



Rekomendacja nr 42/2023

z dnia 14 kwietnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib)

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie zabezpieczać całkowite wydatki z budżetu płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych ruksolitynibu (RUX) o leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). W zależności od obrazu klinicznego GvHD dzieli się na typ ostry (ang. acute GvHD, aGvHD) i przewlekły (ang. chronic GvHD, cGvHD).

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. *best available therapy*). Różnice istotne statystycznie na korzyść pacjentów stosujących RUX w porównaniu do grup otrzymujących BAT zaobserwowano w zakresie odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii wśród chorych z aGvHD (OR=2,64 [95% CI: 1,65; 4,22], badanie REACH 2) oraz odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii wśród chorych z cGvHD (OR=2,99 [95% CI: 1,86; 4,80], badanie REACH 3). Nie wykazano istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego.

W przypadku aGvHD częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem nie różniła się istotnie pomiędzy grupami, natomiast w przypadku cGvHD różnica ta była IS. W obu badaniach RCT, w grupach ruksolitynibu, odnotowano znamienne wyższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z pojedynczymi komparatorami wchodzącymi w skład BAT. Ograniczenie to wpływa znacząco na niepewność oszacowań w analizie klinicznej oraz ekonomicznej.

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ znajduje się [redacted] progu opłacalności zarówno w przypadku stosowania u pacjentów z aGvHD, jak i u pacjentów z cGvHD. Należy zauważyć jednak, że przyjęte, niepewne założenia wpływają na wiarygodność wnioskowania na podstawie

otrzymanych wyników. Oceniany proces terapeutyczny zwraca uwagę, gdyż sugeruje, że terapie stosowane w leczeniu aGvHD oraz cGvHD po nieskuteczności GKS użyte w ocenie jako BAT są droższe i mniej skuteczne niż oceniana technologia, co przy łączonym efekcie i koszcie terapii włączonych w BAT może wskazywać, że aktualnie pacjenci są leczeni w sposób nieoptymalny. Wymagałoby to przeprowadzenia dodatkowych analiz.

Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Jakavi, spowoduje wydatków płatnika publicznego, w wariantcie o ok. w I roku oraz o ok. w II roku refundacji. Natomiast biorąc pod uwagę, że maksymalna populacja może być 3-krotnie wyższa, a przez to koszty także 3-krotnie wyższe niż szacowane w podstawowym scenariuszu, uzasadnione jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżety płatnika.

Oceny przeprowadzone przez inne Agencje HTA wskazują na korzyść kliniczną ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, ale także na konieczność obniżenia kosztów leczenia. Jedynie w przypadku NICE i SMC odstąpiono od oceny, gdyż wskazano na małe prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej ruksolitynibu w omawianym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania ruksolitynibu w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi szczególnie przy oporności na początkowe leczenie (ESMO 2020, NHS 2020, EBMT 2020, 2022, NCCN 2022).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

w programie lekowym „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1152.0, Ruksolitynib.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

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

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.

GvHD dzieli się na typ ostry (ang. acute GvHD, aGvHD) i przewlekły (ang. chronic GvHD, 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.

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.

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 5%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano najlepszą dostępną terapię (BAT, ang. *best available therapy*).

W przypadku ostrej postaci GvHD (aGvHD) w składzie BAT uwzględniono: globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab,

W przypadku ostrej postaci przewlekłej postaci GvHD (cGvHD) w składzie BAT uwzględniono: fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK) - JAK1 i JAK2, które są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopozy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Jakavi jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem;
- 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;
- 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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu (RUX) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.

Do przeglądu systematycznego włączono dwa badania kliniczne z randomizacją:

- REACH 2, w którym oceniano efekty stosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT u pacjentów z ostrą, oporną na glikokortykosteroidy GvHD (publikacje: Zeiser 2020, Jagasia 2018, Mohty 2021, Socie 2020, Von Bubnoff 2021, Socie 2019, Von Bubnoff 2020, Szer 2021, Zeiser 2020a);
- REACH 3, w którym oceniono efekty stosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT u pacjentów z przewlekłą, oporną na glikokortykosteroidy GvHD (publikacje: Zeiser 2021; Zeiser 2021a, Zeiser 2020, Jagasia 2018, Q Le 2022, Zeiser 2019, Locatelli 2021, Le 2021, Zeiser 2022).

Uwzględniono ponadto badania obserwacyjne (13) i przeglądy systematyczne (5).

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach REACH zwrócono uwagę na wysokie ryzyko dla domen „zaślepienie badaczy i pacjentów” i „zaślepienie oceny efektów”.

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR. Przeglądy systematyczne włączone do analizy miały krytycznie niską jakość.

Pierwszorzędowym punktem końcowym (PK) w badaniach są:

- całkowita odpowiedź na leczenie (ORR) po 28 dniach stosowania ruksolitynibu – badanie REACH2;
- całkowita odpowiedź na leczenie (ORR) określona jako częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie wg kryteriów 2014 NIH – REACH3.

Skuteczność

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD), RUX vs BAT (badanie REACH 2)

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących RUX w porównaniu do grup otrzymujących BAT zaobserwowano w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii (OR=2,64 [95% CI: 1,65; 4,22], RB=1,58 [95% CI: 1,26; 2,01]);
- całkowitej odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii (RB=1,78 [95% CI: 1,21; 2,62]);
- trwałej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (RB=1,81 [95% CI: 1,27; 2,58]), trwałej całkowitej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (RB=1,65 [95% CI: 1,07; 2,58]), trwałej częściowej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (RB=2,24 [95% CI: 1,07; 4,70]), najlepszej odnotowanej odpowiedzi w 28 dniu (RB=1,35 [95% CI: 1,17; 1,57]), najlepszej odnotowanej całkowitej odpowiedzi w 28 dniu (RB=1,61 [95% CI: 1,18; 2,21]);

- wydłużenia o 4 miesiące przeżycia wolnego od niepowodzenia (FFS) (HR=0,46 [95% CI: 0,35; 0,60]);

Nie odnotowano IS różnic dla porównania RUX vs BAT w zakresie:

- częściowej odpowiedzi na leczenie, braku odpowiedzi na leczenie i mieszanej odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii;
- najlepszej odnotowanej częściowej odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii;
- prawdopodobieństwa zaprzestania stosowania GKS w 56 dniu
- jakości życia;
- przeżycia całkowitego.

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD), RUX vs BAT (badanie REACH 3)

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących RUX w porównaniu do grup otrzymujących BAT zaobserwowano w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii (OR=2,99 [95% CI: 1,86; 4,80]; RB=1,95 [95% CI: 1,45; 2,66]);
- częściowej odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii (RB=1,91 [95% CI: 1,37; 2,67]);
- progresji choroby w 24 tygodniu terapii (RR=0,19 [95% CI: 0,07; 0,51]);
- odpowiedzi na leczenie w zmodyfikowanej skali objawów Lee (mLSS), w tym w obrębie skóry, oczu, ust (OR=2,62 [95% CI: 1,42; 4,82]; RB=2,21 [95% CI: 1,34; 3,69]);
- najlepszej odpowiedzi na leczenie do 24 tygodnia terapii (OR=2,17 [95% CI: 1,34; 3,52]; RB=1,27 [95% CI: 1,09; 1,48]);
- przeżycia wolnego od niepowodzeń (FFS) (HR=0,37 [95% CI: 0,27; 0,51]);
- jakości życia w skali EQ-5D-5L oraz FACT-BMT, w czasie 24 tygodni terapii (WMD=0,08 [95% CI: 0,02; 0,14]; WMD=5,73 [95% CI: 0,74; 10,72]).
- umiarkowanie lepszego stanu w ocenie pacjenta, istotnym zmniejszeniem ryzyka braku zmiany stanu i nieco gorszego stanu zdrowia w skali PGIC, w czasie 24 tygodni terapii (RB=1,71 [95% CI: 1,07; 2,78]; RR=0,32 [95% CI: 0,14; 0,74]; RR=0,13 [95% CI: 0,02; 0,78]).

Nie odnotowano IS różnic dla porównania RUX vs BAT w zakresie:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii;
- niezmienionej odpowiedzi na leczenie, mieszanej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi na leczenie innej kategorii czy braku danych na temat uzyskanej odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii;
- najlepszej odnotowanej całkowitej [wynik na granicy istotności] jak i częściowej odpowiedzi na leczenie w czasie 24 tygodni terapii;
- przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup w momencie analizy danych);
- globalnego wrażenia zmiany przez pacjenta (PGIS) w 24 tygodniu terapii;
- znacznie lepszego stanu, nieco lepszego stanu, umiarkowanie gorszego czy bardzo złego stanu w PGIC, w czasie 24 tygodni terapii.

Wyniki badań obserwacyjnych

Badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdzają korzyści wynikające z terapii ruksolitynibem w populacji pacjentów z sterydooporną przewlekłą i/lub ostrą GvHD, którzy byli wcześniej leczeni innymi terapiami.

Opracowania wtórne

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w analizie klinicznej. Pacjenci stosujący analizowaną interwencję mają wysoką szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz obniżenie dawki stosowanych jednocześnie GKS. Pod względem bezpieczeństwa, do częstych działań niepożądanych należą infekcje, wynikające z immunosupresyjnego działania leku oraz hematologiczne działania niepożądane, tzn. cytopenia, trombocytopenia, leukopenia.

Bezpieczeństwo

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD), RUX vs BAT (badanie REACH 2)

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu należały: trombocytopenia, anemia i infekcja cytomegalowirusem.

W ciągu 28 dni terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie ruksolitynibu odnotowano znamienne wyższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD), RUX vs BAT (badanie REACH 3)

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu należały: infekcje, niedokrwistość i trombocytopenia.

W ciągu 24 tygodni terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie ruksolitynibu odnotowano znamienne wyższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

ChPL Jakavi

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ruksolitynibem należą:

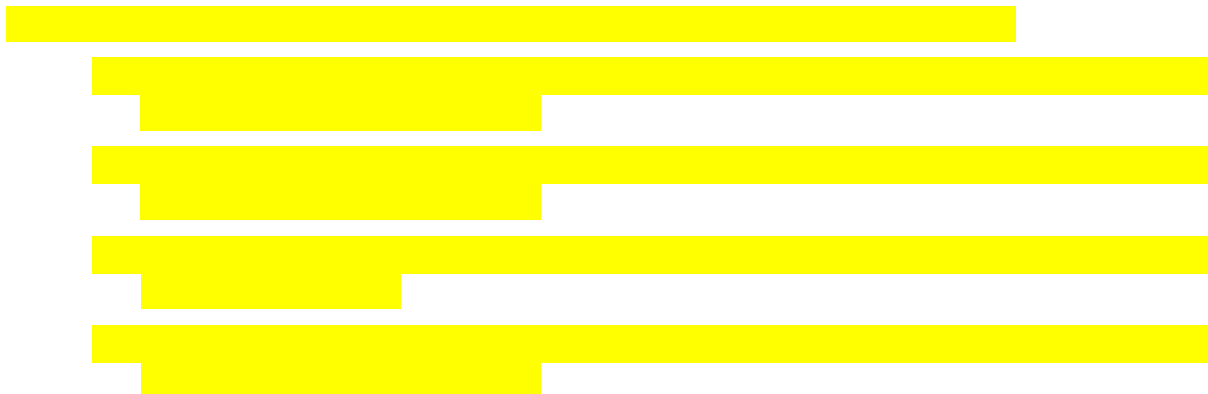
- aGvHD:
 - zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, pancytopenia;
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia;
 - zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie;
 - zaburzenia żołądka i jelit: nudności;
 - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.
- cGvHD:
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość, niedokrwistość, 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;

- o zaburzenia nerek i dróg moczowych: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Ograniczenia

W badaniach uwzględniono zbiorczy komparator (zawierał także interwencje niefinansowane w Polsce). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną i bezpieczeństwo RUX z pojedynczymi substancjami czynnymi wchodzącymi w skład BAT (ang. best available therapy).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przyjęty horyzont czasowy wynosił 15 lat w przypadku postaci ostrej (aGvHD) oraz 40 lat dla postaci przewlekłej (cGvHD).

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- leków: ruksolitynibu, BAT (globulina antytymocytna, fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, ewerolimus, sirolimus, etanercept, infliksymab, imatynib, ibrutynib, rytuksymab);
- podawania i monitorowania leczenia GvHD;

- dodatkowego leczenia (metyloprednisolon, prednisolon, prednison, cyklosporyna, takrolimus);
- opieki medycznej i leczenia komplikacji (progresja/nawrót nowotworu, transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD);
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

- aGvHD

[redacted]

[redacted]

- cGvHD

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie RUX względem BAT, w wariantcie z RSS jest [redacted]

Oszacowany ICUR [redacted] znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) wynosi:

- aGvHD

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- cGvHD

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Niektóre z wariantów analizy wrażliwości wskazują na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej. Wówczas, w przypadku oszacowań dla aGvHD, terapia [redacted]

W przypadku cGvHD największy [redacted]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii RUX w wariantcie z uwzględnieniem RSS, wynosi [redacted]

Ograniczenia

Wskazano na brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego, konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont badania i konieczność przyjęcia założeń na temat danych wejściowych do modelu.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w rozszerzonym wskazaniu w scenariuszu nowym na:

- [] pacjentów w I roku,
- [] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją RUX w wariantcie [] wiązać się będzie ze [] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [] w I roku,
- [] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Wśród ograniczeń wskazano niepewność dotyczącą liczebności populacji, która stosowałaby wnioskowaną terapię.

Ponadto część parametrów analizy określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowane rozwiązanie należy uznać za niewystarczające dla zniwelowania ryzyka [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] związanego z potencjalnym finansowaniem ocenianej technologii lekowej. Wymagane jest więc [REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Proponuje się dodanie do programu oceny jakości życia pacjentów, aby uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Zwraca się uwagę na rozważenie doprecyzowania zapisów programu przy uwzględnieniu sugestii ekspertów klinicznych.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu cen o 25% z uwagi na wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika dla leków Cimzia (certolizumab pegol) oraz Prejeta (pertuzumab).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 dokumentów rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Health Service (NHS 2020);
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT 2020, 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023).

W przypadku aGVHD w I linii leczenia rekomenduje się zastosowanie glikokortykosteroidów m.in. metylprednizolonu (ESMO 2020, NHS 2020, EBMT 2020, 2022, NCCN 2022).

Do kolejnych opcji leczenia należą: stosowanie leków immunosupresyjnych, anty-TNF, fotofereza pozaustrojowa, alemtuzumab, α 1-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 szczególnie przy oporności na leczenie kortykosteroidami w pierwszym rzucie.

W przypadku cGVHD w I linii leczenia 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 i sirolimus (PTOK 2020, EBMT 2022, EBMT 2020, NCCN 2023).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (NICE 2022, SMC 2022, CADTH 2022, HAS 2022), w tym jedną pozytywną (HAS), jedną pozytywną warunkową (CADTH) oraz dwie negatywne (NICE, SMC).

Rekomendacje NICE i SMC wynikały z braku złożenia wniosku przez firmę. Niemniej wskazano, że na małe prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej ruksolitynibu w omawianym wskazaniu.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść kliniczną ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią. CADTH 2022 zaleca finansowanie ruksolitynibu pod warunkiem przepisywania przez specjalistów, którzy mają doświadczenie w diagnozowaniu i prowadzeniu pacjentów z GvHD oraz gdy koszt leczenia zostanie obniżony.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Jakavi (ruksolitynib) jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.12.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1746.2022.24.PRU, PLR.4500.1747.2022.21.PRU, PLR.4500.1748.2022.21.PRU, PLR.4500.1749.2022.21.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 42/2023 z dnia 11 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2023 z dnia 11 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”
2. Raport nr OT.4231.71.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 marca 2023 r.