestionariusz EQ-5D-5L.

¹ W kwestionariuszu FACT-BMT wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT wiązało się z liczbowo większą poprawą funkcjonalności (jakości życia) wg kwestionariusza FACT-BMT (odpowiednio: ruksolitynib: 9,0 vs BAT; 4,5). Natomiast jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (zmiana wartości wskazanej do 24 tyg. względem baseline) była porównywalna między grupami ruksolitynibu i BAT, wyniosła 0,12 jednostek. Wnioskodawca wskazał, iż sposób raportowania wyników (podanie mediany) uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń WMD oraz wartości p dla tego punktu końcowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, jakość życia; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 mies. [REACH 2 (clinicaltrialsregister.eu)]

Punkt końcowy	% (95% CI)	
	Ruksolitynib N=154	BAT N=155
Zmiana wyniku z FACT-BMT względem wartości wyjściowych do 24 tygodnia, mediana (zakres) [jednostki]	9,00 (-40; 44,0)	4,50 (-29,0; 41,0)
Zmiana wyniku z EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych do 24 tygodnia, mediana (zakres) [jednostki]	0,12 (-0,3; 1,1)	0,12 (-0,2; 0,3)

Konwersja choroby do formy przewlekłej

Wśród pacjentów stosujących ruksolitynib, u mniejszego odsetka niż w grupie BAT rozwinęła się przewlekła postać GvHD. Wnioskodawca wskazał, iż „sposób raportowania wyników uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń HR oraz wartości p” dla tego punktu końcowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: aGvHD, skumulowana częstość przewlekłej GvHD; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 mies. [REACH 2 (clinicaltrialsregister.eu)]

Punkt końcowy		% (95% CI)	
		Ruksolitynib N=154	BAT N=155
Skumulowana częstość cGvHD	po 1 mies.	0 (-999; 999)	1,33 (0,26; 4,3)
	do 12 mies.	29,66 (22,41; 37,25)	20,24 (13,98; 27,34)
	do 18 mies.	32,48 (24,96; 40,20)	23,36 (16,62; 30,76)
	do 24 mies.	36,00 (28,20; 43,84)	24,95 (18,00; 32,50)

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD)

Porównanie bezpośrednie ruksolitynib vs BAT (badanie REACH 3)

Odpowiedź na leczenie

W badaniu REACH 3, wykazano, iż w 24 tyg. okresie obserwacji, odpowiedź na leczenie (rozumiana jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami National Health Institute (NIH)) była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem niż BAT (NNT=5).

W grupie stosującej ruksolitynib istotnie statystycznie więcej pacjentów niż w grupie BAT osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie (NNT=5). Ponadto, wykazano, iż terapia ruksolitynibem wiązała się istotnie statystycznie niższym niż u pacjentów leczonych BAT ryzykiem progresji choroby (NNT=10). Natomiast różnice między porównywanymi grupami (ruksolitynib vs BAT) w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, niezmienionej i mieszanej odpowiedzi na leczenie oraz uzyskania innej kategorii braku odpowiedzi na leczenie nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności, cGvHD: odpowiedź na leczenie, ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 tyg. [REACH 3 (Zeiser 2021)]

Punkt końcowy	n (%)		OR/RB/RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)*
	Ruksolitynib N=165	BAT N=164			
Odpowiedź na leczenie w 24 tyg. terapii – główny pkt końcowy	82 (49,7%)	42 (25,6%)	OR=2,99 [1,86; 4,80] RR=1,93 [1,44; 2,60]	<0,001	5 [3; 8]

Punkt końcowy		n (%)		OR/RB/RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)*
		Ruksolitynib N=165	BAT N=164			
				RB=1,95 [1,45; 2,66]*	<0,05*	
Odpowiedź na leczenie	całkowita	11 (6,7%)	5 (3,0%)	RB=2,19 [0,81; 5,92]*	>0,05*	–
	częściowa	71 (43,0%)	37 (22,6%)	RB=1,91 [1,37; 2,67]*	<0,05*	5 [4; 10]
Brak odpowiedzi na leczenie	niezmieniona odpowiedź	9 (5,5%)	15 (9,1%)	RR=0,60 [0,27; 1,29]*	>0,05*	–
	mieszana odpowiedź	10 (6,1%)	17 (10,4%)	RR=0,58 [0,28; 1,21]*	>0,05*	–
	progresja choroby	4 (2,4%)	21 (12,8%)	RR=0,19 [0,07; 0,51]*	<0,05*	10 [7; 20]
	inne kategorie **	5 (3,0%)	9 (5,5%)	RR=0,55 [0,20; 1,54]*	>0,05*	–
Brak danych		55 (33%)	60 (36,6%)	RR=0,91 [0,68; 1,22]*	>0,05*	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; ** pacjenci z dodatkowymi terapiami ogólnoustrojowymi wraz z całkowitą odpowiedzią/częściową odpowiedzią według oceny badacza

W badaniu REACH 3 przedstawiono także wyniki w zakresie uzyskania odpowiedzi w podziale na terapie stosowane w ramach BAT.

Wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w 24 tyg. terapii w porównaniu z następującymi terapiami stosowanymi w ramach BAT: fotoferezą pozaustrojową (NNT=5), ibrutynibem (NNT=4) oraz mykofenolanem mofetylu (NNT=5). Natomiast dla porównań ruksolitynibu z ewerolimusem, imatynibem, infliksymabem, niskimi dawkami metotreksatu, rytuksymabem i sirolimusem różnice w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: cGvHD, odpowiedź na leczenie, ruksolitynib vs poszczególne terapie w ramach BAT; okres obserwacji: 24 tyg. [REACH 3 (Zeiser 2021)]

Punkt końcowy	Terapia stosowana w ramach BAT	n/N (%)		RB (95% CI)*	Wartość p*	NNT (95% CI)*
		Ruksolitynib N=165	BAT			
Odpowiedź na leczenie w 24 tyg. terapii	ewerolimus		1/5 (20,0%)	2,48 [0,78; 13,78]	>0,05	–
	fotofereza pozaustrojowa		16/55 (19,1%)	1,71 [1,14; 2,71]	<0,05	5 [3; 19]
	ibrutynib		6/27 (22,2%)	2,24 [1,19; 4,75]	<0,05	4 [3; 14]
	imatynib		2/8 (25,0%)	1,99 [0,82; 7,00]	>0,05	–
	infliksymab	82 (49,7%)	1/5 (20,0%)	2,48 [0,78; 13,78]	>0,05	–
	niskie dawki metotreksatu		3/10 (30,0%)	1,66 [0,80; 4,65]	>0,05	–
	mykofenolan mofetylu		10/35 (28,6%)	1,74 [1,07; 3,10]	<0,05	5 [3; 34]
	rytuksymab		1/6 (16,7%)	2,98 [0,87; 16,61]	>0,05	–
	sirolimus		2/7 (28,6%)	1,74 [0,76; 6,09]	>0,05	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

W badaniu REACH 3 wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT, wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania najlepszej odnotowanej odpowiedzi do 24 tyg. terapii (NNT=7). Natomiast różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) w zakresie najlepszej odnotowanej całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie do 24 tyg. nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: cGvHD, odpowiedź na leczenie, pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie do 24 tyg. terapii; ruksolitynib vs BAT [REACH 3 (Zeiser 2021)]

Punkt końcowy		n (%)		OR/RR/RB (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)*
		Ruksolitynib N=165	BAT N=164			
Najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie do 24 tyg. terapii	ogółem			OR=2,17 [1,34; 3,52]	0,001	7 [4; 17]
				RR=1,24 [1,07; 1,43]		
				RB=1,27 [1,09; 1,48]*		
	całkowita odpowiedź	20* (12,1%)	11* (6,7%)	RB=1,81 [0,91; 3,61]*	>0,05*	–

Punkt końcowy	n (%)		OR/RR/RB (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)*
	Ruksolitynib N=165	BAT N=164			
częściowa odpowiedź	106* (64,2%)	88* (53,7%)	RB=1,20 [1,00; 1,44]*	>0,05*	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Analiza przeprowadzona w poszczególnych subpopulacjach pacjentów wykazała, iż terapia ruksolitynibem w porównaniu z leczeniem BAT, wiązała się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie do 24 tyg. terapii w następujących subpopulacjach: w wieku 18-65 lat (NNT=4), rasy białej (NNT=5), zarówno z umiarkowaną postacią cGvHD (NNT=4), jak i ciężką postacią cGvHD (NNT=5), a także niezależnie od wcześniejszego wystąpienia aGvHD (u pacjentów z wcześniejszą aGvHD: NNT=4, u pacjentów bez wcześniejszej aGvHD: NNT=5).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności: cGvHD, odpowiedź na leczenie, ruksolitynib vs BAT, analiza w podgrupach pacjentów, okres obserwacji: 24 tyg. [REACH 3 (Zeiser 2021, Locatelli 2021)]

Punkt końcowy		n/N (%)		OR/RB (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)*
		Ruksolitynib	BAT			
Odpowiedź na leczenie: podział ze względu na wiek	12- < 18 lat	3/4 (75,0%)	2/8 (25,0%)	OR=9,00 [0,51; 159,15] RB=3,00 [0,82; 11,24]*	>0,05 >0,05*	–
	18-65 lat	70/143 (49,0%)	31/134 (23,1%)	OR=3,44 [2,02; 5,86] RB=2,12 [1,50; 3,02]*	<0,05 <0,05*	4 [3; 7]
	> 65 lat	9/18 (50,0%)	9/22 (40,9%)	OR=1,19 [0,32; 4,46] RB=1,22 [0,61; 2,43]*	>0,05 >0,05*	–
Odpowiedź na leczenie	rasa biała	55/116 (47,4%)	32/132 (24,2%)	OR=2,90 [1,68; 5,03] RB=1,96 [1,38; 2,81]*	<0,05 <0,05*	5 [3; 9]
Odpowiedź na leczenie w zależności od ciężkości (nasilenia) cGvHD	umiarkowana	47/79 (59,5%)	26/80 (32,5%)	OR=3,05 [1,59; 5,84] RB=1,83 [1,29; 2,66]*	<0,05 <0,05*	4 [3; 9]
	ciężka	35/86 (40,7%)	16/84 (19,0%)	OR=2,92 [1,46; 5,84] RB=2,14 [1,30; 3,57]*	<0,05 <0,05*	5 [3; 13]
Odpowiedź na leczenie w zależności od wcześniejszego wystąpienia aGvHD	tak	46/92 (50,0%)	22/88 (25,0%)	OR=3,05 [1,60; 5,79] RB=2,00 [1,34; 3,06]*	<0,05 <0,05*	4 [3; 9]
	nie	36/73 (49,3%)	20/76 (26,3%)	OR=2,92 [1,45; 5,90] RB=1,87 [1,22; 2,94]*	<0,05 <0,05*	5 [3; 14]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dla pozostałych analizowanych subpopulacji przedstawiono w rozdz. 5.2.1. AKL wnioskodawcy.

Ponadto, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanej skali objawów Lee (Modified Lee Symptom Scale; mLSS) po 24 tyg. terapii. Wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu w populacji w porównaniu z BAT u pacjentów z cGvHD, wiąże się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w skali mLSS: ogółem (NNT=8), w obrębie skóry (NNT=4), w obrębie oczu (NNT=7), w obrębie ust (NNT=4), na jakiegokolwiek wizycie (NNT=8), w subpopulacji pacjentów z ciężką cGvHD (NNT=6), a także w zakresie $\geq 15\%$ poprawy całkowitego wyniku objawów względem wartości wyjściowych (NNT=6). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.2.1. AKL wnioskodawcy.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu REACH 3, w 12 miesięcznym okresie obserwacji, wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w dowolnym czasie, odpowiedź do 12 miesięcy utrzymało 68,5% osób w grupie ruksolitynibu i 40,3% pacjentów otrzymujących terapię BAT. W grupie badanej mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta, natomiast w grupie BAT wyniosła nieci ponad 6 mies.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności: czas trwania odpowiedzi na leczenie; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 12 mies. [REACH 3 (Zeiser 2021)]

Punkt końcowy	Ruksolitynib N=165	BAT N=164
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w dowolnym czasie, którzy utrzymali odpowiedź do 12 mies., % (95% CI)	68,5% (58,9; 76,3)	40,3% (30,3; 50,2)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [mies.]	NO	6,24

Skróty: NO – nie osiągnięto

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS)

W badaniu REACH 3, 32-miesięcznym okresie obserwacji, mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup (tj. ruksolitynib vs BAT), a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia po 12 mies. wyniosło 81,4% u pacjentów leczonych ruksolitynibem i 83,8% w grupie BAT.

Pacjenci otrzymujący ruksolitynib mieli dłuższe FFS niż pacjenci stosujący BAT. W badaniu wskazano, iż mediana FFS w grupie ruksolitynibu nie została osiągnięta w okresie obserwacji, natomiast dolna granica 95% przedziału ufności dla FFS w grupie ruksolitynibu została oszacowana na 18,6 miesiąca. W grupie BAT mediana FFS wyniosła 5,7 mies. Różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) były istotne statystycznie.

W okresie obserwacji wynoszącym (mediana) 57,3 tyg., zmarło 19% pacjentów w grupie ruksolitynibu i 17% w grupie BAT. Zgodny spowodowane pierwotnymi komplikacjami cGvHD stwierdzono w 13% przypadków zarówno w grupie ruksolitynibu, jak i BAT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności: cGvHD, OS i FFS, ruksolitynib vs BAT; okres obserwacji: 12 mies. [REACH 3 (Zeiser 2021)]

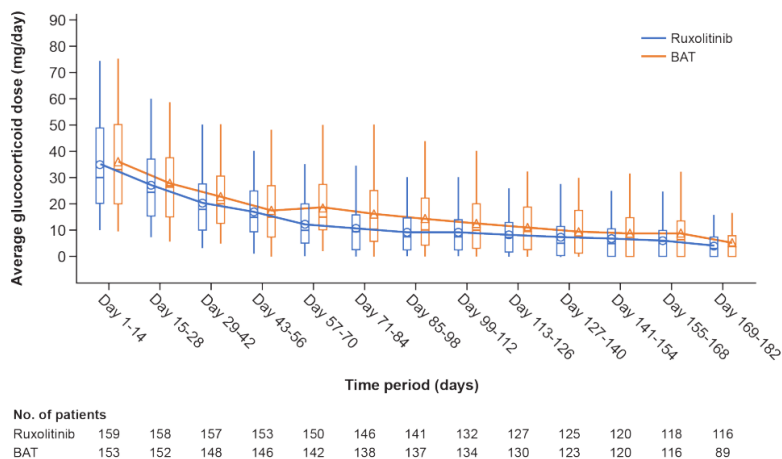
Punkt końcowy		Ruksolitynib N=165	BAT N=164	HR/RR (95% CI)	Wartość p
OS	mediana [mies.]	NO	NO	HR=1,09 (0,65; 1,82)	>0,05*
	Prawdopodobieństwo przeżycia po 12 mies., % [95% CI]	81,4% [74,1; 86,8]	83,8% [76,5; 89,0]	–	–
Zgony	ogółem, n (%)	31 (18,8%)	27 (16,5%)	RR=1,14 (0,72; 1,82)*	>0,05*
	z powodu cGvHD, n (%)	22 (13,3%)	13 (7,9%)	RR=1,68 (0,89; 3,20)*	>0,05
FFS	mediana (95% CI) [mies.]	>18,6 (18,6; NO)	5,7 (5,6; 6,5)	HR=0,37 (0,27; 0,51)	<0,001
	Prawdopodobieństwo FFS po 6 mies., % [95% CI]	74,9% (67,5; 80,9)	44,5% (36,5; 52,1)	–	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; Skróty: NO – nie osiągnięto

Zmiana jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów (GKS)

Dawka glikokortykosteroidów zmniejszała się w czasie w obu grupach, przy nieco większym spadku w przypadku ruksolitynibu.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 1. Zmiana dawki GKS do 24 tyg. [REACH 3 (Zeiser 2021)]

Jakość życia

Ocenę jakości życia w badaniu REACH 3 przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze FACT-BMT i EQ-5D-5L. Wykazano, że w czasie 24 tygodni terapii stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT, wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia, mierzoną w skali EQ-5D-5L, EQ-5Q-5L/VAS oraz całkowitym wyniku FACT-BMT, a także istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zwiększeniem prawdopodobieństwa umiarkowanie lepszego stanu w ocenie pacjenta (NNT=6) oraz istotnym zmniejszeniem ryzyka braku zmiany stanu (NNT=7) i nieco gorszego stanu zdrowia w skali PGIC (globalne wrażenie zmiany przez pacjenta, ang. Patient Global Impression of Change) (NNT=13). W przypadku pozostałych kategorii skali PGIC oraz w skali PGIS (globalne wrażenie ciężkości choroby przez pacjenta, ang. Patient Global Impression of Severity) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami: ruksolitynib vs BAT.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności: cGvHD, jakość życia; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 tyg. [REACH 3 (Lee 2021)]

Punkt końcowy	Średnia (SD)		WMD (95% CI)*	Wartość p*	
	Ruksolitynib N=165	BAT N=164			
Wynik EQ-5D-5L (zakres: 0-1,0)	początkowy	0,65 (0,29)	0,66 (0,26)	-0,01 (-0,07; 0,05)	>0,05
	w 24 tyg.	0,73 (0,24)	0,65 (0,28)	0,08 (0,02; 0,14)	<0,05
Wynik EQ-5D-5L w skali VAS (zakres: 0-100)	początkowy	62,61 (21,53)	65,41 (19,78)	-2,8 (-7,27; 1,67)	>0,05
	w 24 tyg.	68,21 (20,66)	62,82 (21,26)	5,39 (0,86; 9,92)	<0,05
Całkowity wynik FACT-BMT (zakres: 0-148)	początkowy	98,03 (23,25)	97,53 (22,71)	0,50 (-4,47; 5,47)	>0,05
	w 24 tyg.	103,09 (23,44)	97,36 (22,83)	5,73 (0,74; 10,72)	<0,05

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności: cGvHD, jakość życia; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 tyg. [REACH 3 (Lee 2021)]

Punkt końcowy	n/N (%)		RR/RB/Peto OR (95% CI)*	Wartość p*	NNT (95% CI)*	
	Ruksolitynib N=84	BAT				
PGIS w 24 tygodniu	brak objawów	24 (28,6%)	13/75 (17,3%)	RB=1,65 (0,92; 3,00)	>0,05	-
	łagodne objawy	37 (44,0%)	28/75 (37,3%)	RB=1,18 (0,81; 1,73)	>0,05	-
	umiarkowane objawy	18 (21,4%)	23/75 (30,7%)	RR=0,70 (0,41; 1,18)	>0,05	-
	poważne objawy	5 (6,0%)	8/75 (10,7%)	RR=0,56 (0,20; 1,55)	>0,05	-
	bardzo poważne objawy	0 (0%)	3/75 (4,0%)	Peto OR=0,12 (0,01; 1,14)	>0,05	-
PGIC w 24 tygodniu	znacznie lepiej	19 (22,6%)	12/76 (15,8%)	RB=1,43 (0,76; 2,74)	>0,05	-
	umiarkowanie lepiej	34 (40,5%)	18/76 (23,7%)	RB=1,71 (1,07; 2,78)	<0,05	6 (4; 45)
	nieco lepiej	21 (25,0%)	16/76 (21,1%)	RB=1,19 (0,68; 2,10)	>0,05	-

Punkt końcowy	n/N (%)		RR/RB/Peto OR (95% CI)*	Wartość p*	NNT (95% CI)*
	Ruksolitynib N=84	BAT			
bez zmian	6 (7,1%)	17/76 (22,4%)	RR=0,32 (0,14; 0,74)	<0,05	7 (4; 23)
niego gorzej	1 (1,2%)	7/76 (9,2%)	RR=0,13 (0,02; 0,78)	<0,05	13 (6; 66)
umiarkowanie gorzej	2 (2,4%)	4/76 (5,3%)	RR=0,45 (0,10; 2,06)	>0,05	–
bardzo źle	1 (1,2%)	2/76 (2,6%)	RR=0,45 (0,06; 3,40)	>0,05	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Częstość nawrotów nowotworu

Przypadki nawrotu nowotworu u pacjentów z cGvHD były rzadkie w obu porównywanych grupach: wśród pacjentów stosujących ruksolitynib: u 9 pacjentów (5,8%) doszło do nawrotu nowotworu, a w grupie BAT: u 8 pacjentów (5,0%). Skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego była liczbowo porównywalna pomiędzy grupą leczoną ruksolitynibem a BAT. Wnioskodawca wskazał, iż sposób przedstawienia wyników uniemożliwia wiarygodne obliczenia wartości HR.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności: cGvHD, szacowana skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 12 mies. [REACH 3 (Zeiser 2021)]

Punkt końcowy	Ruksolitynib N=165	BAT N=164
Skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego po 6 mies., % [95% CI]	2,59% (0,85; 6,08)	2,65% (0,87; 6,21)

Wyniki badań o niższej wiarygodności

Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na różnice w metodyce, okresie obserwacji, definiowaniu i/lub sposobie raportowania punktów końcowych oraz charakterystykach wyjściowych pacjentów w odnalezionych badaniach o niższej wiarygodności, odstąpiono od przeprowadzenia meta-analizy.

aGvHD

- Gomez 2020, 2017 (okres leczenia: ok. 28 mies., okres obserwacji (mediana):
 - ORR (po (mediana) 2 tyg. leczenia): 16 (69,5%),
 - całkowita odpowiedź: 5 (21,7%),
 - OS (po 6 mies. leczenia) 47%,
 - redukcja stosowania GKS: 17 (73,7%);
- Assouan 2018 (okres leczenia: ok. 15 mies., okres obserwacji (mediana): 134 dni, N=10):
 - ORR (po 31 dniach leczenia): 70%,
 - całkowita odpowiedź: 5 (50%),
 - częściowa odpowiedź: 2 (20%),
 - redukcja stosowania GKS: 5 (50%);

cGvHD

- Bousiou 2020 (okres obserwacji (mediana): 9 mies., N=15):
 - częściowa odpowiedź na leczenie: 4 (26,6%);
- Ferreira 2021, 2020 (okres obserwacji (mediana): 43 mies., N=35):
 - ORR: 31 (89%) (okres leczenia (mediana): 4 tyg.),
 - całkowita odpowiedź: 9 (26%),
 - częściowa odpowiedź: 22 (63%),
 - OS: 77% (w 43 mies. leczenia mediana OS nie została osiągnięta),
 - FFS: 51,4% (po 36 mies. leczenia),

- redukcja stosowania GKS: 31 (89%): zmniejszenie dawki > 50%;
- Linn 2020 (okres leczenia: ok. 73 mies., N=43, w tym: ruksolitynib: 18, ibrutynib: 13, imatynib: 31):
 - ORR i korzyść kliniczna: brak istotnych różnic pomiędzy ruksolitynibem, imatynibem i ibrutynibem,
 - OS (po 12 mies.):
 - ruksolitynib: 100%,
 - imatynib: 96%,
 - ibrutynib: 100%,
 - FFS (po 12 mies.):
 - ruksolitynib: 67%,
 - imatynib: 71%,
 - ibrutynib: 46%,
 - redukcja stosowania GKS: brak różnic w dawce GKS pomiędzy ruksolitynibem i ibrutynibem i imatynibem w każdym punkcie czasowym;
- Hari 2020 (okres obserwacji: brak danych, N=481):
 - OS:
 - po roku leczenia: 88%,
 - po 2 latach leczenia: 82%;
- Abedin 2019 (okres leczenia: ok. 30 mies., okres obserwacji (mediana): 163 dni, N=24):
 - ORR: 20 (83%),
 - całkowita odpowiedź: 3 (12,5%),
 - FFS (po 6 mies.): 88%;
- White 2021, 2020 (okres leczenia: ok. 49 mies., okres obserwacji (mediana): 12 mies., N=115):
 - ORR (po 12 mies. leczenia): 72 (62,3%),
 - OS (po 12 mies. leczenia): 83,3%,
 - FFS (po 12 mies. leczenia): 64,6%,
 - redukcja stosowania GKS (w okresie 12 mies.): 63,8%;
- Wang 2021 (okres leczenia: ok. 33 mies., okres obserwacji (mediana): 401 dni, N=70):
 - ORR (po 24 tyg. leczenia): 52 (74,3%),
 - całkowita odpowiedź: 34 (48,6%),
 - częściowa odpowiedź: 18 (25,7%),
 - OS (po 12 mies. leczenia): 66%,
 - FFS (po 12 mies. leczenia): 60,4%,
 - redukcja stosowania GKS (po 24 tyg. leczenia):
 - przerwanie leczenia steroidami: 38 (54%),
 - dalsze leczenie steroidami: 14 (20%).
- Schroeder 2022 (okres leczenia: 712 dni (95% CI: 72-1 014) dla cGvHD, N=549):
 - OS: mediana nie została osiągnięta;
- Gomez 2020, 2017 (okres leczenia: ok. 22 mies., okres obserwacji (mediana): 181 dni, N=56):
 - ORR (po (mediana): 4 tyg. leczenia): 32 (57,1%),

- o całkowita odpowiedź: 2 (3,5%),
- o OS (po 12 mies. leczenia): 83%,
- o redukcja stosowania GKS: 32 (59,2%).

Populacja mieszana: aGvHD i cGvHD

- Ochando 2020/ Fernandez-Caldas Gonzales 2020 (okres leczenia (mediana): 5 mies., okres obserwacji: brak danych, N=17):
 - o całkowita odpowiedź: 11,76%,
 - o częściowa odpowiedź: 13 (70,6%),
 - o redukcja stosowania GKS: 13 (86,6%);
- Ilhan 2020 (okres leczenia: ok. 40 mies., okres obserwacji: brak danych, N=77):
 - o ORR:
 - dla aGvHD (po 28 dniach leczenia): 21 (84%),
 - dla cGvHD (do 28 dnia leczenia): 42 (80,4%),
 - o całkowita odpowiedź:
 - dla aGvHD (po 28 dniach leczenia): 15 (19%),
 - dla cGvHD: 19 (20,5%),
 - o częściowa odpowiedź:
 - dla aGvHD (po 28 dniach leczenia): 6 (8%);
- Poyatos-Ruiz 2016 (okres leczenia: do 6.2016 r., okres obserwacji: brak danych, N=13):
 - o ORR: 77%,
 - o całkowita odpowiedź: 23%,
 - o częściowa odpowiedź: 54%.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD)

Porównanie bezpośrednio ruksolitynib vs BAT (badanie REACH 2)

W badaniu REACH 2 w analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę przypisaną terapii, odpowiednio: w grupie ruksolitynibu: 152 pacjentów i 150 pacjentów w grupie BAT. Mediana czasu trwania ekspozycji na terapię w grupie ruksolitynibu wyniosła 63 dni (zakres: 6-396), a w grupie BAT: 29 dni (zakres: 1-188).

Zgony

W badaniu REACH 2, ogółem odnotowano 72 (47%) zgonów w grupie stosującej ruksolitynib i 77 (51%) zgonów w grupie BAT, różnice między porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. Większość zgonów, w obu porównywanych grupach spowodowana była aGvHD (odpowiednio: ruksolitynib: 22% vs BAT: 25%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ruksolitynibem a BAT w zakresie częstości występowania zgonów w czasie fazy randomizowanej (mediana czasu leczenia podczas fazy randomizacji wyniosła: grupa ruksolitynibu: 63 dni vs grupa BAT: 29 dni) i w ciągu 28 dni, a także z powodu: aGvHD, progresji choroby podstawowej, niewydolności wielonarządowej, posocznicy czy wstrząsu septycznego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa, aGvHD: zgony; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 tyg. [REACH 2 (Zeiser 2020, Von Bubnoff 2020)]

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*
		Ruksolitynib N=152	BAT N=150		
Zgony	ogółem	72 (47%)	77 (51%)	0,92 (0,73; 1,16)	>0,05
	w czasie fazy randomizowanej	43 (28%)	36 (24%)	1,18 (0,81; 1,73)	>0,05
	w ciągu 28 dni	15 (9,9%)	21 (14,0%)	0,70 (0,38; 1,30)	>0,05
	z powodu aGvHD	34 (22%)	37 (25%)	0,91 (0,60; 1,36)	>0,05
	z powodu nowotworu złośliwego (progresja choroby podstawowej)	8 (5%)*	8 (5%)*	0,99 (0,39; 2,48)	>0,05
	z powodu niewydolności wielonarządowej	3 (2%)*	1 (1%)*	2,96 (0,43; 20,55)	>0,05
	z powodu posocznicy	4 (3%)*	3 (2%)*	1,32 (0,33; 5,19)	>0,05
	z powodu wstrząsu septycznego	3 (2%)*	3 (2%)*	0,99 (0,23; 4,22)	>0,05

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Ogółem występowanie AEs raportowano u 95% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 93% pacjentów w grupie BAT, natomiast ciężkie AEs wystąpiły u odpowiednio: 38% i 34% pacjentów, różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) nie były istotne statystycznie. Natomiast u pacjentów leczonych ruksolitynibem istotnie statystycznie częściej dochodziło do modyfikacji dawki (NNH=3) i przerwania leczenia z powodu AEs (NNH=15) niż w grupie BAT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa, aGvHD: AEs; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 tyg. [REACH 2 (Zeiser 2020)]

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*	NNH (95% CI)*
		Ruksolitynib N=152	BAT N=150			
AEs	ogółem	145 (95%)	140 (93%)	1,02 (0,95; 1,09)	>0,05	–
	≥3 stopniu nasilenia	118 (78%)	117 (78%)	1,00 (0,88; 1,13)	>0,05	–
	prowadzące do modyfikacji dawki	58 (38%)	13 (9%)	4,40 (2,57; 7,69)	<0,05	3 (2; 4]
	prowadzące do przerwania leczenia	17 (11%)	7 (5%)	2,40 (1,05; 5,50)	<0,05	15 (7; 230)
Ciężkie AEs		57 (38%)	51 (34%)	1,10 (0,82; 1,49)	>0,05	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Spośród ciężkich AEs, najczęściej raportowano: posocznicę, biegunki i infekcje / reaktywacje cytomegalowirusa (różnice między porównywanymi grupami w częstości ww. ciężkich AEs nie były istotne statystycznie).

W grupie leczonej ruksolitynibem istotnie statystycznie częściej niż w grupie BAT raportowano: trombocytopenię ogółem (NNH=6) i o ≥3 stopniu nasilenia (NNH=8) i upadki (NNH=21). Ponadto, spośród AEs raportowanych do momentu odcięcia zbierania danych, tj. 25.07.2019 r., w grupie ruksolitynibu istotnie statystycznie częściej niż w grupie BAT występowały infekcje: ogółem (NNH=9), grzybicze (NNH=11) i wirusowe (NNH=7). Różnice w zakresie pozostałych raportowanych poszczególnych AEs między porównywanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych najczęściej występujących AEs, raportowanych u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup (tj. ruksolitynibu lub BAT) lub dla których różnice między porównywanymi grupami były istotne statystycznie.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa, aGvHD: najczęściej raportowane AEs; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: 24 tyg. [REACH 2 (Zeiser 2020, Von Bubnoff 2020)]

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*	NNT/NNH (95% CI)*
		Ruksolitynib N=152	BAT N=150			
Ciężkie AEs	posocznica	8* (5,3%)	3* (2,0%)	2,63 (0,77; 9,02)	>0,05	–
	biegunka	5* (3,3%)	1* (0,7%)	4,93 (0,78; 31,68)	>0,05	–
	infekcja/ reaktywacja cytomegalowirusa	4* (2,6%)	5* (3,3%)	0,79 (0,23; 2,67)	>0,05	–

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*	NNT/NNH (95% CI)*
		Ruksolitynib N=152	BAT N=150			
Poszczególne AEs	trombocytopenia	50 (33%)	27 (18%)	1,83 (1,22; 2,76)	<0,05	6 (4; 19)
	niedokrwistość	46 (30%)	42 (28%)	1,08 (0,76; 1,54)	>0,05	–
	infekcja cytomegalowirusem	39 (26%)	31 (21%)	1,24 (0,82; 1,88)	>0,05	–
	obrzęk obwodowy	28 (18%)	26 (17%)	1,06 (0,66; 1,72)	>0,05	–
	obniżenie liczby płytek krwi	26 (17%)	21 (14%)	1,22 (0,72; 2,07)	>0,05	–
	neutropenia	24 (16%)	19 (13%)	1,25 (0,72; 2,17)	>0,05	–
	hipokaliemia	20 (13%)	25 (17%)	0,79 (0,46; 1,35)	>0,05	–
	nadciśnienie	16 (11%)	14 (9%)	1,13 (0,58; 2,20)	>0,05	–
	hipoalbuminemia	16 (11%)	15 (10%)	1,05 (0,55; 2,03)	>0,05	–
	gorączka	16 (11%)	17 (11%)	0,93 (0,49; 1,75)	>0,05	–
	niedobór magnezu	15 (10%)	20 (13%)	0,74 (0,40; 1,37)	>0,05	–
upadek	8 (5%)	1 (1%)	7,89 (1,31; 48,36)	<0,05	21 (10; 103)	
Poszczególne typy infekcji	infekcje (bez gruźlicy)	93* (61%)	89* (59%)	1,03 (0,86; 1,24)	>0,05	–
	infekcje (bez gruźlicy) o ≥ 3 stopniu nasilenia	49* (32%)	56* (37%)	0,86 (0,63; 1,18)	>0,05	–
	infekcje wirusowe	65 (42,8%)	50 (33,3%)	1,28 (0,96; 1,72)	>0,05	–
	infekcje bakteryjne	45 (29,6%)	48 (32,0%)	0,93 (0,66; 1,30)	>0,05	–
	infekcje bakteryjne o ≥ 3 stopniu nasilenia	18 (11,8%)	13 (8,7%)	1,37 (0,70; 2,67)	>0,05	–
AEs o ≥ 3 stopniu nasilenia, odnotowane do 28 dnia terapii	infekcje o 3 stopniu nasilenia	34 (22%)	28 (19%)	1,20 (0,77; 1,87)	>0,05	–
	trombocytopenia	41 (27%)	23 (15%)	1,76 (1,12; 2,78)	<0,05	8 (4; 40)
	niedokrwistość	33 (22%)	28 (19%)	1,16 (0,74; 1,82)	>0,05	–
	obniżenie liczby płytek krwi	22 (14%)	20 (13%)	1,09 (0,62; 1,89)	>0,05	–
	neutropenia	20 (13%)	14 (9%)	1,41 (0,75; 2,66)	>0,05	–
AEs do momentu odcięcia zbierania danych, tj. 25.07.2019 r.	infekcje	121 (79,6%)	104 (69,3%)	1,15 (1,01; 1,32)	<0,05	9 (4; 233]
	infekcje o 3 stopniu nasilenia	56 (37%)	42 (28%)	1,32 (0,95; 1,83)	>0,05	–
	infekcje grzybicze	26 (17,1%)	13 (8,7%)	1,97 (0,07; 3,67)	<0,05	11 (6; 112)
	infekcje grzybicze o ≥ 3 stopniu nasilenia	13 (8,6%)	6 (4,0%)	2,14 (0,83; 5,48)	>0,05	–
	infekcje wirusowe	87 (57,2%)	65 (43,3%)	1,32 (1,05; 1,67)	<0,05	7 (4; 38)
	infekcje bakteryjne	73 (48,0%)	68 (45,3%)	1,06 (0,83; 1,35)	>0,05	–
	infekcje bakteryjne o ≥ 3 stopniu nasilenia	33 (21,7%)	23 (15,3%)	1,42 (0,88; 2,29)	>0,05	–
	krwawienie o ≥ 3 stopniu nasilenia	19 (12%)	11 (7%)	1,70 (0,85; 3,42)	>0,05	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Wyniki dla pozostałych raportowanych w badaniu REACH 2 AEs przedstawiono w rozdz. 5.1.2. AKL wnioskodawcy.

W AKL przedstawiono także wyniki z 6-miesięcznego okresu obserwacji z badania REACH2, w momencie odcięcia zbierania danych 6.01.2020 r. (abstrakty: Mohty 2021 i Szer 2021).

Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu był zgodny z analizą pierwotną. Ogółem odnotowano 168 zgonów: 82 (53,9%) w grupie ruksolitynibu i 86 (57,3%) w ramieniu BAT (RR= 0,94 (95% CI: 0,77; 1,15); $p>0,05$). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (wskaźnik skorygowany o ekspozycję na 100 pacjento-lat) były: niedokrwistość (ruksolitynib: 181,7 vs BAT: 216,0), małopłytkowość (ruksolitynib: 158,6 vs BAT 122,3) i zakażenia wirusem cytomegalii (ruksolitynib: 127,7 vs BAT: 169,8).

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD)

Porównanie bezpośrednio ruksolitynib vs BAT (badanie REACH 3)

W badaniu REACH 3 w analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę przypisaną terapii do 24 tyg., odpowiednio: w grupie ruksolitynibu: 165 pacjentów i 158 pacjentów w grupie BAT.

Mediana czasu trwania ekspozycji na terapię (do 179. dnia obserwacji) w grupie ruksolitynibu wyniosła 25,6 tyg. (zakres: 0,7-25,6), a w grupie BAT: 24,0 tyg. (zakres: 0,6-25,6).

Zgony i nawroty choroby

W momencie odcięcia zbierania danych: 8.05.2020 r. w badaniu REACH 3, zaraportowano 19% zgonów ogółem w grupie ruksolitynibu i 16,5% w grupie BAT. Najczęstszymi przyczynami zgonów były: cGvHD (w tym leczenie cGvHD lub obu tych przyczyn: cGvHD i jej leczenia), nawrót lub progresja nowotworu złośliwego oraz infekcje. Różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) w zakresie częstości występowania zgonów nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa, cGvHD: zgony; ruksolitynib vs BAT, w momencie odcięcia zbierania danych: 8.05.2020 r. [REACH 3 (Zeiser 2021)]

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*
		Ruksolitynib N=165	BAT N=158		
Zgony	ogółem	31 (18,8%)	27 (16,5%)	1,10 (0,69; 1,75)	>0,05
	z powodu cGvHD lub leczenia lub obu tych przyczyn	22 (13,3%)	13 (7,9%) [^]	1,62 (0,86; 3,08)	>0,05
	z powodu nawrotu lub progresji nowotworu złośliwego	9 (5,8%)	8 (5,0%)	1,08 (0,44; 2,64)	>0,05
	z powodu infekcji	2 (1,2%)	6 (3,7%)	0,32 (0,07; 1,36)	>0,05

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Ogółem występowanie AEs raportowano u 97,6% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 92% pacjentów w grupie BAT, a różnice między porównywanymi grupami były istotne statystycznie. Ponadto, istotnie statystycznie częściej w grupie ruksolitynibu niż BAT raportowano: AEs prowadzące do modyfikacji dawkowania (NNH=4) i AEs ≥ 3 stopnia nasilenia prowadzące do modyfikacji dawkowania (NNH=6), AEs prowadzące do przerwania leczenia (NNH=10) i AEs ≥ 3 stopnia nasilenia prowadzące do przerwania leczenia (NNH=14), działania niepożądane ogółem (NNH=2) i działania niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=5), ciężkie działania niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=13) oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (NNH=16).

Ciężkie AEs wystąpiły u odpowiednio: 33% i 37% pacjentów, różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa, cGvHD: AEs; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: do 24 tyg. [REACH 3 (Zeiser 2021, Zeiser 2020a)]

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*	NNH (95% CI)*
		Ruksolitynib N=165	BAT N=158			
AEs	ogółem	161 (97,6%)	145 (91,8%)	1,06 (1,01; 1,13)	<0,05	17 (8; 98)
	≥ 3 stopniu nasilenia	94 (57,0%)	91 (57,6%)	0,99 (0,82; 1,20)	>0,05	–
	prowadzące do zgonu	12 (7,3%)	8 (5,1%)	1,44 (0,62; 3,34)	>0,05	–
	prowadzące do modyfikacji dawkowania	62 (37,6%)	26 (16,5%)	2,28 (1,54; 3,43)	<0,05	4 (3; 8)
	≥ 3 stopniu nasilenia prowadzące do modyfikacji dawkowania	38 (23,0%)	12 (7,6%)	3,03 (1,67; 5,57)	<0,05	6 (4; 12)
	prowadzące do przerwania leczenia	27 (16,4%)	11 (7,0%)	2,35 (1,23; 4,54)	<0,05	10 (6; 40)
	≥ 3 stopniu nasilenia prowadzące do przerwania leczenia	20 (12,1%)	8 (5,1%)	2,39 (1,11; 5,20)	<0,05	14 (7; 103)
	wymagające dodatkowej terapii	138 (83,6%)	131 (82,9%)	1,01 (0,91; 1,12)	>0,05	–
Ciężkie AEs	ogółem	55 (33,3%)	58 (36,7%)	0,91 (0,67; 1,22)	>0,05	–
	≥ 3 stopniu nasilenia	49 (29,7%)	53 (33,5%)	0,89 (0,64; 1,22)	>0,05	–
Działania niepożądane	ogółem	104 (63,0%)	45 (28,5%)	2,21 (1,70; 2,93)	<0,05	2 (2; 4)
	≥ 3 stopniu nasilenia	56 (33,9%)	23 (14,6%)	2,33 (1,53; 3,6)	<0,05	5 (3; 9)

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*	NNH (95% CI)*
		Ruksolitynib N=165	BAT N=158			
	≥3 stopniu nasilenia prowadzące do zgonu	7 (4,2%)	4 (2,5%)	1,68 (0,53; 5,28)	>0,05	–
	ciężkie	27 (16,4%)	16 (10,1%)	1,62 (0,92; 2,87)	>0,05	–
	ciężkie ≥3 stopniu nasilenia	25 (15,2%)	12 (7,6%)	1,99 (1,05; 3,81)	<0,05	13 (6; 160)
	prowadzące do zgonu	7 (4,2%)	4 (2,5%)	1,68 (0,53; 5,28)	>0,05	–
	prowadzące do przerwania leczenia	16 (9,7%)	6 (3,8%)	2,55 (1,06; 6,20)	<0,05	16 (8; 233)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Spośród poszczególnych raportowanych w badaniu REACH 3 AEs, wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii (ruksolitynibu) względem BAT w zakresie częstości występowania następujących AEs: niedokrwistości (NNH=6), infekcji wirusem BK (NNH=23), hipercholesterolemii (NNH=23) oraz infekcji grzybiczych ≥3 stopniu nasilenia (NNH=20), a także wzrostu poziomów: aminotransferazy alaninowej (NNH=9), aminotransferazy asparaginianowej (NNH= 13), kreatyniny (NNH=10), gamma-glutamylotransferazy (NNH=16), amylazy (ogółem: NNH=20, ≥3 stopniu nasilenia: NNH=33), lipazy (NNH=20) i gamma-glutamylotransferazy ≥3 stopniu nasilenia (NNH=20). W zakresie ciężkich AEs, istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z BAT raportowano infekcje dolnych dróg oddechowych (NNH=41). Różnice między porównywanymi grupami (ruksolitynib vs BAT) w częstości występowania pozostałych raportowanych w badaniu REACH 3 poszczególnych AEs nie osiągnęły istotności statystycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych najczęściej występujących AEs, raportowanych u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup (tj. ruksolitynibu lub BAT) lub dla których różnice między porównywanymi grupami były istotne statystycznie.

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa, cGvHD: najczęściej raportowane AEs; ruksolitynib vs BAT, okres obserwacji: do 24 tyg. [REACH 3 (Zeiser 2021, Zeiser 2020a)]

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*	NNH (95% CI)*
		Ruksolitynib N=165	BAT N=158			
Hematologiczne AEs	niedokrwistość	48 (29,1%)	20 (12,7%)	2,30 (1,45; 3,70)	<0,05	6 (3; 13)
	niedokrwistość ≥3 stopniu nasilenia	21 (12,7%)	12 (7,6%)	1,68 (0,87; 3,26)	>0,05	–
	trombocytopenia	35 (21,2%)	23 (14,6%)	1,46 (0,91; 2,35)	>0,05	–
	trombocytopenia ≥3 stopniu nasilenia	25 (15,2%)	16 (10,1%)	1,50 (0,84; 2,68)	>0,05	–
	neutropenia	18 (10,9%)	8 (5,1%)	2,15 (0,99; 4,74)	>0,05	–
AEs żołądkowo-jelitowe	biegunka	17 (10,3%)	21 (13,3%)	0,78 (0,43; 1,40)	>0,05	–
	nudności	15 (9,1%)	16 (10,1%)	0,90 (0,46; 1,73)	>0,05	–
Infekcje	ogółem	105* (63,6%)	89* (56,3%)	1,13 (0,95; 1,36)	>0,05	–
	ogółem ≥3 stopniu nasilenia	32* (19,4%)	29* (18,4%)	1,06 (0,67; 1,66)	>0,05	–
	wirusowe	56* (33,9%)	46* (29,1%)	1,17 (0,85; 1,61)	>0,05	–
	bakteryjne	46* (27,9%)	41* (25,9%)	1,07 (0,75; 1,54)	>0,05	–
	grzybicze	19* (11,5%)	9* (5,7%)	2,02 (0,96; 4,28)	>0,05	–
	grzybicze ≥3 stopniu nasilenia	11 (6,7%)	3 (1,9%)	3,51 (1,08; 11,55)	<0,05	20 (10; 271)
	niewiadomego pochodzenia	35* (21,2%)	32* (20,3%)	1,05 (0,69; 1,60)	>0,05	–
	zapalenie płuc	18 (10,9%)	20 (12,7%)	0,86 (0,48; 1,55)	>0,05	–
	infekcja wirusem BK	9 (5,5%)	2 (1,3%)	4,31 (1,07; 17,53)	<0,05	23 (11; 366)
Nieprawidłowość i w wynikach badań laboratoryjnych	wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	25 (15,2%)	7 (4,4%)	3,42 (1,57; 7,57)	<0,05	9 (5; 22)
	wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej ≥3 stopniu nasilenia	7 (4,2%)	0 (0%)	Peto OR=7,35 (1,65; 32,81)	<0,05	23 (11; 55)

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)*	Wartość p*	NNH (95% CI)*	
	Ruksolitynib N=165	BAT N=158				
wzrost poziomu kreatyniny	23 (13,9%)	7 (4,4%)	3,15 (1,43; 7,01)	<0,05	10 (6; 29)	
wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	16 (9,7%)	4 (2,5%)	3,83 (1,38; 10,76)	<0,05	13 (7; 47)	
wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	15 (9,1%)	5 (3,2%)	2,87 (1,12; 7,48)	<0,05	16 (8; 137)	
hipokaliemia	13 (7,9%)	16 (10,1%)	0,78 (0,39; 1,54)	>0,05	–	
wzrost poziomu amylazy	11 (6,7%)	3 (1,9%)	3,51 (1,08; 11,55)	<0,05	20 (10; 271)	
wzrost poziomu amylazy ≥ 3 stopniu nasilenia	5 (3,0%)	0 (0%)	Peto OR=7,26 (1,24; 42,38)	<0,05	33 (14; 162)	
wzrost poziomu lipazy	10 (6,1%)	2 (1,3%)	4,79 (1,21; 19,26)	<0,05	20 (10; 126)	
hipercholesterolemia	9 (5,5%)	2 (1,3%)	4,31 (1,07; 17,53)	<0,05	23 (11; 366)	
wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy ≥ 3 stopniu nasilenia	11 (6,7%)	3 (1,9%)	3,51 (1,08; 11,55)	<0,05	20 (10; 271)	
Inne AEs	nadciśnienie	26 (15,8%)	20 (12,7%)	1,24 (0,73; 2,13)	>0,05	–
	gorączka	26 (15,8%)	15 (9,5%)	1,66 (0,92; 3,00)	>0,05	–
	kaszel	17 (10,3%)	11 (7,0%)	1,48 (0,73; 3,02)	>0,05	–
	zmęczenie	17 (10,3%)	12 (7,6%)	1,36 (0,68; 2,72)	>0,05	–
Ciężkie AEs	infekcja dolnych dróg oddechowych	4 (2,4%)	0 (0%)	Peto OR=7,21 (1,01; 51,71)	<0,05	41 (16; 6569)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Wyniki dla pozostałych raportowanych w badaniu REACH 2 AEs przedstawiono w rozdz. 5.2.2. AKL wnioskodawcy.

Wyniki badań o niższej wiarygodności

W odnalezionych badaniach, w ramach analizy bezpieczeństwa raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych:

aGvHD

- Gomez 2020, 2017 (okres leczenia: ok. 28 mies., okres obserwacji (mediana): 78 dni, N=23): reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem: 12 (15%), zgon: 10 (43,5%);
- Assouan 2018 (okres leczenia: ok. 15 mies., okres obserwacji (mediana): 134 dni, N=10): zakażenia III-IV stopnia: 9 (90%), infekcja: 3 (30%), cytopenia, w tym małopłytkowość III-IV stopnia: 7 (70%), niedokrwistość i ciężka neutropenia: 4 (40%), zgony z powodu wstrząsu septycznego: 2 (20%).

cGvHD

- Bousiou 2020 (okres obserwacji (mediana): 9 mies., N=15): infekcje opornymi bakteriami: 13 (86,6%), reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem: 8 (53%), zgon z powodu infekcji: 6 (40%);
- Ferreira 2021, 2020 (okres obserwacji (mediana): 43 mies., N=35): cytopenia: 11 (31%), infekcje bakteryjne: 7 (20%), infekcja wirusowa: 14 (40%), infekcja górnych dróg oddechowych: 8 (23%), reaktywacja cytomegalowirusa: 6 (17%), opryszczka pospolita: 2 (6%), półpasiec: 1 (3%), krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego: 1 (3%), inwazyjne zakażenia grzybicze: 4 (11%), zgon z powodu ciężkiego przebiegu cGvHD: 3 (8,5%), zgon z powodu infekcji: 4 (11,4%), zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca: 1 (3%);
- Hari 2020 (okres obserwacji: brak danych, N=481): posocznica: 8 (3,7%), gorączka: 9 91,9%), duszność: 8 (1,7%), niewydolność oddechowa: 8 (1,7%), ostre uszkodzenie nerek: 7 (1,5%), brak rozwoju: 7 (1,5%), grypa: 7 (1,5%), biegunka: 6 (1,2%), upadek: 6 (1,2%), zatorowość płucna: 6 (1,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych: 6 (1,2%), cytopenia: 2 (0,4%), zakażenia grzybicze: 1 (0,2%), nowotwór: 8 (1,7%), zgon z powodu SAE: 46 (9,6%), w tym z powodu infekcji: 13 (28,3%);
- Abedin 2019 (okres leczenia: ok. 30 mies., okres obserwacji (mediana): 163 dni, N=24): neutropenia: 1 (4%), cytopenia: 4 (17%), w tym trombocytopenia II stopnia: 1 (4%) i niedokrwistość II stopnia: 1 (4%), infekcje: 5 (21%), bakteryjne zapalenie płuc: 2 (8%), bakteriemia: 1 (4%), zakażenie dróg moczowych:

1 (4%), infekcja wirusowa: 4 (16%), reaktywacja cytomegalowirusa: 1 (4%), wirus opryszczki pospolitej typu I: 1 (4%), zakażenie kryptokokami płucnym: 1 (4%);

- White 2021, 2020 (okres leczenia: ok. 49 mies., okres obserwacji (mediana): 12 mies., N=115): oporność wymagająca zmiany na inną terapię: 17 (14,8%), śmiertelność bez nawrotu choroby: 14 (12%), nawrót choroby pierwotnej: 3 (2,6%), nietolerancja: 5 (4,3%);
- Wang 2021 (okres leczenia: ok. 33 mies., okres obserwacji (mediana): 401 dni, N=70): cytopenia: 36 (51,4%), w tym ciężka małopłytkowość: 15 (21,4%) i ciężka niedokrwistość: 8 (11,4%), reaktywacja cytomegalowirusa: 8 (11,4%), wirus Epsteina-Barra: 2 (2,9%), wirus opryszczki: 2 (2,9%).
- Schroeder 2022 (okres leczenia: 712 dni (95% CI: 72-1 014) dla cGvHD, N=549): ciężkie zdarzenia niepożądane: 33,9% pacjentów, jakiegokolwiek infekcyjne ciężkie zdarzenia niepożądane: 20,0%, jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane związane z ruksolitynibem: 7,7%, ciężka infekcja cytomegalowirusem: 0,4%, zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- Gomez 2020, 2017 (okres leczenia: ok. 22 mies., okres obserwacji (mediana): 181 dni, N=56): reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem: 11 (19,6%), zgon z powodu odpornej GvHD: 6 (7,6%) i innych przyczyn: 2 (2,5%).

Populacja mieszana: aGvHD i cGvHD

- Ochando 2020/ Fernandez-Caldas Gonzales 2020 (okres leczenia (mediana): 5 mies., okres obserwacji: brak danych, N=17): zgon z powodu powikłań wtórnych aGvHD: 2 (11,8%), powikłania poinfekcyjne: 2 (11,8%);
- Poyatos-Ruiz 2016 (okres leczenia: do 6.2016 r., okres obserwacji: brak danych, N=13): zajęcie przełyku: 1 (7,7%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

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

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL, EMA i FDA

Wnioskodawca wskazuje, że przeprowadził wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), Health Canada (HC) oraz Netherland Pharmacovigilance Centre Lareb. Sprawdzono również sygnały dotyczące występowania neuropatii obwodowej podczas stosowania ruksolitynibu opublikowane w biuletynie WHO. Nie wskazano daty przeprowadzonego wyszukiwania.

Na stronach internetowych URPL oraz HC wnioskodawca nie znalazł komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi. Działania niepożądane przedstawione w bazie Netherland Pharmacovigilance Centre Lareb nie wnoszą nowych informacji w odniesieniu do aktualnego ChPL Jakavi.

Wnioskodawca wskazuje przypadki neuropatii obwodowej podczas stosowania ruksolitynibu w różnych wskazaniach opisane w biuletynie WHO. Informacja ta nie została zawarta w aktualnym ChPL Jakavi.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 7.1 AKL wnioskodawcy.

Na stronach URPL i EMA analitycy Agencji podczas przeprowadzenia wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego w dniu 7.03.2023 nie odnaleźli nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ruksolitynibu.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Jakavi (ostatnia aktualizacja: 18.05.2022 r.).

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Jakavi do najczęściej występujących działań niepożądanych (≥1/10) w trakcie leczenia ruksolitynibem należą:

- w przypadku ostrej GvHD:
 - zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia CMV (cytomegalowirus)(w tym bardzo często stopnia ≥ 3 . wg CTCAE), posocznica (w tym bardzo często stopnia ≥ 3 . wg CTCAE), zakażenia dróg moczowych;
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość (w tym bardzo często stopnia 3 i 4. wg CTCAE), niedokrwistość (w tym bardzo często stopnia 3. wg CTCAE), neutropenia (w tym bardzo często stopnia 3 i 4. wg CTCAE), pancytopenia;
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia;
 - zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie;
 - zaburzenia żołądka i jelit: nudności;
 - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: ;;
- w przypadku przewlekłej GvHD:
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość (w tym bardzo często stopnia 4. wg CTCAE), niedokrwistość (w tym bardzo często stopnia 3. wg CTCAE), neutropenia;
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia;
 - zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
 - zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie;
 - zaburzenia żołądka i jelit: zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy;
 - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej;
 - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zwiększona aktywność kinazy kreatynowej;
 - zaburzenia nerek i dróg moczowych: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednio ruksolitynibu względem BAT w populacji z aGvHD wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: odpowiedzi na leczenie (ORR, całkowita odpowiedź na leczenie), ryzyka progresji, wydłużenia FFS. Mediana OS była dłuższa u pacjentów stosujących ruksolitynib niż w grupie BAT (odpowiednio: 11,1 vs 6,5 mies.), jednakże różnica między porównywanymi grupami nie była istotna statystycznie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ruksolitynibem a BAT w zakresie jakości życia.

W populacji z aGvHD wskazano także na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii względem BAT (porównanie bezpośrednio) w zakresie uzyskania ORR, częściowej odpowiedzi na leczenie i progresji choroby. W 32-miesięcznym okresie obserwacji, mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup (tj. ruksolitynib vs BAT), a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Pacjenci otrzymujący ruksolitynib mieli dłuższe FFS niż pacjenci stosujący BAT. W badaniu wskazano, iż mediana FFS w grupie ruksolitynibu nie została osiągnięta w okresie obserwacji, a w grupie BAT mediana FFS wyniosła 5,7 mies. Różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) były istotne statystycznie. W ramach oceny jakości życia wykazano istotną statystycznie korzyść ruksolitynibu względem BAT w zakresie poprawy jakości życia, mierzonej w skali EQ-5D-5L, EQ-5Q-5L/VAS oraz całkowitym wynikiem FACT-BMT, a także zwiększeniem prawdopodobieństwa umiarkowanie lepszego stanu w ocenie pacjenta oraz istotnym zmniejszeniem ryzyka braku zmiany stanu i nieco gorszego stanu zdrowia w skali PGIC.

W populacji z aGvHD nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ruksolitynibem a BAT w zakresie częstości występowania zgonów i AEs ogółem. Natomiast w populacji z cGvHD stosowanie ruksolitynibu wiązało się z istotnie statystycznie większą częstością występowania AEs ogółem.

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma ograniczeniami, m.in. została oparta na badaniach otwartych; w badaniach bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem, ruksolitynib porównywano z komparatorem zbiorczym tj. najlepszymi dostępnymi terapiami (BAT), w ramach którego stosowano nie tylko terapie aktualnie refundowane w Polsce; w badaniach bezpośrednich stwierdzono wysoki odsetek pacjentów przerywających terapię. Włączone do AKL wnioskodawcy badania o niższej wiarygodności w większości były

badaniami jednoramiennymi, o relatywnie niewielkich liczebnościach populacji. W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy, pacjenci pediatryczni (w wieku 12-18 lat) stanowili niewielki odsetek populacji lub odsetek ten w ogóle nie został wskazany, część badań dotyczyła wyłącznie pacjentów dorosłych.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także przeglądy systematyczne Hui 2020, Ali 2020, Shapiro 2020, Fatoum 2021 i Saleh 2019, a w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań uwzględniono także przeglądy systematyczne opublikowane po dacie złożenia wniosku: Fan 2022, Zhang 2022 i Kovalenko 2022. Ich wyniki wskazują, iż ruksolitynib jest skuteczną opcją leczenia sterydoopornej aGvHD i cGvHD, wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych są spójne z wynikami AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) „była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w leczeniu ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami”.

W ramach APD wnioskodawcy wskazano, iż komparatorem dla RUX jest najlepsza dostępna terapia (BAT). Ze względu na różnice w przebiegu choroby oraz w praktyce klinicznej wyodrębniono dwie subpopulacje: pacjentów z chorobą ostrą (aGvHD) oraz pacjentów z chorobą przewlekłą (cGvHD). W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorami w subpopulacji z aGvHD są: globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, mezenchymalne komórki macierzyste, metotreksat, mykofenolan mofetylu, ewerolimus, sirolimus, etanercept, infliksymab. W przypadku cGvHD są to: rytuksymab, fotofereza pozaustrojowa, imatynib, metotreksat, mykofenolan mofetylu, ewerolimus, sirolimus, ibrutynib, infliksymab.

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej świadczeniobiorcy i NFZ. Przyjęty horyzont czasowy AE wynosił 15 lat dla postaci ostrej (aGvHD) oraz 40 lat dla postaci przewlekłej (cGvHD), co wnioskodawca argumentuje oparciem na oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania. „(...) uwzględnione horyzonty czasowe są krótsze niż oczekiwana długość życia osoby z populacji ogólnej Polski będącej w wieku najmłodszego uczestnika badań klinicznych REACH 2 i REACH 3 (oczekiwana dalsza długość życia kobiety i mężczyzny w wieku 12 lat wynosi w Polsce odpowiednio 60,98 i 69,04 roku). Aspekt ten zapewnia, że w zadanym horyzoncie czasowym żadna z grup wieku modelowanych kohort pacjentów nie będzie żyła dłużej niż standardowa osoba z populacji generalnej Polski”.

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Zastosowano dwa modele Markowa ze względu na odrębne momenty oceny odpowiedzi oraz odmienne rokowania, jeden dla pacjentów z aGvHD oraz drugi dla pacjentów z cGvHD.

„W modelach kohorta pacjentów była przypisywana do leczenia ruksolitynibem lub BAT w punkcie początkowym analizy. Pacjenci w każdej kohorcie rozpoczynają od wyjściowego stanu zdrowia choroby (bazowa choroba), który składa się z serii stanów tunelowych, które tworzą pierwszy etap modelu”.

„Model dla ostrej GvHD składał się z 4. tygodniowych stanów tunelowych (ocena odpowiedzi w 28 dniu leczenia), a model dla przewlekłej GvHD składał się z 6. 4-tygodniowych stanów tunelowych (ocena odpowiedzi po około 6 miesiącach, tj. 168 dniu leczenia lub 24 tygodniu)”.

„Model dla przewlekłej GvHD został opracowany na podstawie modelu dla ostrej GvHD. Różnica w strukturze obydwu modeli dotyczyła: długości okresu przed oceną odpowiedzi na leczenie, wydłużenia maksymalnego horyzontu czasowego analizy i dostosowania momentu oceny odpowiedzi”.

Po ocenie odpowiedzi na leczenie w modelach uwzględniono następujące stany zdrowia:

- ogólna odpowiedź na leczenie:
 - odpowiedź całkowita;
 - odpowiedź częściowa;
- brak odpowiedzi;
- zgon.

Wykorzystano definicje odpowiedzi i braku odpowiedzi zgodnie z projektem badań REACH 2 i REACH 3.

Prawdopodobieństwo przejścia między stanami zdrowia zmienia się w czasie w oparciu o parametryczne modele OS, parametryczne modele czasu trwania odpowiedzi oraz parametryczne modele czasu trwania leczenia.

„Poza podstawowymi stanami zdrowia modele uwzględniały dodatkowo koszty i utraty użyteczności związane z powikłaniami choroby i zdarzeniami niepożądanymi. Zdarzenia niepożądane rejestrowano wyłącznie jako jednorazowe obniżenie użyteczności i ponoszony koszt w medianie czasu do danego zdarzenia obserwowanego w badaniach rejestracyjnych dla wnioskowanej technologii”.

Schematy przedstawiające struktury modeli przedstawiono na poniższych rycinach.



Ryc. 1 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy – postać ostra GvHD



Ryc. 2 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy – postać przewlekła GvHD

W obu modelach przyjęto cykl o długości 28 dni, zastosowano korektę połowy cyklu do wszystkich kosztów i efektów zdrowotnych, z pominięciem stanów przed oceną odpowiedzi na leczenie.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy: REACH2 (dane dotyczące pacjentów z aGvHD) oraz REACH3 (dane dotyczące pacjentów z cGvHD). W ramach AE uwzględniono następujące parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (tj. ruksolitynibu i BAT): OS, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, zdarzenia niepożądane („Model uwzględniał dwa główne powikłania ostrej GvHD: nawrót/progresję nowotworu złośliwego i transformację do przewlekłej GvHD oraz dwa powikłania przewlekłej GvHD: nawrót/progresję nowotworu złośliwego i nawrót przewlekłej GvHD.” oraz „zdarzenia stopnia 3 lub wyższego, które wystąpiły do momentu oceny odpowiedzi i cechowały się potencjalnym związkiem z leczeniem ruksolitynibem lub BAT”).

„Po momencie oceny odpowiedzi na leczenie, pacjenci w stanach zdrowia związanych z odpowiedzią (tj. odpowiadający ogółem w analizie podstawowej lub w przypadku ostrej GvHD w alternatywnym scenariuszu: pacjenci z odpowiedzią całkowitą i pacjenci z odpowiedzią częściową) mogą utrzymać odpowiedź i pozostać w tym samym stanie zdrowia, utracić odpowiedź i przejść do stanu zdrowia bez odpowiedzi lub umrzeć podczas każdego kolejnego cyklu horyzontu czasowego analizy. Pacjenci w stanie zdrowia bez odpowiedzi mogą pozostać w tym stanie lub umrzeć podczas każdego kolejnego cyklu horyzontu czasowego analizy.

Prawdopodobieństwa ww. przejść określono na podstawie dopasowania modeli parametrycznych przeżycia do danych pacjentów z badań REACH 2 i REACH 3 sklasyfikowanych zgodnie ze statusem odpowiedzi w 28 dniu dla ostrej GvHD lub 168 dniu dla przewlekłej GvHD”.

Odsetki żywych i martwych pacjentów w każdym cyklu w pierwszym etapie modelowania określono na podstawie skumulowanego ryzyka zgonu pacjentów otrzymujących ruksolitynib lub BAT (okresie przed oceną odpowiedzi).

Po momencie oceny odpowiedzi, przeżycie całkowite (OS) na cykl obliczano osobno dla każdego ramienia, przy użyciu ekstrapolowanych krzywych OS dla pacjentów z odpowiedzią i pacjentów nieodpowiadających ważonych odsetkiem odpowiedzi w momencie jej oceny. Te same modele OS dla odpowiadających i nieodpowiadających przypisano dla grupy z ruksolitynibem i grupy z BAT.

Ze względu na fakt, iż dane z badań REACH2 i REACH3 obejmowały krótszy okres obserwacji niż horyzont AE wnioskodawcy, wystąpiła konieczność ekstrapolacji danych z obserwacji. „W analizie podstawowej, OS z badania REACH 2 dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających (łącznie pacjentów leczonych ruksolitynibem lub BAT) intra- i ekstrapolowano przy użyciu modeli osobno dopasowanych do danych pacjentów z porównywanymi grupami (odpowiadających vs nieodpowiadających)”. Według wnioskodawcy, „podejście to zapewniło najlepsze dopasowanie do danych z badania REACH 2, ale ignoruje związek między tymi dwiema krzywymi, ponieważ unikalne parametryczne krzywe przeżycia mogą być wybrane na podstawie najlepszego dopasowania do każdego zestawu danych (tj. ogółem reagujących i nieodpowiadających). Opcjonalne podejścia z uwzględnieniem wspólnych funkcji lub korektą funkcji jednej grupy przy pomocy HR testowano w analizie wrażliwości”.

W AE wnioskodawcy wyboru modeli parametrycznych dokonano na podstawie:

- stopnia poprawności dopasowania modelu w oparciu o analizy statystyczne kryterium informacyjnego Akaike'a, Bayesowskiego kryterium informacyjnego Schwarz'a;
- wiarygodności klinicznej prognoz (np. brak tzw. „ogonowania”, tj. przeżycia grupy chorych, które rozciąga się w nieskończoność).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: ruksolitynibu, BAT (globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, ewerolimus, sirolimus, etanercept, infliksymab, imatynib, ibrutynib, rytuksymab);
- koszty podawania i monitorowania leczenia GvHD;
- koszty dodatkowego leczenia (metyloprednisolon, prednisolon, prednison, cyklosporyna, takrolimus);
- koszty opieki medycznej;
- koszty leczenia komplikacji (progresja/nawrót nowotworu, transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (infekcja CMV; trombocytopenia; anemia; obniżenie płytek krwi, krwinek białych, neutrofilii; neutropenia; zapalenie płuc; leukopenia; wzrost ALT, AST lub GGT; pancytopenia; nadciśnienie; ból głowy; sepsa; gorączka; zakażenie dróg moczowych).

Strukturę BAT określono na podstawie udziałów wykorzystania poszczególnych substancji w badaniach REACH2 i REACH3 oraz wyników ankiety eksperckiej. „W analizie wrażliwości uwzględniono odsetki wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w obrębie BAT na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski”.

„Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz programów leków z najniższą wyceną ryczałtu za diagnostykę (głównie badania moczu i krwi)” roczny ryczałt za diagnostykę w proponowanym programie lekowym wyznaczono na poziomie 324,48 PLN, tj. wyceny świadczeń: 5.08.08.0000046, „Diagnostyka w programie leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”, 5.08.08.0000049 „Diagnostyka w programie leczenia niskorosłych dzieci z zespołem Turnera”, 5.08.08.0000035 „Diagnostyka w programie leczenia dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy”, 5.08.08.0000099 „Diagnostyka w programie leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona” i 5.08.08.0000037 „Diagnostyka w programie leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym”.

Wnioskodawca określił koszt leczenia zdarzeń niepożądanych zakładając, że każde uwzględnione zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca wskazał, iż w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego wartości użyteczności zidentyfikowano 7 badań z czego „tylko dane z badań REACH 2 i REACH pozwalały na dokładną ocenę wagi użyteczności GvHD z podziałem na stany uwzględnione w modelu. Badania [95], [96], [98], [99], [100] (**komentarz**

analitka Agencji: pozostałe spośród odnalezionych w ramach wyszukiwania systematycznego wartości użyteczności) raportowały tylko ogólne wagi użyteczności GvHD jako komplikacji allo-HCT i na tej podstawie nie zostały uwzględnione w opracowaniu”.

W modelu wnioskodawcy dla obu postaci choroby uwzględniono różne zestawy wag użyteczności odnoszące się do różnych okresów leczenia.

Ostra GvHD:

- 1) etapu pierwszego do momentu uzyskania odpowiedzi;
- 2) okres od tygodnia 4 do tygodnia 11 dla stanów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie;
- 3) okres od tygodnia 12 dla stanów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie.

Przewlekła GvHD:

- 1) etapu pierwszego do momentu uzyskania odpowiedzi;
- 2) okres od tygodnia 24 do tygodnia 55 dla stanów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie;
- 3) okres od tygodnia 56 dla stanów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie.

„Wagi użyteczności analizowano według statusu odpowiedzi dla wszystkich pacjentów niezależnie od leczenia (tj. wszystkich pacjentów z ruksolitynibem i BAT łącznie) (...). Mając na uwadze różne wejściowe wartości wag użyteczności pacjentów włączonych do badań klinicznych, wartości wag użyteczności dla poszczególnych stanów zostały określone na podstawie zmian wag użyteczności osobno dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie.”

W AE wnioskodawcy uwzględniono także utratę użyteczności wynikającą z:

- nawrotu/progresji nowotworu złośliwego,
- transformacji do przewlekłej GvHD lub nawrotu przewlekłej GvHD.

Dodatkowo w modelach wnioskodawcy uwzględniono obniżenie wag użyteczności wynikające ze starzenia się pacjentów oraz koszty i utraty użyteczności związane z powikłaniami choroby i zdarzeniami niepożądanymi. Zdarzenia te rejestrowano wyłącznie jako jednorazowe obniżenie użyteczności i ponoszony koszt w medianie czasu do danego zdarzenia obserwowanego w badaniach rejestracyjnych dla wnioskowanej technologii. Nie uwzględniono ich natomiast jako oddzielnych stanów zdrowia, - wnioskodawca przyjął założenie, iż ekstrapolacja danych OS z badań REACH 2 i REACH 3 uwzględniała zwiększone ryzyko zgonu związane z tymi zdarzeniami.

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 38. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie		Źródło
Charakterystyka pacjentów	wiek, średnia [lata]	pacjenci z aGvHD: 49,5 pacjenci z cGvHD: 46,5		Zeiser 2020 Zeiser 2021 niepubl kowane dane dostarczone wraz z modelami analiz ekonomicznych
	masa ciała, średnia [kg]	pacjenci z aGvHD: 66,9 pacjenci z cGvHD: 68,2		
	Średnia powierzchnia ciała [m ²]	pacjenci z aGvHD: 1,80 pacjenci z cGvHD: 1,79		
	odsetek mężczyzn	pacjenci z aGvHD: 59,2 pacjenci z cGvHD: 61,1		
OS przed momentem oceny odpowiedzi		Tabela nr 29. AE wnioskodawcy (s. 79-80)		REACH 2, REACH 3
OS po ocenie odpowiedzi				
Wartości użyteczności stanów zdrowia				
Wagi użyteczności		Tabela 39. Wagi użyteczności		Model ekonomiczny, badania REACH2 REACH3
		Stan	Waga użyteczności	
		Ostra GvHD		

Parametr		Wartość / założenie		Źródło
		Punkt początkowy		
		Tydzień 4-11: Odpowiedź		
		Tydzień 4-11: Brak odpowiedzi		
		Tydzień 12+: Odpowiedź		
		Tydzień 12+: Brak odpowiedzi		
		Przewlekła GvHD		
		Punkt początkowy		
		Tydzień 24-55: Odpowiedź		
		Tydzień 24-55: Brak odpowiedzi		
		Tydzień 56+: Odpowiedź		
		Tydzień 56+: Brak odpowiedzi		
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty			
ruksolitynib	z RSS (koszt NFZ)	[redacted]	[redacted]	Założenia wnioskodawcy
	bez RSS (cena hurtowa)	[redacted]	[redacted]	Obwieszczenie MZ z 21.06.2022 r., dane wnioskodawcy (dot. cen za Jakavi 10 mg)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Badanie REACH 2 (dane niepublikowane), model ekonomiczny wnioskodawcy

Parametr		Wartość / założenie		Źródło
BAT	globulina antytymocytna	za leczenie i pobyty	24 620,00 PLN	Obwieszczenie MZ, 55/2022/DSOZ, Uchwała 3/2022/IV Rady NFZ, Komunikat DGL z dnia 30.01.2023 r., POLTRANSPLANT. 2018, Uchwała Nr 19/2022/IV NFZ, Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022
	fotofereza pozaustrojowa:	za 1 procedurę i pobyty	5 000,00 PLN	
	metotreksat	za 2,5 mg	6,60 PLN	
	mykofenolan mofetylu	za 500 mg	1,49 PLN	
	ewerolimus	za 1 mg	29,27 PLN	
	etanercept	za 25 mg/ 0,5 mL	94,75 PLN	
	infliksymab	za 100 mg	276,68 PLN	
	sirolimus	za 1 mg	16,68 PLN	
	imatynib	za 100 mg	1,20 PLN	
	brutynib	za 140 mg	125,41 PLN	
	rytuksymab	za 100 mg	354,83 PLN	
Odsetki pacjentów stosujących BAT w Polsce	Tabela 40. BAT w aGvHD			Zeiser 2021
	Lek	Odsetek		
	globulina antytymocytna	14,81%		
	fotofereza pozaustrojowa	30,37%		
	komórki mezenchymalne	0,00%		
	metotreksat	3,70%		
	mykofenolan mofetylu	18,52%		
	ewerolimus	1,48%		
	sirolimus	2,22%		
	etanercept	16,30%		
	infliksymab	12,59%		
	Tabela 41. BAT w cGvHD			
	Lek	Odsetek		
	rytuksymab	3,80%		
	fotofereza pozaustrojowa	34,81%		
	imatynib	5,06%		
	metotreksat	6,33%		
	mykofenolan mofetylu	22,15%		
	ewerolimus	3,16%		
	sirolimus	4,43%		
	brutyn b	17,09%		
	infliksymab	3,16%		
	Koszt podawania i monitorowania leczenia GvHD	Tabela 42. Koszt podawania i monitorowania leczenia GvHD		
Lek		Koszt	Opis	
ruksolitynib		2,38 PLN	na podanie (porada amb. co 28 dni; diagnostyka - badanie krwi, moczu)	
globulina antytymocytna		0,00 PLN	w koszcie procedury	
fotofereza pozaustrojowa		0,00 PLN		
metotreksat		10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	
mykofenolan mofetylu	10,12 PLN			

Parametr	Wartość / założenie			Źródło
	ewerolimus	10,12 PLN		
	sirolimus	10,12 PLN		
	etanercept	10,12 PLN		
	infliksymab	322,00 PLN	za podanie, dożylnie	
	imatyn b	10,12 PLN	na tydzień (W11 co mies.)	
	ibrutynib	10,12 PLN		
	rytuksymab	322,00 PLN	za podanie, dożylnie	
Koszt opieki	Tabela 43. Koszty opieki			Założenia, 129/2021/DSOZ 55/2022/DSOZ 1/2022/DSOZ
	Kategoria	Koszt (NFZ)		
	Oddział przeszczepu szpiku	2 395,00 PLN	za pobyt	
	Szpitalna izba przyjęć	0,00 PLN	ryczałt dobowy	
	Oddział ogólny szpitala	1 195,00 PLN	za pobyt	
	Oddział intensywnej terapii	850,68 PLN	za osobodzień (minimalny)	
	Porada specjalistyczna	44,00 PLN	za wizytę	
	Porada ogólna	44,00 PLN	za wizytę	
	Nagła porada specjalistyczna	44,00 PLN	za wizytę	
Wizyta specjalisty	44,00 PLN	za wizytę		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 44. Koszt leczenia AE's			Założenia, 55/2022/DSOZ
	AE's	Koszt		
	Infekcja CMV	4 178,00 PLN		
	Trombocytopenia	417,00 PLN		
	Anemia	417,00 PLN		
	Obniżenie płytek krwi, krwinek białych, neutrofilii	417,00 PLN		
	Neutropenia	417,00 PLN		
	Zapalenie płuc	1 602,00 PLN		
	Leukopenia	417,00 PLN		
	Wzrost ALT, AST lub GGT	417,00 PLN		
	Pancytopenia	417,00 PLN		
	Nadciśnienie	0 PLN		
	Ból głowy	0 PLN		
	Sepsa	4 178,00 PLN		
Gorączka	417,00 PLN			
Zakażenie dróg moczowych	417,00 PLN			
Koszt leczenia komplikacji	Progresa/nawrót nowotworu: 36 153,00 PLN za epizod (grupa S01 „Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.”) Transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD: 3 342,00 PLN			Założenia, 55/2022/DSOZ

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki CUA: RUX vs BAT w aGvHD

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej, porównanie ruksolitynib vs BAT, aGvHD

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS/ bez RSS	
	RUX	BAT
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	dominacja	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT w populacji z aGvHD jest tańsze i skuteczniejsze z RSS. Oszacowany ICUR dla porównania RUX vs BAT z RSS wykazywał dominację RUX, . Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki CUA: RUX vs BAT w cGvHD

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej, porównanie ruksolitynib vs BAT, cGvHD

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS/ bez RSS	
	RUX	BAT
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT w populacji z cGvHD . Oszacowany ICUR dla porównania RUX vs BAT z RSS wyniósł natomiast bez RSS wyniósł . Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

aGvHD

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ, dla porównania RUX vs BAT, dla poszczególnych wnioskowanych dawek wynosi:

- Jakavi 10/15/20 mg, 56 tab. (niezależnie od RSS):
- Jakavi 5 mg, 56 tab. (niezależnie od RSS):

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanych cen zbytu netto dla poszczególnych dawek oraz od efektywnych cen zbytu netto z RSS.

cGvHD

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ, dla porównania RUX vs BAT, dla poszczególnych wnioskowanych dawek wynosi:

- Jakavi 10/15/20 mg, 56 tab. (niezależnie od RSS): ██████████
- Jakavi 5 mg, 56 tab. (niezależnie od RSS): ██████████

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanych cen zbytu netto dla poszczególnych dawek oraz od efektywnych cen zbytu netto z RSS.

W związku z faktem, iż w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy odnaleziono i włączono randomizowane badania (REACH2 i REACH3), dowodzące wyższość ruksolitynibu nad BAT, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli 28. w AE wnioskodawcy (po 56 wariantów dla aGvHD i cGvHD).

Deterministyczna analiza wrażliwości

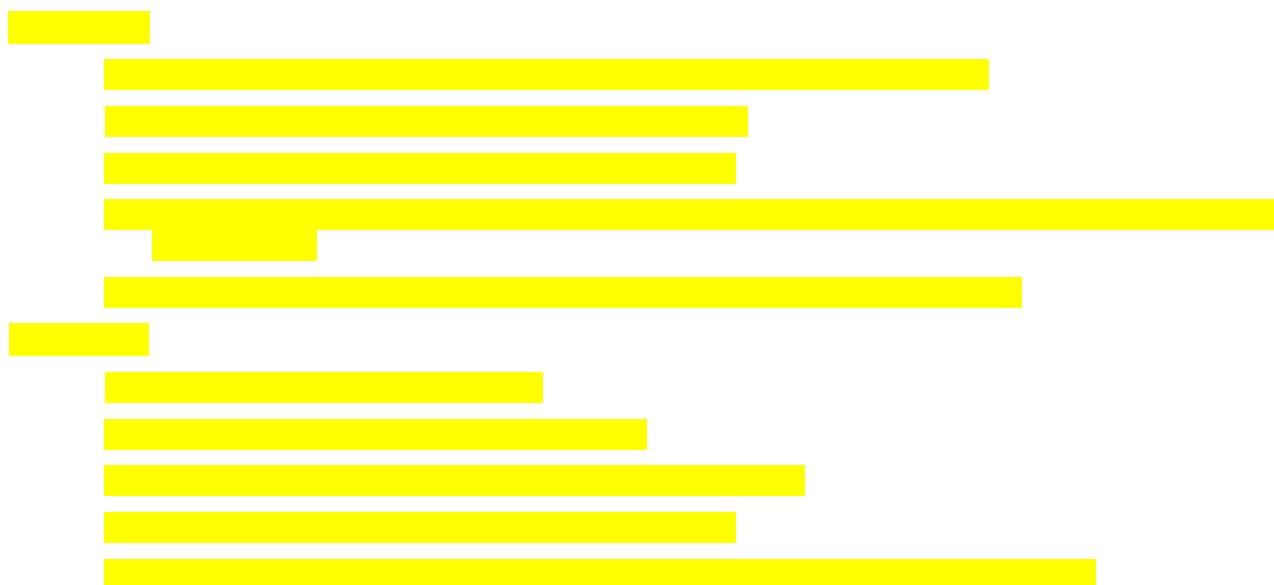
W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 12.3. AE wnioskodawcy.

Tabela 47. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Testowany parametr / założenie		Wartość parametru	Perspektywa NFZ ICUR [PLN/QALY]	
			z RSS	bez RSS
aGvHD				
Wartość analizy podstawowej			██████████	██████████
ostra_SA03	Globulina antytymocytarna: koszt na poziomie mg	41,50 PLN / mg	██████████	██████████
ostra_SA04	Alternatywny koszt fotoferezy pozaustrojowej	13 979,26 PLN	██████████	██████████
ostra_SA05	Koszt pobytu na oddziale intensywnej terapii: średnia arytmetyczna	3 428,15 PLN	██████████	██████████
ostra_SA06	Koszt pobytu na oddziale intensywnej terapii: maksymalny	4 906,14 PLN	██████████	██████████
ostra_SA13	Brak kosztu opieki standardowej	-	██████████	██████████
ostra_SA17	Modelowanie osobno dla ramion badania	-	██████████	██████████
ostra_SA21	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji OS	Wykładnicza	██████████	██████████
ostra_SA30	Odsetek odpowiedzi: skrajne scenariusze	Jakavi: 95% LCI, BAT: 95% UCI	██████████	██████████
ostra_SA40	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi – BAT	Gompertz	██████████	██████████
ostra_SA44		Gen Gamma	██████████	██████████
ostra_SA48	Opcjonalne warianty długości stosowania porównywanych interwencji	Ekstrapolacja na podstawie stosowanego leczenia	██████████	██████████
ostra_SA50		KM na podstawie stosowanego leczenia	██████████	██████████
cGvHD				

Testowany parametr / założenie		Wartość parametru	Perspektywa NFZ ICUR [PLN/QALY]	
			z RSS	bez RSS
Wartość analizy podstawowej				
przewl_SA04	Alternatywny koszt fotoferezy pozaustrojowej	13 979,26 PLN		
przewl_SA09	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% UCI		
przewl_SA17	Modelowanie osobno dla ramion badania	-		
przewl_SA37	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - Jakavi	Gen Gamma		
przewl_SA53	Horyzont czasowy	5 lat		
przewl_SA55	Brak dyskontowania	Stopy dyskontowe równe 0%		

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazały, iż największy wpływ na oszacowania AE (tj. największy wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej lub zmiana wniosku) miało uwzględnienie:



Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej – użyteczności wnioskowanej technologii w leczeniu aGvHD wynosi: 99,0% z RSS (96,6% bez RSS), a w leczeniu cGvHD wynosi: 54,3% z RSS oraz 87,8% bez RSS.

Prawdopodobieństwo wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatorów (tj. większej liczby QALY) wyniosło: 99,0% w przypadku aGvHD oraz 96,6% w przypadku cGvHD.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W ramach AE wnioskodawcy nie uwzględniono przeszczepienia komórek mezenchymalnych. W ramach włączonych do AKL badań, przeszczepienie komórek mezenchymalnych było uwzględnione jako jedna z interwencji w ramieniu komparatora. Ponadto jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów wskazał stosowanie przeszczepienie komórek mezenchymalnych jak alternatywną technologię, która jest stosowana rzadko (ok 10-15% pacjentów).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wyniki AE przedstawiono z perspektywy NFZ, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną. Ze względu na implementację w modelu, nie było możliwości przeprowadzenia analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej, należy mieć jednak na uwadze, iż wyniki z perspektyw NFZ i wspólnej były zbieżne (różnica ICUR nie przekraczała 1%).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT?
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną AW.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 5. AE wnioskodawcy):

- „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego chorych na GvHD. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji i z tego powodu jednym z ograniczeń była potrzeba ekstrapolacji wyników poza okres badania w celu modelowania horyzontu dożywnotnego”.
- „Innym ograniczeniem tej analizy było to, że niektóre dane wejściowe modelu były oparte na założeniach ze względu na brak danych z badań lub odpowiednich publikacji. Na przykład odsetek wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w kolejnych liniach i koszty zasobów medycznych były oparte na założeniach. Są to brakujące dane, które mogą wymagać dalszych badań celu jednoznacznego potwierdzenia wniosków z analizy”.
- „Dodatkowym ograniczeniem analizy był brak wcześniejszych modeli ekonomicznych, na podstawie których możliwe byłoby oparcie analiz dla wnioskowanej technologii. Przeprowadzone przeglądy systematyczne wykazały istotne luki informacyjne w zakresie zarówno opłacalności leczenia GvHD jak i wag użyteczności pacjentów z GvHD”.
- „Struktura modeli wykorzystanych w niniejszej analizie odzwierciedla uproszczony przebieg bardzo złożonej choroby. Pacjenci z analizowanej populacji mogą doświadczać GvHD w różnych narządach o różnym stopniu nasilenia. Ponadto, nie było możliwe przeprowadzenie modelowania dla wszystkich potencjalnie możliwych linii leczenia, które może otrzymać pacjent z GvHD, biorąc pod uwagę niepewność, jakie kolejne terapie zostaną zastosowane, jak również oczekiwaną skuteczność takich kolejnych terapii. Nie było jednak możliwe przeprowadzenie bardziej złożonego modelu z uwzględnieniem dostępnych danych – model o bardziej złożonej strukturze wymagałby dalszych założeń i prawdopodobnie zmniejszyłby jego wiarygodność”.

- „Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych w długoterminowym horyzoncie czasowym)”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem BAT wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

W AE wnioskodawcy, w ramach BAT nie uwzględniono stosowania przeszczepienia komórek mezenchymalnych. Procedura została uwzględniona w ramach AKL, jednak wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wskazał, iż „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”.

Należy mieć jednak na uwadze, iż komparatorem jest technologia możliwa do zastosowania, w ocenianym wskazaniu, ponadto jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów wskazał szacowany odsetek pacjentów stosujących ww. terapię na poziomie 10-15%. Pominięcie części refundowanych w Polsce komparatorów wpływa na ograniczoną wiarygodność oszacowań przedstawionych w AE wnioskodawcy.

Ograniczeniami AE wnioskodawcy są również konieczność ekstrapolacji danych dot. skuteczności, a także brak danych dotyczących m.in. zużycia zasobów, przez który konieczne było oparcie zużycia na założeniach. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne założenia dotyczące kluczowych parametrów (nie testowano alternatywnego zużycia zasobów, z wyjątkiem RUX oraz BAT).

Wyniki AE przedstawiono z perspektywy NFZ, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną. Ze względu na implementację w modelu, nie było możliwości przeprowadzenia analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej, należy mieć jednak na uwadze, iż wyniki z perspektyw NFZ i wspólnej były zbieżne (różnica ICUR nie przekraczała 1%).

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: danych literaturowych oraz arbitralnych założeń wnioskodawcy.

W związku z faktem, iż horyzont AE wnioskodawcy przekraczał okres obserwacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy i wykorzystanych następnie w ramach AE, konieczna była ekstrapolacja danych – potrzebę tą wnioskodawca uznał za ograniczenie analizy. Również zdaniem analityków Agencji może to wpływać na niepewność oszacowań. Ograniczenia wskazane w ramach AKL mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowanych wyników CUA.

Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z danych NFZ, komunikatów DGL, Obwieszczenia MZ oraz na podstawie założeń wnioskodawcy.

Po dacie złożenia wniosku zmianie uległa wysokość proggu opłacalności, jednak w ramach przekazanych uzupełnień wnioskodawca w zaktualizowanym modelu elektronicznym uwzględnił aktualny próg. W uzupełnieniu uwzględniono także aktualizację kosztów ibrutynibu, etanerceptu, infliksymabu, imatynibu i rytuksymabu, a także wskaźnika cen towarów i usług, liczby sprzedanych opakowań leków refundowanych, cen leków refundowanych nabywanych w aptece na receptę (uwzględniono dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu oraz ujawnienia ewentualnych błędów modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i analizę konwergencji oraz walidację zewnętrzną.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca systematycznie testował model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji, ponadto testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 1 analizę ekonomiczną będącą przeglądem systematycznym badań klinicznych z meta-analizą, w którym oceniono również koszty uzyskania odpowiedzi na leczenie pacjentów z przewlekłą GvHD oporną na leczenie kortykosteroidami. „W badaniu wykazano, że ruksolitynib wiąże się z najwyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowitej i częściowej), a metotreksat wiąże się z najwyższym wskaźnikiem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Koszt uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu ruksolitynibu był najwyższy wśród wszystkich interwencji. Niemniej jednak koszt uzyskania odpowiedzi częściowej lub całkowitej po zastosowaniu wnioskowanej technologii był niższy od tego kosztu dla ibrutynibu i pomalidomidu, ale wyższy od kosztu pozostałych interwencji uwzględnionych w badaniu.”

„Na uwagę zasługuje fakt, iż przedstawione powyżej porównanie efektów klinicznych cechuje się niską wiarygodnością – zestawiono ze sobą wskaźniki odpowiedzi na poszczególne leczenie pochodzące z różnych badań klinicznych lub ich metaanaliz”.

W odniesieniu do walidacji zewnętrznej, wnioskodawca wskazał, iż „Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich”.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że dla porównania ruksolitynibu względem BAT jest:

- tańsze i skuteczniejsze w przypadku pacjentów z aGvHD przy uwzględnieniu RSS;

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia w analizie części komparatorów (tj. przeszczepienia komórek mezenchymalnych).

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa także konieczność ekstrapolowania wyników dot. skuteczności, a także brak danych m.in. dot. zużycia zasobów, co wiązało się z koniecznością modelowania na podstawie założeń i ograniczało wiarygodność analizy.

W ramach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował 56 scenariuszy, największe zmiany powodowało uwzględnienie:



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej – użyteczności wnioskowanej technologii w leczeniu aGvHD wynosi: 99,0% z RSS, 96,6% bez RSS, w leczeniu cGvHD wynosi: 54,3% z RSS oraz 87,8% bez RSS.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono modeli ekonomicznych, na podstawie których możliwe byłoby oparcie analiz dla wnioskowanej technologii, co wnioskodawca uznał za ograniczenie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia decyzji o refundacji preparatu Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego dla pacjentów ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami.

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym (obejmującym lata: 2023-2024).

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację, w której ruksolitynib nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (założono brak stosowania wnioskowanej technologii oraz stosowanie BAT (globulina antytymocytna, fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, ewerolimus, sirolimus, etanercept, infliksymab, imatynib, ibrutynib, rytuksymab). W scenariuszu nowym założono, że ruksolitynib będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji oraz będzie przejmować udziały BAT.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania wpływu na budżet odnoszące się jedynie do części pacjentów, tj. tych którzy w scenariuszu nowym będą stosować RUX (nie uwzględniono pacjentów, którzy w scenariuszach istniejącym oraz nowym stosowaliby BAT). Przyjęto założenie, że wnioskowana technologia przejmie [] (w scenariuszu nowym uwzględniono jedynie pacjentów, którzy niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia w ramach BAT, będą przechodzili na leczenie RUX).

„Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z GvHD, którzy w wyniku inicjalizacji proponowanego programu lekowego będą korzystać z wnioskowanej technologii w danym roku w Polsce. Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego AWB)”.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od oszacowanej liczebności populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby pacjentów z allo-HCT w wieku 7 lat i starszych w latach 2009 - 2020 (NFZ. Statystyki. 2022);
- współczynników występowania ostrej i przewlekłej postaci GvHD wg wyników badań Wojnar 2006 i Wojnar 2006a;
- odsetka występowania przewlekłej postaci GvHD po ostrej (wśród pacjentów z przewlekłą GvHD) wg wyników badania Wojnar 2006a i Bachier 2021;
- odsetka pacjentów z GvHD z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami wg ekspertów klinicznych z Polski;
- założenia, że wszyscy pacjenci spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Dodatkowo przeprowadzone alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej z wykorzystaniem liczby chorych, u których w latach 2009 – 2020 rozliczono świadczenia dedykowane GvHD, tj. 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”) i 5.52.01.0001461 („przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)”. W ramach tej metody przyjęto 50% (od 25% do 75%) wykorzystanie ww. świadczeń wśród pacjentów z GvHD po allo-HCT (u pozostałych: odrzucenie przeszczepu lub GvHD po innym przeszczepie niż allo-HCT).

Aktualny udział poszczególnych technologii wchodzących w skład BAT określono na podstawie: danych z badań REACH2 i REACH3 (analiza podstawowa) oraz informacji od ekspertów klinicznych.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej. Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W AWB wnioskodawcy uwzględniono jedynie pacjentów, którzy w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii będą zmieniać leczenie GvHD (którzy w ramach scenariusza istniejącego stosują BAT a w ramach nowego scenariusza – ruksolitynib). Należy mieć na uwadze, iż oszacowania kosztów w scenariuszu istniejącym oraz nowym nie uwzględniają kosztów związanych z pacjentami, którzy zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym stosowaliby BAT ().

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań z uwzględnieniem oszacowania populacji na podstawie liczby pacjentów z allo-HCT. Oszacowanie na podstawie liczby chorych, u których w latach 2009 – 2020 rozliczono świadczenia dedykowane GvHD przedstawiono w rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ²	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

² dotyczy pacjentów z GvHD

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ. Wydatki te wyniosą:

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2 letni horyzont, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy mieć jednak na uwadze, iż przedstawione oszacowania dotyczą jedynie pacjentów, którzy w ramach scenariusza istniejącego stosują BAT a w ramach nowego scenariusza – ruksolitynib.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Należy mieć na uwadze, iż, pomimo że przeszczepienie komórek mezenchymalnych było jedną z opcji terapeutycznych w AKL, wnioskodawca wskazał, że nie jest uwzględniane jako technologia opcjonalna w złożonych analizach. Zarówno w AE jak i w AWB nie uwzględniono przeszczepienia komórek mezenchymalnych, co stanowi jednak ograniczenie analiz, dodatkowo jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał, iż będzie stosowane u ok. 10-15% pacjentów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Jakavi nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie bezpłatny dla pacjentów, ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na finansowanie ze środków publicznych ruksolitynibu w innym wskazaniu niż aktualnie oceniane, będzie on dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1152.0, Ruksolitynib
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której analogicznie do AE testował wpływ alternatywnych wartości kluczowych parametrów (łącznie 58 scenariuszy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 8. AWB wnioskodawcy):

- „W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet”.

- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów”.
- „Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w ramach oceny liczebności populacji pacjentów z analizowanej populacji przyjęto szereg założeń zwiększających tą liczebność. Uwzględniono dane NFZ na temat chorych w wieku 7 lat i starszych, uwzględniono dane dotyczące wskaźnika występowania GvHD z lat 1992 – 2003 oraz przyjęto włączania wszystkich pacjentów do leczenia ruksolitynibem na początku każdego roku horyzontu czasowego BIA”.
- „Powyższe aspekty mogły nieznacznie zawyżyć obserwowane dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego”.
- „Co więcej, część parametrów BIA określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski. I sam fakt wykorzystania opinii ekspertów w miejsce innego źródła danych stanowi ograniczenie analizy. Niemniej jednak, uwzględniono opinie aż 7 ekspertów klinicznych z czołowych ośrodków medycznych w Polsce”.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowanie populacji docelowej oparto na 2 metodach (oszacowanie na podstawie liczby pacjentów z pacjentów z allo-HCT w wieku 7+ oraz na podstawie liczby pacjentów w wieku 7+ u których wykazywano świadczenia dedykowane GvHD), w ramach, których uzyskano zbieżne wyniki. Ponadto w ramach prac nad AWA uzyskano opinie ekspertów, którzy wskazywali, iż w pierwszym roku analizy leczenie RUX, stosowałoby między 50 a 200 pacjentów ().

W AWB wnioskodawcy nie uwzględniono przeszczepienia komórek mezenchymalnych (możliwego do zastosowania w Polsce w ramach BAT), co wpływa na ograniczoną wiarygodność przedstawionych oszacowań.

W ramach odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał: „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”.

Należy mieć jednak na uwadze, iż pomimo braku wpływu na wyniki inkrementalne, nieuwzględnienie części populacji docelowej uniemożliwiło oszacowanie kosztów sumarycznych w scenariuszach istniejącym oraz nowym, co wpływa na wiarygodność AWB. Ponadto w analizach wnioskodawcy nie oszacowano także obecnych wydatków NFZ we wnioskowanym wskazaniu.

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analiz wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (w których uwzględniono alternatywne wartości liczebności populacji):

- wariant minimalny,
- wariant maksymalny.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych AWB wnioskodawcy.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny i wariant maksymalny, oszacowania wnioskodawcy (wyniki inkrementalne) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Wariant podstawowy				
Wariant maksymalny				

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazują, iż w ramach wariantu maksymalnego prognozowane wydatki względem wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy

Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości (szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 16. AWB wnioskodawcy), warianty, w ramach których odnotowano największą zmianę względem przedstawiono poniżej.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Scenariusz			Zmiana vs analiza podstawowa			
			bez RSS		z RSS	
			Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Analiza podstawowa	Wariant prawdopodobny					
	Wariant minimalny					
	Wariant maksymalny					
Metoda B oceny liczebności populacji docelowej	Wariant prawdopodobny					
	Wariant minimalny					
	Wariant maksymalny					
100% wykorzystanie Jakavi	Wariant prawdopodobny					
	Wariant minimalny					
	Wariant maksymalny					
CUA: SA01	BAT: zgodnie z odpowiedziami ekspertów z Polski	Wariant prawdopodobny				
CUA: SA02	Perspektywa wspólna	Wariant prawdopodobny				
CUA: SA03	Globulina antytymocytarna: koszt na poziomie mg	Wariant prawdopodobny				
CUA: SA04	Alternatywny koszt fotoferezy pozaustrojowej	Wariant prawdopodobny				
CUA: SA05	Koszt pobytu na oddział intensywnej terapii: średnia arytmetyczna	Wariant prawdopodobny				
CUA: SA06	Koszt pobytu na oddział intensywnej terapii: maksymalny	Wariant prawdopodobny				
CUA: SA52	Zużycie Jakavi i BAT na podstawie mediany	Wariant prawdopodobny				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na zakres przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań (tj. pominięcie populacji pacjentów, którzy zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę udziałami

stosowaliby BAT) nie było możliwe oszacowanie kosztów ponoszonych w scenariuszach istniejącym oraz nowym w leczeniu pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające wszystkich pacjentów kwalifikujących się do stosowania ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu (tj uwzględniono także pacjentów, którzy zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym będą stosowali BAT). W obliczeniach wykorzystano sposób oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie liczby pacjentów z alloHCT w wieku 7 lat i więcej.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazały, że koszty sumaryczne w scenariuszu nowym z uwzględnieniem RSS wyniosą ok [redacted] w 1. roku oraz ok [redacted] w 2. roku analizy (bez RSS odpowiednio: [redacted] [redacted]). W scenariuszu istniejącym koszty sumaryczne w 1. roku analizy wyniosą ok [redacted] w 2. roku ok [redacted].

Przedstawione oszacowania w zakresie wyników inkrementalnych nie wykazały różnic względem oszacowań wnioskodawcy, tym samym nie wpływają na wnioskowanie.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted].

Wyniki przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały stabilność modelu.

Główne ograniczenia analizy wynikają z nieuwzględnienia jako komparatora przeszczepienia komórek mezenchymalnych, pominięcia części populacji docelowej w oszacowaniach tj. pominięcie populacji pacjentów, którzy zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę udziałami stosowaliby BAT (pominięcie nie wpływało na wyniki inkrementalne).

Dodatkowe oszacowania analityków Agencji wykazały, że koszty sumaryczne w scenariuszu nowym z uwzględnieniem RSS wyniosą ok [redacted] w 1. roku oraz ok [redacted] w 2. roku analizy (bez RSS odpowiednio: [redacted] [redacted]). W scenariuszu istniejącym koszty sumaryczne w 1. roku analizy wyniosą ok [redacted] w 2. roku ok [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania leku Jakavi we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano objęcie refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczanego na refundację cen leków oryginalnych (sumaryczną redukcję wydatków skalkulowano na poziomie około 25%) oraz redukcję kosztów leków na poziomie 15% przy przedłużeniu refundacji na kolejny okres (założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji). W AR założono wprowadzenie odpowiedników dla produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) oraz obniżenie ceny produktu leczniczego Prejuta (pertuzumab) przy przedłużeniu decyzji refundacyjnej.

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie oszczędności [REDAKTOWANE]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość [REDAKTOWANE] nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych w okresie 2 lat. [REDAKTOWANE]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Eksperti ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści wnioskowanego programu lekowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Uwagi do poszczególnych części wnioskowanego programu lekowego zgłoszone przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Część programu		prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz	prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha Ordynator Kliniki Hematologii i Transplantologii Centrum Medycyny Nieinwazyjnej, Gdańsk	prof. dr hab. n. med. Jacek Wachowiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Klinika Onkologii, hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedra Pediatrii UM, Poznań
Kryteria kwalifikacji	ogólne	„Pacjent po allo-HCT; obecność GVHD opornej na kortykosteroidy”	„Nieobecność aktywnych ciężkich zakażeń” – powinno być „niekontrolowanych ciężkich zakażeń”	„1. Ostra lub przewlekła GvHD z wykładnikami oporności na leczenie kortykosteroidem; 2. Wiek co najmniej 12 lat; 3. Brak wykładników aktywnego zakażenia; 4. Brak przeciwskażeń do stosowania leku wg chpl; 5. Wykluczenie ciąży i karmienia piersią”
	szczegółowe: aGvHD	„Obecność GVHD opornej na kortykosteroidy”	„W aGvHD w stopniu II dopuszczalne są niższe dawki systemowej sterydoterapii w leczeniu I linii (0.5-1 mg/kg); dawka sterydoterapii poprzedzającej terapię ruksolitynibem powinna uwzględniać te zalecenia (Lancet Haematol. 2020;7(2):e157-e67)”	„1. rozpoznanie ostrej GvHD stopnia II-IV wg kryteriów np. Glucksberga lub MAGIC; 2. niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami definiowana jako jedno z poniższych: a. progresja choroby w zakresie jakiegokolwiek narządu w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania ≥ 2 mg/kg mc. metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, b. brak odpowiedzi na kortykosteroidy w ciągu 7 dni, c. niecałkowita odpowiedź na leki immunosupresyjne w tym kortykosteroidy po 28 dniach stosowania”
	szczegółowe: cGvHD		„W cGvHD w postaci umiarkowanej w praktyce klinicznej dopuszczalne są niższe dawki systemowej sterydoterapii w leczeniu I linii (0.5-1 mg/kg)”.	1. rozpoznanie umiarkowanej lub ciężkiej cGvHD wg kryteriów National Institutes of Health; 2. niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami definiowaną jako jedno z poniższych: a. progresja objawów w trakcie przyjmowania metyloprednizolonu w dawce ≥ 1 mg/kg mc. Lub odpowiedn ka przez 2 tygodnie, b. stabilizacja objawów w trakcie przyjmowania metyloprednizolonu w dawce $\geq 0,5$ mg/kg mc. Lub odpowiedn ka przez miesiąc, c. nawrót objawów przy próbie odstawienia metyloprednizolonu lub odpowiednika.”
Określenie czasu leczenia w programie	„Do czasu ustąpienia wszystkich objawów GVHD lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności”.	„Brak uwag”	„Leczenie powinno być kontynuowane do całkowitego ustąpienia objawów aktywnej GvHD lub do chwili stwierdzenia któregokolwiek z kryteriów w wyłączenia z programu.”	

Część programu		prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz	prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha Ordynator Kliniki Hematologii i Transplantologii Centrum Medycyny Nieinwazyjnej, Gdańsk	prof. dr hab. n. med. Jacek Wachowiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Klinika Onkologii, hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedra Pediatrii UM, Poznań
Kryteria wyłączenia z programu		„Progresja GVHD lub wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności.”	„Brak uwag”	„1. progresja GvHD; 2. brak jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie po maksymalnie: a. 8 tygodniach w przypadku aGvHD, b. 24 tygodniach w przypadku cGvHD, 3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami aktualnej na dzień wydania chpl”
Schemat dawkowania leków w programie	ruksolitynib	„2 x 10 mg”	„Brak uwag”	„2 x 10 mg na dobę”
	modyfikacja dawkowania ruksolitynibu	„Możliwość zwiększenia dawki”	„Brak uwag”	„Redukcja dawki dobowej do 2 x 5 mg na dobę w przypadku wykładników cytopenii i/lub hepatopatii”
Badania przy kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem		„Jak w propozycji programu lekowego.”	„Brak uwag”	1. „morfologia krwi obwodowej; 2. bilirubina cał., ALAT, ASPAT, 3. kreatynina 4. stężenie IgG 5. u kobiet w wieku rozrodczym – test ciążowy”
Monitorowanie leczenia		„Jak w propozycji programu lekowego.”	„Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i przy braku istotnej toksyczności hematologicznej i wątrobowej kontrola morfologii i parametrów wątrobowych powinna być wymagana w większych odstępach czasu np. w aGVHD co 6-8 tygodni, w cGVHD co 8-12 tygodni”	„1. morfologia krwi co 2 tygodnie do dnia 28, a następnie co 4 tygodnie; 2. bilirubina cał., ALAT, ASPAT, kreatynina co 2 tygodnie do dnia 28, a następnie co 4 tygodnie”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym tj. leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz.>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.03.2023 r., przy zastosowaniu słów kluczowych: jakavi, ruxolitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną. W rekomendacjach negatywnych wskazano na brak złożenia wniosków refundacyjnych. W dwóch dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla Jakavi (ruksolitynib) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2022	Leczenie pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą i przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których odpowiedź na kortykosteroidy jest niewystarczająca	<p><u>Rekomendacja negatywna:</u></p> <p>Firma Novartis nie złożyła wniosku do SMC dot. produktu leczniczego Jakavi w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których występuje nieadekwatna odpowiedź na kortykosteroidy; • pacjentów w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których odpowiedź na kortykosteroidy jest niewystarczająca
NICE 2022a		<p><u>Rekomendacja negatywna:</u></p> <p>Ze względu na fakt, iż firma Novartis potwierdziła, że nie zamierza składać wniosków dowodowych do oceny, NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania w NHS ruksolitynibu w leczeniu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, opornej na kortykosteroidy u osób w wieku 12 lat i starszych. Firma Novartis wskazała na małe prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności ruksolityn bu w ww. wskazaniu, w ramach zasobów NHS.</p>
NICE 2022b		<p><u>Rekomendacja negatywna:</u></p> <p>Ze względu na fakt, iż firma Novartis potwierdziła, że nie zamierza składać wniosków dowodowych do oceny, NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania w NHS ruksolitynibu w leczeniu ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, opornej na kortykosteroidy u osób w wieku 12 lat i starszych. Firma Novartis wskazała na małe prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności ruksolitynibu w ww. wskazaniu, w ramach zasobów NHS.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022a	Leczenie odpornej na leczenie steroidami lub zależnej od nich ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów w wieku 12 lat i starszych	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</u></p> <p>Dowody badania klinicznego wykazały, że u osób z oporną na leczenie steroidami lub steroidozależną aGvHD leczonych ruksolityn bem wystąpiła odpowiedź związana z ustąpieniem objawów choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Jakavi spełniał potrzeby pacjentów w zakresie objawów choroby i zapewnienia opcji leku doustnego z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi, który może być podawany w ramach leczenia ambulatoryjnego. W oparciu o przeprowadzoną przez CADTH ocenę dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Jakavi nie przedstawia dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie z publicznego wykazu – dlatego obniżenie ceny jest wymagane. W oparciu o publiczne ceny katalogowe, szacuje się, że Jakavi kosztuje w publicznych planach lekowych ok. 1,4mln dolarów w ciągu najbliższych 3 lat.</p> <p>Lek Jakavi powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany przez specjalistów, którzy mają doświadczenie w diagnozowaniu i prowadzeniu pacjentów z aGvHD, a koszt zostanie obniżony.</p>
CADTH 2022b	Leczenie przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiedź na kortykosteroidy lub inne terapie systemowe jest niewystarczająca	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</u></p> <p>Dowody z badania klinicznego wykazały, że Jakavi poprawia wyniki odpowiedzi związane z ustąpieniem oznak i objawów cGvHD. Jakavi spełniał potrzeby pacjentów w zakresie objawów choroby i zapewnienia opcji leku doustnego z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi. W oparciu o przeprowadzoną przez CADTH ocenę dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Jakavi nie przedstawia dobrej oceny wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie podanej w publicznym wykazie. Wymagana jest zatem obniżka ceny. W oparciu o publiczne ceny katalogowe, szacuje się, że Jakavi kosztuje w publicznych planach lekowych ok. 24 miliony dolarów w ciągu najbliższych 3 lat.</p> <p>Według kryteriów CADTH, lek Jakavi powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany przez specjalistów, którzy mają doświadczenie w diagnozowaniu i prowadzeniu pacjentów z cGvHD, a koszt zostanie obniżony.</p>
HAS 2022	Leczenie pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca (oporna lub zależna) na kortykosteroidy lub inne terapie systemowe.	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>Komitet HAS uznaje, że rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania leku Jakavi (ruksolitynib) jest znacząca we wskazaniu dopuszczonym do obrotu. Komisja wyraża zgodę na wpisanie na listę produktów leczniczych własnych kwalifikujących się do refundacji w ramach ubezpieczenia społecznego oraz w wykazie produktów własnych dopuszczonych do użytku we wspólnocie we wskazaniu dopuszczonym do obrotu i w dawkach dopuszczonych do obrotu.</p>

Zgodnie z informacjami na stronie walijskiej agencji AWMSG, wnioski o wydanie rekomendacji dla leku Jakavi stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą i ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których odpowiedź na kortykosteroidy jest niewystarczająca, spełnia kryteria odrzucenia w związku z oceną prowadzoną przez NICE. [AWMSG 2022]

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	<ul style="list-style-type: none"> Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833 			
	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Nie
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Belgia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Bułgaria	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Chorwacja	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Cypr	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Nie
	10 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	15 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Nie
	20 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Nie
Czechy	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Dania	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Estonia	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Tak
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Finlandia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Francja	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Grecja	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Nie

Państwo	<ul style="list-style-type: none"> Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833 			
	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Hiszpania	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Holandia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Irlandia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Islandia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Liechtenstein	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Litwa	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Luksemburg	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Łotwa	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Malta	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Niemcy	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Norwegia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Państwo	<ul style="list-style-type: none"> • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833 			
	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Portugalia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Rumunia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Słowacja	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Tak
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Słowenia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Szwajcaria	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Nie
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Szwecja	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Węgry	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Włochy	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Jakavi jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W dokumentach wnioskodawcy nie wskazano poziomu refundacji. W jednym z przedstawionych w tabeli krajów (Cypr) refundowane są tylko poszczególne dawki leku Jakavi (5, 15 i 20 mg). W większości krajów, w których lek Jakavi jest refundowany, stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.12.2022 r., znak PLR.4500.1746.2022.24.PRU, PLR.4500.1747.2022.21.PRU, PLR.4500.1748.2022.21.PRU, PLR.4500.1749.2022.21.PRU (data wpływu do AOTMiT 30.12.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758; Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282; Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789 oraz Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w już istniejącej grupie limitowej (ze względu na refundację w innym wskazaniu). Zaproponowano dla niego RSS.

Problem zdrowotny

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) to powikłanie występujące po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Wiąże się z nadmierną aktywnością limfocytów T skierowaną przeciwko antygenom zgodności tkankowej biorcy. GvHD to jedna z najczęstszych przyczyn zgonu biorców po przeszczepie allogenicznym.

GvHD dzieli się na typ ostry (aGvHD) i przewlekły (cGvHD), w zależności od obrazu klinicznego.

U około 35%-50% biorców po przeszczepie rozwija się ostra postać GvHD. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w stopniu ciężkim tej postaci pojawia się u 14% pacjentów. Objawy przewlekłej GvHD pojawiają się u około 50% pacjentów z przebytą wcześniej ostrą GvHD. Postać przewlekła występuje u 50-60% biorców w czasie od 3 miesięcy do 2 lat po przeszczepieniu.

U pacjentów pediatrycznych wskaźniki występowania przewlekłej GvHD są zwykle niższe niż u dorosłych. Jednym z najczęstszych czynników rozwoju cGvHD u dzieci jest wcześniejsze przebycie postaci aGvHD. aGvHD to jedna z głównych przyczyn zgonów u dzieci po przeszczepieniu komórek macierzystych. GvHD u dzieci najczęściej pojawia się przy przeszczepianiu komórek macierzystych krwi obwodowej dawcy niespokrewnionego (65%), najrzadziej (6%) w przypadku przeszczepów krwi pępowinowej rodzeństwa.

Przeżycie chorych związane jest ze stopniem nasilenia choroby. Przeżycie 6 letnie u pacjentów z objawami I stopnia wynosi 70%, II stopnia 50%, a III i IV stopnia 20%. Z kolei 10 letnie przeżycie osiąga 80% pacjentów z łagodną postacią GvHD. W przypadku ciężkiego przebiegu jest to jedynie 5%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne wskazał najlepsza dostępna terapia (ang. best available therapy, BAT). W Polsce w ramach BAT w leczeniu aGvHD stosowane są: globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab, natomiast w leczeniu cGvHD stosowane są: fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD)

W badaniu REACH 2, wykazano, iż w 28 dniu terapii, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, rozumiany jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie) był istotnie statystycznie większy wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem niż BAT (NNT=5).

W grupie stosującej ruksolitynib istotnie statystycznie więcej pacjentów niż w grupie BAT osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (NNT=7). Ponadto, wykazano, iż terapia ruksolitynibem wiązała się istotnie statystycznie niższym niż u pacjentów leczonych BAT ryzykiem progresji choroby (NNT=18) i uzyskaniem innej kategorii braku odpowiedzi na leczenie (NNT=26) w 28 dniu terapii. Natomiast różnice między porównywanymi grupami (ruksolitynib vs BAT) w zakresie uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, braku odpowiedzi na leczenie i mieszanej odpowiedzi na leczenie nie były istotne statystycznie. Ponadto, wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT, wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania: trwałej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (NNT=6), trwałej całkowitej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (NNT=10), trwałej częściowej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (NNT=14). W 24 miesięcznym okresie obserwacji, czas trwania

odpowiedzi na leczenie w grupie ruksolitynibu wyniósł 167,0 dni w porównaniu do 106,0 dni w grupie leczonej BAT.

Wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) w 28 dniu terapii w porównaniu z następującymi terapiami stosowanymi w ramach BAT: globuliną antytymocytarną (NNT=4); fotoferezą pozaustrojową (NNT=6); infliksymabem (NNT=4) i mykofenolanem mofetylu (NNT=4). Natomiast dla porównań ruksolitynibu z etanerceptem, ewerolimusem, niskimi dawkami metotreksatu i mezenchymalnymi komórkami macierzystymi różnice w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie nie osiągnęły istotności statystycznej.

Mediana OS była dłuższa u pacjentów stosujących ruksolitynib niż w grupie BAT (odpowiednio: 11,1 vs 6,5 mies.), jednakże różnica między porównywanymi grupami nie była istotna statystycznie.

Natomiast wykazano istotne statystycznie wydłużenie FFS w wyniku zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT (odpowiednio: 5 vs 1 mies.).

We wszystkich ocenianych punktach czasowych (tj. po 1, 12 i 18 miesiącach) odnotowano niższą skumulowaną częstość FFS, nawrotu lub progresji raka a także zgonu niezwiązanego z nawrotem, w wyniku zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT.

Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupą ruksolitynibu a grupą BAT w zakresie prawdopodobieństwa zaprzestania stosowania GKS w 56 dniu terapii. Wśród pacjentów stosujących ruksolitynib, u mniejszego odsetka niż w grupie BAT rozwinęła się przewlekła postać GvHD.

Wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT wiązało się z liczbowo większą poprawą funkcjonalności (jakości życia) wg kwestionariusza FACT-BMT (odpowiednio: ruksolitynib: 9,0 vs BAT; 4,5). Natomiast jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (zmiana wartości wskazanej do 24 tyg. względem baseline) była porównywalna między grupami ruksolitynibu i BAT, wyniosła 0,12 jednostek.

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD)

W badaniu REACH 3, wykazano, iż w 24 tyg. okresie obserwacji, odpowiedź na leczenie była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem niż BAT (NNT=5).

W grupie stosującej ruksolitynib istotnie statystycznie więcej pacjentów niż w grupie BAT osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie (NNT=5). Ponadto, wykazano, iż terapia ruksolitynibem wiązała się istotnie statystycznie niższym niż u pacjentów leczonych BAT ryzykiem progresji choroby (NNT=10). Natomiast różnice między porównywanymi grupami (ruksolitynib vs BAT) w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, niezmienionej i mieszanej odpowiedzi na leczenie oraz uzyskania innej kategorii braku odpowiedzi na leczenie nie były istotne statystycznie. Wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT, wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania najlepszej odnotowanej odpowiedzi do 24 tyg. terapii (NNT=7). Natomiast różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) w zakresie najlepszej odnotowanej całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie do 24 tyg. nie były istotne statystycznie.

W 12 miesięcznym okresie obserwacji, wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w dowolnym czasie, odpowiedź do 12 miesięcy utrzymało 68,5% osób w grupie ruksolitynibu i 40,3% pacjentów otrzymujących terapię BAT. W grupie badanej mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta, natomiast w grupie BAT wyniosła nieco ponad 6 mies.

Wykazano, iż stosowanie ruksolitynibu wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w 24 tyg. terapii w porównaniu z następującymi terapiami stosowanymi w ramach BAT: fotoferezą pozaustrojową (NNT=5), ibrutynibem (NNT=4) oraz mykofenolanem mofetylu (NNT=5). Natomiast dla porównań ruksolitynibu z ewerolimusem, imatynibem, infliksymabem, niskimi dawkami metotreksatu, rytuksymabem i sirolimusem różnice w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie nie osiągnęły istotności statystycznej.

W 32-miesięcznym okresie obserwacji, mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup (tj. ruksolitynib vs BAT), a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia po 12 mies. wyniosło 81,4% u pacjentów leczonych ruksolitynibem i 83,8% w grupie BAT.

Pacjenci otrzymujący ruksolitynib mieli dłuższe FFS niż pacjenci stosujący BAT. W badaniu wskazano, iż mediana FFS w grupie ruksolitynibu nie została osiągnięta w okresie obserwacji, natomiast dolna granica 95% przedziału ufności dla FFS w grupie ruksolitynibu została oszacowana na 18,6 miesiąca. W grupie BAT mediana FFS wyniosła 5,7 mies. Różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) były istotne statystycznie.

W okresie obserwacji wynoszącym (mediana) 57,3 tyg., zmarło 19% pacjentów w grupie ruksolitynibu i 17% w grupie BAT. Zgodny spowodowane pierwotnymi komplikacjami cGvHD stwierdzono w 13% przypadków zarówno w grupie ruksolitynibu, jak i BAT.

Dawka glikokortykosteroidów zmniejszała się w czasie w obu grupach, przy nieco większym spadku w przypadku ruksolitynibu. Przypadki nawrotu nowotworu u pacjentów z cGvHD były rzadkie w obu porównywanych grupach: wśród pacjentów stosujących ruksolitynib: u 5,8% doszło do nawrotu nowotworu, a w grupie BAT: 5,0%. Skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego była liczbowo porównywalna pomiędzy grupą leczoną ruksolitynibem a BAT.

Wykazano, że w czasie 24 tygodni terapii stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT, wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia, mierzoną w skali EQ-5D-5L, EQ-5Q-5L/VAS oraz całkowitym wyniku FACT-BMT, a także istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa umiarkowanie lepszego stanu w ocenie pacjenta (NNT=6) oraz istotnym zmniejszeniem ryzyka braku zmiany stanu (NNT=7) i nieco gorszego stanu zdrowia w skali PGIC (NNT=13). W przypadku pozostałych kategorii skali PGIC oraz w skali PGIS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami: ruksolitynib vs BAT.

Badania o niższej wiarygodności

- aGvHD

W badaniu Assouan 2018 odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 70% po medianie 1 miesiąca obserwacji, natomiast w badaniu Gomez 2020/2017: 69,5% po medianie 2 tygodni leczenia. Najwyższy odsetek odpowiedzi całkowitej odnotowano w badaniu Assouan 2018, wynoszący 50% (okres obserwacji: mediana 134 dni). W drugim badaniu odsetek odpowiedzi całkowitej wyniósł 21,7% (Gomez 2020 /2017). Wyniki dotyczące OS przedstawiono w badaniu Gomez 2020 /2017: OS wyniósł 83% po 12 miesiącach leczenia.

- cGvHD

Najwyższy odsetek odpowiedzi na leczenie odnotowano w badaniu Ferreira 2021: 89% pacjentów po medianie 4 tygodni leczenia. Podobny wynik uzyskano w badaniu Abedin 2019: 83% (czas obserwacji: mediana 163 dni). Najniższy odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskano w badaniu Gomez 2020: 57,1%. W badaniu Linn 2020 wskazano na porównywalny odsetek odpowiedzi na leczenie i odsetek pacjentów z korzyścią kliniczną pomiędzy ruksolitynibem, imatynibem i ibrutynibem. Najwyższy odsetek odpowiedzi całkowitych odnotowano w badaniu Wang: 48,6% (okres obserwacji: mediana 401 dni), a najniższy w badaniu Gomez 2020: 3,5% (okres obserwacji: mediana 181 dni).

Najwyższy odsetek OS odnotowano w badaniu Linn 2020: dla imatynibu: 96%; dla ruksolitynibu i ibrutynibu: 100% po 12 miesiącach leczenia. Najniższy wskaźnik OS wynoszący 66,0% po 12 miesiącach leczenia odnotowano w badaniu Wang 2021. Najwyższy wskaźnik FFS odnotowano w badaniu Abedin 2019: 88% po 6 miesiącach leczenia, natomiast najniższy, wynoszący 51,4% w badaniu Ferreira 2021/2020. W badaniu Linn 2020 FFS dla imatynibu wyniósł 71%; dla ruksolitynibu: 67%; a dla ibrutynibu był niższy i wyniósł 46% po 12 miesiącach.

- Populacja mieszana (aGvHD i cGvHD)

Najwyższy odsetek odpowiedzi na leczenie odnotowany w badaniu Ilhan 2020: 84% dla aGvHD po 28 dniach leczenia oraz 80,4% dla cGvHD do 28 dnia leczenia. W badaniu Poyatos-Ruiz 2016 odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł: 77%. Natomiast najwyższy odsetek odpowiedzi całkowitej odnotowano w badaniu Poyatos-Ruiz 2016, wynoszący 23%. W badaniu Ilhan 2020 odsetek wyniósł 20,5% dla cGvHD do 28 dnia leczenia i 19% dla aGvHD po 28 dniach leczenia, a w badaniu Ochando 2020 /Fernandez-Caldas Gonzales 2020 odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi całkowitej: 11,76%.

Analiza bezpieczeństwa

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD)

W badaniu REACH 2 mediana czasu trwania ekspozycji na terapię w grupie ruksolitynibu wyniosła 63 dni (zakres: 6-396), a w grupie BAT: 29 dni (zakres: 1-188).

Ogółem odnotowano 72 (47%) zgonów w grupie stosującej ruksolitynib i 77 (51%) zgonów w grupie BAT, różnice między porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. Większość zgonów, w obu porównywanych grupach spowodowana była aGvHD (odpowiednio: ruksolitynib: 22% vs BAT: 25%). Ogółem występowanie AEs raportowano u 95% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 93% pacjentów w grupie BAT, natomiast ciężkie AEs wystąpiły u odpowiednio: 38% i 34% pacjentów, różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) nie były istotne statystycznie. Natomiast u pacjentów leczonych ruksolitynibem istotnie statystycznie częściej dochodziło do modyfikacji dawkowania (NNH=3) i przerwania leczenia z powodu AEs (NNH=15) niż w grupie BAT.

Spośród ciężkich AEs, najczęściej raportowano: posocznicę, biegunki i infekcje / reaktywacje cytomegalowirusa (różnice między porównywanymi grupami w częstości ww. ciężkich AEs nie były istotne statystycznie).

W grupie leczonej ruksolitynibem istotnie statystycznie częściej niż w grupie BAT raportowano: trombocytopenię ogółem (NNH=6) i o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=8) i upadki (NNH=21). Ponadto, spośród AEs raportowanych do momentu odcięcia zbierania danych, tj. 25.07.2019 r., w grupie ruksolitynibu istotnie statystycznie częściej niż w grupie BAT występowały infekcje: ogółem (NNH=9), grzybicze (NNH=11) i wirusowe (NNH=7). Różnice w zakresie pozostałych raportowanych poszczególnych AEs między porównywanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD)

W badaniu REACH 3 mediana czasu trwania ekspozycji na terapię (do 179. dnia obserwacji) w grupie ruksolitynibu wyniosła 25,6 tyg. (zakres: 0,7-25,6), a w grupie BAT: 24,0 tyg. (zakres: 0,6-25,6).

W momencie odcięcia zbierania danych: 8.05.2020 r. w badaniu REACH 3, zaraportowano 19% zgonów ogółem w grupie ruksolitynibu i 16,5% w grupie BAT. Najczęstszymi przyczynami zgonów były: cGvHD (w tym leczenie cGvHD lub obu tych przyczyn: cGvHD i jej leczenia), nawrót lub progresja nowotworu złośliwego oraz infekcje. Różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) w zakresie częstości występowania zgonów nie były istotne statystycznie.

Ogółem występowanie AEs raportowano u 97,6% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 92% pacjentów w grupie BAT, a różnice między porównywanymi grupami były istotne statystycznie. Ponadto, istotnie statystycznie częściej w grupie ruksolitynibu niż BAT raportowano: AEs prowadzące do modyfikacji dawkowania (NNH=4) i AEs ≥ 3 stopnia nasilenia prowadzące do modyfikacji dawkowania (NNH=6), AEs prowadzące do przerwania leczenia (NNH=10) i AEs ≥ 3 stopnia nasilenia prowadzące do przerwania leczenia (NNH=14), działania niepożądane ogółem (NNH=2) i działania niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=5), ciężkie działania niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=13) oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (NNH=16). Ciężkie AEs wystąpiły u odpowiednio: 33% i 37% pacjentów, różnice między porównywanymi grupami (tj. ruksolitynib vs BAT) nie były istotne statystycznie.

Spośród poszczególnych raportowanych w badaniu REACH 3 AEs, wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii (ruksolitynibu) względem BAT w zakresie częstości występowania następujących AEs: niedokrwistości (NNH=6), infekcji wirusem BK (NNH=23), hipercholesterolemii (NNH=23) oraz infekcji grzybiczych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=20), a także wzrostu poziomów: aminotransferazy alaninowej (NNH=9), aminotransferazy asparaginianowej (NNH=13), kreatyniny (NNH=10), gamma-glutamylotransferazy (NNH=16), amylazy (ogółem: NNH=20, ≥ 3 stopnia nasilenia: NNH=33), lipazy (NNH=20) i gamma-glutamylotransferazy ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=20). W zakresie ciężkich AEs, istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z BAT raportowano infekcje dolnych dróg oddechowych (NNH=41). Różnice między porównywanymi grupami (ruksolitynib vs BAT) w częstości występowania pozostałych raportowanych w badaniu REACH 3 poszczególnych AEs nie osiągnęły istotności statystycznej.

Badania o niższej wiarygodności

- aGvHD

Najczęstszym działaniem niepożądanym pojawiającym się podczas leczenia była: reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem (15%, zakażenia III-IV stopnia (90%)). W 2 badaniach zmarło 43,5% pacjentów.

- cGvHD

Najczęstszym działaniem/zdarzeniem niepożądanym pojawiającym się podczas leczenia ruksolitynibem były: infekcje bakteryjne (występowały u od 20% do 86,6% pacjentów), infekcje wirusowe (16%-40%), infekcje górnych dróg oddechowych (23%), reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem (11,4%-53%, w tym ciężka infekcja CMV: 1,5%). W badaniach notowano zgony pacjentów z różnych przyczyn, w tym z powodu infekcji (11,4%-40%), ciężkiego przebiegu cGvHD (7,6%-8,5%), śmiertelność bez nawrotu choroby (12%), pojawienia się odporności wymagającej innego rodzaju terapii (14,8%) czy ciężkich zdarzeń niepożądanych (11,1%).

- Populacja mieszana (aGvHD i cGvHD)

Zgony z powodu powikłań wtórnych aGvHD raportowano u 11,8% pacjentów (w 2 badaniach) i powikłań poinfekcyjnych u 11,8% pacjentów (również w 2 badaniach).

Zgodnie z ChPL Jakavi do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) w trakcie leczenia ruksolitynibem należą:

- w przypadku ostrej GvHD: zakażenia CMV (cytomegalowirus)(w tym bardzo często stopnia ≥ 3 . Wg CTCAE), posocznica (w tym bardzo często stopnia ≥ 3 . wg CTCAE), zakażenia dróg moczowych; małopłytkowość (w tym bardzo często stopnia 3 i 4. wg CTCAE), niedokrwistość (w tym bardzo często stopnia 3. wg CTCAE), neutropenia (w tym bardzo często stopnia 3 i 4. wg CTCAE), pancytopenia; hipercholesterolemia; nadciśnienie; nudności; zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (w tym bardzo często stopnia 3. wg CTCAE), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej;
- w przypadku przewlekłej GvHD: małopłytkowość (w tym bardzo często stopnia 4. wg CTCAE), niedokrwistość (w tym bardzo często stopnia 3. wg CTCAE), neutropenia; hipercholesterolemia; ból głowy; nadciśnienie; zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy; zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej; zwiększona aktywność kinazy kreatynowej oraz zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT w populacji z aGvHD jest tańsze i skuteczniejsze z RSS [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania RUX vs BAT z RSS wykazywał dominację RUX, [redacted]. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT w populacji z cGvHD [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania RUX vs BAT z RSS wyniósł [redacted] natomiast bez RSS wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej - użyteczności wnioskowanej technologii w leczeniu aGvHD wynosi: 99,0% z RSS, 96,6% bez RSS, w leczeniu cGvHD wynosi: 54,3% z RSS oraz 87,8% bez RSS.

W związku z faktem, iż w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy odnaleziono i włączono randomizowane badania (REACH2 i REACH3), dowodzące wyższość ruksolitynibu nad BAT, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia w analizie części komparatorów (tj. przeszczepienia komórek mezenchymalnych).

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa także konieczność ekstrapolowania wyników dot. skuteczności, a także brak danych m.in. dot. zużycia zasobów, co wiązało się z koniecznością modelowania na podstawie założeń i ograniczało wiarygodność analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ. Wydatki te wyniosą: [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z nieuwzględnienia jako komparatora przeszczepienia komórek mezenchymalnych, pominięcia części populacji docelowej w oszacowaniach tj. pominięcie populacji pacjentów, którzy zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę udziałami stosowaliby BAT (pominięcie nie wpływało na wyniki inkrementalne).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Eksperti ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści wnioskowanego programu lekowego: potrzebę zmiany zapisu w ogólnych kryteriach włączenia: zamiast „nieobecność aktywnych ciężkich zakażeń” – powinno być „niekontrolowanych ciężkich zakażeń”; dopuszczenie stosowania niższych dawek systemowej sterydoterapii poprzedzającej terapię ruksolitynibem; wskazanie, iż leczenie ruksolitynibem powinno trwać „do czasu ustąpienia wszystkich objawów GVHD lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności”; możliwość redukcji dawki dobowej ruksolitynibu do 2 x 5 mg na dobę w przypadku wykładników cytopenii i/lub hepatopatii; dodanie oznaczenia stężenia IgG w ramach badań przy kwalifikacji do programu; wskazano alternatywną częstotliwość wykonywania badań w ramach monitorowania leczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną. W rekomendacjach negatywnych wskazano na brak złożenia wniosków refundacyjnych. W dwóch dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Abedin 2019 Abedin S, et al.: Efficacy, Toxicity, and Infectious Complications in Ruxolitinib-Treated Patients with Corticosteroid-Refractory Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):1689-1694.
- Ali 2020 Ali R, et al.: Safety and Efficacy of Ruxolitinib in Steroid-Resistant Graft Versus Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*, 2020, 136; Supplement 1 (23-24). <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/23/473833/Safety-and-Efficacy-of-Ruxolitinib-in-Steroid>
- Assouan 2018 Assouan D, et al.: Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 2018; 181(5): 687-689. doi: 10.1111/bjh.1467
- Beusterien 2010 Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL et al. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes* 8 (1): 1-9
- Bousiou 2019 Bousiou Z, et al.: Ruxolitinib in steroid-refractory chronic GVHD: Safety and efficacy. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 53 (449).
- clinicaltrialsregister.eu <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002584-33/results> (data dostępu: 25.03.2023 r.)
- Crespo 2012 Crespo C, Pérez-Simón JA, Rodríguez JM, Sierra J, Brosa M (2012) Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clinical therapeutics* 34 (8): 1774-1787.
- Fan 2022 Fan S, et al.: Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Front Immunol.* 2022 Aug 4;13:954268
- Fatoum 2021 Fatoum HA, Zeiser R, Hashmi SK. A Personalized Organ-Based Approach to the Treatment of Chronic GRAFT-VERSUS-HOST Disease. *Bone Marrow Transplantation* 2021 56 (76-78)
- Fernandez-Caldas 2020 Fernandez-Caldas Gonzalez P, et al.: Ruxolitinib in the treatment of corticosteroid-refractory graft-versus-host disease (GVHD). one single center experience. *Hemisphere*, 2020, 4, 1044-1045.
- Ferreira 2020 Ferreira AM, et al.: Long-term follow-up of ruxolitinib in treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Blood*, 2020, 136(SUPPL 1), 40-41. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/40/471267/Long-Term-Follow-up-of-Ruxolitinib-in-Treatment-of>
- Ferreira 2021 Ferreira AM, et al.: Long-Term Follow-Up of Ruxolitinib in the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021 27:9 (777.e1-777.e6)
- Forsythe 2018 Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ et al. (2018) Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR* 10 83.
- Gómez 2017 Gomez VE, et al.: Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: A multicenter survey study. *Blood* (2017) 130 Supplement 1.
- Gómez 2020 Gómez V, et al.: Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(3):641-648.
- Hari 2020 Hari P, et al.: Safety Analysis of Patients Who Received Ruxolitinib for the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease in an Expanded Access Program. *Blood* 2020 136 Supplement 1 (39-40). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118707039>
- Hui 2020 Hui L, et al.: Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(5):565-575.
- Ilhan 2020 Ilhan O, et al.: A new hope in the treatment of steroid-refractory graft versus host disease (SR-GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT): Ruxolitinib. *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (329-330)
- Kovalenko 2022 Kovalenko I, et al.: Ruxolitinib in chronic steroid-refractory graft-versus-host-disease. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1.
- Lachaine 2015 Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Couban S (2015) Economic evaluation of arsenic trioxide compared to all-trans retinoic acid+ conventional chemotherapy for treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia in Canada. *European journal of haematology* 95 (3): 218-229
- Le 2021 Lee S, et al.: Patient-Reported Outcomes (PROs) Among Patients With Steroid-Refractory or -Dependent Chronic Graft-vs-Host Disease (cGVHD) Randomized to Ruxolitinib (RUX) vs Best Available Therapy (BAT). *Blood* 2021 138 Supplement 1 (3909-).

- Le 2022 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
- Linn 2020 Linn SM, et al.: Single Centre, Retrospective Study to Evaluate Treatment Outcomes Following Tyrosine Kinase Inhibitor for Chronic Gvhd Treatment Including Ruxolitinib, Ibrutinib and Imatinib. *Blood* 2020 136 Supplement 1 (17-18)
- Locatelli 2021 Locatelli F, et al.: Ruxolitinib Vs Best Available Therapy in Patients with Steroid-Refractory/Dependent Chronic GRAFT-VSHOST Disease (CGVHD): subgroup Analyses of Overall Response Rate in the Phase 3 Reach3 Trial. *Bone marrow transplantation*, 2021, 56, 74-76.
- Mohty 2021 Mohty M., et al.: Ruxolitinib (RUX) Vs Best Available Therapy (BAT) in Patients with Steroid-refractory Acute GRAFT-VSHOST Disease (SR-AGVHD): 6-Month Follow-up from the Randomized, Phase 3 Reach2 Study. *Bone marrow transplantation*, 2021, 56, 80-82.
- Nafees 2008 Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes* 6 (1): 1-15
- Novitzky-Basso 2021 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>
- Ochando 2020 Ochando MT, et al.: Ruxolitinib in the treatment of corticosteroid-refractory graft-versus-host Disease (GVHD). One single center experience. *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (367-368).
- Poyatos-Ruiz 2016 Poyatos-Ruiz LL, et al.: Off-label use of ruxolitinib in refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Value in Health* 2016 19:7 (A576-).
- Saleh 2019 Saleh MF, et al.: Ruxolitinib in Steroid Refractory Graft Versus Host Disease (SR-GVHD): Systemic Literature Review. *Blood*, 2019 134, Supplement 1 (5682-). https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5682/425409/Ruxolitinib-in-Steroid-Refractory-Graft-Versus
- Schroeder 2022 Schroeder MA, et al.: Safety analysis of patients who received ruxolitinib for steroidrefractory acute or chronic graft-versus-host disease in an expanded access program. *Bone Marrow Transplantation*; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01673-y>
- Shapiro 2020 Shapiro RM, Antin JH. Therapeutic options for steroid-refractory acute and chronic GVHD: an evolving landscape. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(5):519-532.
- Socie 2018 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
- Socie 2019 Socie G, et al.: Trial design of a phase 3, randomized, open-label, multicenter study (REACH-2) to evaluate ruxolitinib over bat in patients with corticosteroid-refractory acute graft-versus-host disease post allo-HSCT. *Bone marrow transplantation*, 2019, 53, 462-463.
- Socie 2020 Socie G, et al.: Biomarker analysis in patients (PTS) with steroid-refractory acute graft-vs-host disease (AGVHD) treated with ruxolitinib (RUX) or best available therapy (bat) in the randomized, phase 3 reach2 study. *Blood*, 2020, 136 (SUPPL 1), 26-27. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/26/471249/Biomarker-Analysis-in-Patients-pts-with-Steroid>
- Stein 2018 Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P et al. (2018) Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health and quality of life outcomes* 16 (1): 1-12
- Szer 2021 Szer J., et al.: Efficacy and safety of ruxolitinib in patients with steroid-refractory acute graft-vs-host disease after crossover in the phase 3 reach2 study. *Hemasphere*, 2021, 5(SUPPL 2), 76-77.
- Von Bubnoff 2020 Von Bubnoff N, et al.: Safety analysis of ruxolitinib (RUX) vs best available therapy(BAT) in patients (PTS) with steroid-refractory (SR) acute graft-vs-host disease (AGVHD) in the randomized phase 3 REACH2 study. *Blood*, 2020, 136(SUPPL 1), 40-42.
- Von Bubnoff 2021 Von Bubnoff N, et al.: Safety analysis of Ruxolitinib (RUX) vs Best Available Therapy (BAT) in patients (pts) with Steroid-Refractory (SR) acute Graft-vs-Host Disease (aGVHD) in the randomized phase 3 REACH2 study. *Oncology Research and Treatment*, 2021, 44(SUPPL 2), 230-231.
- Wang 2021 Wang D, et al.: Efficiency and Toxicity of Ruxolitinib as a Salvage Treatment for Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front. Immunol.*, 30 June 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673636>

- Wehler E. SM, Kowal S., Campbell C., Boscoe A. (2018) A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. 23rd Congress of the European Hematology Association. Stockholm. <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215730/michael.storm.a.health.state.utility.model.estimating.the.impact.of.ivosidenib.html>
- White J, et al.: Multicenter, Retrospective Evaluation of Therapeutic Efficacy of Ruxolitinib for Chronic Gvhd Treatment. *Blood* 2020; 136 Supplement 1 (45-47). <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/45/472127/Multicenter-Retrospective-Evaluation-of>
- White J, et al.: Update of Multicenter, Retrospective Evaluation of Overall Response and Failure Free Survival Following Ruxolitinib Therapy for Heavily Pre-Treated Chronic Gvhd Patients with Steroid-Failure: A Proposal of Risk Score Model for Failure-Free Survival. *Blood* 2021 138, Supplement 1 (3905-). <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/3905/482188/Update-of-Multicenter-Retrospective-Evaluation-of>
- Wojnar J, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Kruzel T, Wylezol I, Czerw T, Seweryn M, Holowiecki J. Acute graft-versus-host disease. The incidence and risk factors. *Ann Transplant*. 2006;11(1):16-23. PMID: 17025025.
- Wojnar J, Giebel S, Holowiecka-Goral A, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Wozniczka K, Holowiecki J. The incidence and risk factors for chronic graft-versus-host-disease. *Ann Transplant*. 2006;11(2):14-20; discussion 32-43. PMID: 17494284.
- Zeiser R., et al.: Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1800-1810. doi: 10.1056/NEJMoa1917635. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32320566.
- Zeiser R., et al.: Ruxolitinib (RUX) vs best available therapy (BAT) in patients with steroid-refractory/steroid-dependent chronic graft-vs-host disease (CGVHD): primary findings from the phase 3, randomized reach3 study. *Blood*, 2020, 136 (SUPPL 1), 22-24. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/22/470538/Ruxolitinib-RUX-Vs-Best-Available-Therapy-BAT-in>
- Zeiser R, et al.: Randomized phase 3 trial evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib vs best available therapy in patients with steroid-refractory acute graft vs host disease (aGVHD). *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (17-19).
- Zeiser R, et al.: Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):228-238. doi: 10.1056/NEJMoa2033122. PMID: 34260836.
- Zeiser R, et al.: 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. *Oncology Research and Treatment*, 2021, 44(SUPPL 2), 65-66.
- 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>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2022 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ruxolitinib-jakavi/> (data dostępu: 3.03.2023 r.)
- CADTH 2022a CADTH Reimbursement Recommendation Ruxolitinib (Jakavi). *Canadian Journal of Health Technologies*; October 2022 Volume 2; Issue 10.
- CADTH 2022b CADTH Reimbursement Recommendation Ruxolitinib (Jakavi). *Canadian Journal of Health Technologies*; October 2022 Volume 2; Issue 7.
- EBMT 2020 Penack O, et al.: Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; 7: e157–67
- EBMT 2022 Ponce DM, et al.: Guidelines for the Prevention and Management of Graft-versus-Host Disease after Cord Blood Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 540-544. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2021.03.012>
- HAS 2022 HAS: Assessing Health Technologies: ruxolitinib JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tablets. New indication(s) Adopted by the Transparency Committee on 19 October 2022; Summary.

NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Hematopoietic Cell Transplantation (HCT); Version 3.2022 — January 24, 2023.
NHS 2020	Department of Clinical Haematology Oxford BMT Programme: Guidelines for Diagnosis and Management of Cutaneous Graft-Versus-Host Disease. B.2.7c; Page 1 of 9; April 2022; V.1.2.
NICE 2022a	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Ruxolitinib for treating acute graft versus host disease refractory to corticosteroids (terminated appraisal) Technology appraisal guidance; Published: 16 November 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta839
NICE 2022b	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Ruxolitinib for treating chronic graft versus host disease refractory to corticosteroids (terminated appraisal) Technology appraisal guidance; Published: 16 November 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta840
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Dla lekarzy. Aktualne zalecenia i standardy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 2. Rozdział 3.1. Giebel S.: Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium (SMC): ruxolitinib 5mg, 10mg, 15mg and 20mg tablets (Jakavi) Novartis Pharmaceuticals UK Ltd; Statement of advice SMC2498; 6 May 2022.

Pozostałe publikacje

1/2022/DSOZ	Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiT (1ts). Załącznik nr ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl .
129/2021/DSOZ	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl .
43/2022/DGL	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl . Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl .
44/2022/DGL	Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl .
55/2022/DSOZ	Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl .
55/2022/DSOZ	Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl . Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl .
Baird 2010	Baird K, et al.: Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD) in Children. <i>Pediatr Clin North Am.</i> 2010 February ; 57(1): 297–322. doi:10.1016/j.pcl.2009.11.003.
Carpenter 2010	Carpenter PA, et al.: Management of Acute Graft Versus Host Disease in Children. <i>Pediatr Clin North Am.</i> 2010 February ; 57(1): 273–295. doi:10.1016/j.pcl.2009.11.007
Castilla-Llorente 2015	Castilla-Llorente C, et al.: Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2014 July ; 49(7): 966–971. doi:10.1038/bmt.2014.69.
ChPL Jakavi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi (data ostatniej aktualizacji: 18.05.2022 r.)
Gooptu 2021	Gooptu M, Antin JH: GVHD Prophylaxis 2020. <i>Front. Immunol.</i> 12:605726. doi: 10.3389/fimmu.2021.605726
Jacobsohn 2007	Jacobsohn DA, Vogelsang GB: Acute graft versus host disease. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2007, 2:35 doi:10.1186/1750-1172-2-35.
Komunikat DGL z dnia 30-01-2023	Komunikat DGL z dnia 30-01-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. www.nfz.gov.pl
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
POLTRANSPLANT 2018	POLTRANSPLANT. Biuletyn 2018. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf
Raport AOTMiT OT.434.33.2016	AOTMiT: Opracowanie na potrzeby Prezesa Agencji oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) odpornej na kortykosteroidy z wykorzystaniem fotoferezy pozaustrojowej (ECP)”. Nr: OT.434.33.2016; Data ukończenia: 4.10.2016.

Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022	Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html
Szczeklik 2021	Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021
Uchwała Nr 19/2022/IV	Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html
Uchwała Nr 3/2022/IV	Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl .
Wingard 1989	Wingard JR, et al.: Predictors of Death From Chronic Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplantation. Blood, Vol 74, No 4 (September), 1989: pp 1428-1435.

14. Załączniki

- Załącz. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jakavi (ruksolitynib), stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, [redacted] Kraków, maj-czerwiec 2022 (uzupełnienie: luty 2023);
- Załącz. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Jakavi (ruksolitynib), stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, [redacted] Kraków, marzec-maj 2022 (uzupełnienie: luty 2023);
- Załącz. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Jakavi (ruksolitynib), stosowanego w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, [redacted] Kraków, lipiec 2022 (aktualizacja: luty 2023);
- Załącz. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Jakavi (ruksolitynib), stosowanego w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, [redacted] Kraków, lipiec 2022 (aktualizacja: luty 2023);
- Załącz. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Jakavi (ruksolitynib), stosowanego w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, [redacted] Kraków, lipiec 2022 (aktualizacja: luty 2023);
- Załącz. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Jakavi (ruksolitynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.75.2022.KDe.4, Kraków, luty-marzec 2023;
- Załącz. 7. Uzupełnienie danych klinicznych dla leku Jakavi (ruksolitynib), stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi Kraków, luty 2023.