



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 42/2023 z dnia 11 kwietnia 2023 roku  
w sprawie oceny leku Jakavi (ruxolitinibum)  
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą  
przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

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

*w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1152) i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- *uwzględnienie możliwości stosowania niższych dawek podczas sterydoterapii poprzedzającej terapię ruksolitynibem w stopniu II aGVHD i w postaci umiarkowanej cGVHD co jest zgodne z wynikami badań i sugestiami ekspertów; - dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, aby uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) to jedna z najczęstszych przyczyn zgonu biorców po przeszczepie allogenicznym i w zależności od obrazu klinicznego dzieli się na typ ostry (aGvHD) i przewlekły (cGvHD). Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), które odgrywają ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego. Przedmiotowy wniosek dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Jakavi (ruksolitynib) o populację pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko*

gospodarzowi (GvHD), a proponowany zakres refundacji jest zgodny ze wskazaniami rejestracyjnymi.

#### Dowody naukowe

W aGvHD wykazano w badaniu REACH 2, że mediana OS była dłuższa u pacjentów stosujących ruksolitynib niż w grupie stosującej najlepszą dostępną terapię (BAT) - odpowiednio: 11,1 vs 6,5 mies. (jednak różnica nie była istotna statystycznie). Również FFS był istotnie statystycznie dłuższy w grupie z ruksolitynibem (odpowiednio: 5 vs 1 mies.). W 28 dniu terapii całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) był istotnie statystycznie większy wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem niż terapiami stosowanymi w ramach BAT (globuliną antytymocytarną, fotoferazą pozaustrojową, infliksymabem i mykofenolanem mofetylu; 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). Terapia ruksolitynibem wiązała się istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji choroby oraz z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu. W 24 miesięcznym okresie obserwacji, czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie ruksolitynibu wyniósł 167 dni w porównaniu do 106 dni w grupie leczonej BAT. Wśród pacjentów stosujących ruksolitynib, u mniejszego odsetka niż w grupie BAT rozwinęła się przewlekła postać GvHD.

W cGvHD w badaniu REACH 3 terapia ruksolitynibem wiązała się istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji choroby w porównaniu z BAT. Wykazano również istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w 24 tyg. terapii w porównaniu z następującymi terapiami stosowanymi w ramach BAT: fotoferazą pozaustrojową, ibrutynibem oraz mykofenolanem mofetylu, natomiast dla porównań ruksolitynibu z ewerolimusem, imatynibem, infliksymabem, niskimi dawkami metotreksatu, rytuksymabem i sirolimusem nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie. Pacjenci otrzymujący ruksolitynib mieli dłuższe FFS niż pacjenci stosujący BAT oraz lepszą jakość życia mierzoną w skali EQ-5D-5L, EQ-5Q-5L/VAS oraz FACT-BMT. 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.

W zakresie analizy bezpieczeństwa w aGvHD (w badaniu REACH 2) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby zgonów i ciężkich AEs pomiędzy grupą stosującą ruksolitynib i BAT. Natomiast u pacjentów leczonych ruksolitynibem istotnie statystycznie częściej dochodziło do modyfikacji dawkowania i przerwania leczenia z powodu AEs oraz częściej raportowano: trombocytopenię ogółem i o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, upadki i infekcje.

W cGvHD (w badaniu REACH 3) nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą ruksolitynibu i BAT w zakresie liczby zgonów. Natomiast częstość AEs była istotnie statystycznie wyższa w grupie leczonej ruksolitynibem, a ponadto, istotnie statystycznie częściej w tej grupie raportowano: AEs prowadzące do modyfikacji dawkowania, AEs prowadzące do przerwania leczenia, działania niepożądane ogółem i działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia nasilenia, ciężkie działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia nasilenia oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii (ruksolitynibu) względem BAT w zakresie częstości występowania: niedokrwistości, infekcji wirusem, hipercholesterolemii, infekcji grzybiczych  $\geq 3$  stopniu nasilenia, a także wzrostu poziomów: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, kreatyniny, gamma-glutamylotransferazy, amylazy, lipazy i gamma-glutamylotransferazy  $\geq 3$  stopniu nasilenia, infekcje dolnych dróg oddechowych.

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT w populacji z aGvHD z uwzględnieniem RSS jest tańsze i skuteczniejsze, a wartość ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast w populacji z cGvHD stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT jest droższe i skuteczniejsze (niezależnie od uwzględnienia RSS), ale wartość ICUR również znajduje się poniżej progu opłacalności. Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego, ale ich wzrost jest akceptowalny biorąc pod uwagę ryzyko związane z chorobą i skuteczność terapii.

Odnaleziono pojedyncze pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2022) lub warunkowo pozytywne (CADTH 2022a, CADTH2022b). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Jakavi jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

#### Główne argumenty decyzji

- znacząca korzyść kliniczna ze stosowania leku Jakavi (ruksolitynib) w chorobie przeczep przeciwko gospodarzowi,
- akceptowalny profil bezpieczeństwa,
- wartość ICUR nie przekracza ustawowego progu opłacalności.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych

ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.75.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)«”; data ukończenia 30 marca 2023 r.