



Rekomendacja nr 29/2023

z dnia 21 marca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w programie lekowym „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia refundacji dla ruksolitynibu o leczenie II i kolejnych linii pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na hydroksymocznik. Lek jest stosowany w programie lekowym B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”.

Aktualnie pacjenci z czerwienicą prawdziwą otrzymują leczenie hydroksymocznikiem, peginterferonem alfa-2A, ropeginterferonem alfa-2B, anagrelidem, busulfanem, dakarbazyną, etopozydem bądź melfalanem.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. *best available therapy*) oraz interferonem (IFN).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie ruksolitynibu (RUX) u pacjentów z czerwienicą prawdziwą jest skuteczniejsze niż stosowanie BAT lub IFN, w zakresie kontroli hematokrytu i zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$. W badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 uzyskano istotnie statystyczną poprawę ocenianą na podstawie kwestionariuszy PSIS (nasilenie świądu) i PGIC (ogólne odczucie zmiany przez pacjenta) na korzyść ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z pojedynczymi komparatorami wchodzącymi w skład BAT. Wyniki dla INF pochodzą z subpopulacji wyodrębnionej z grupy BAT. Ponadto BAT w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 stanowiły w znacznej większości interwencje, które nie są komparatorami dla ruksolitynibu.

Nie przeprowadzono również porównania z pozostałymi komparatorami, tj. busulfan, etopozyd, dakarbazyna, melfalan; stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu, przez co nie przedstawiono pełnego potencjału klinicznego leku. Analizę kliniczną ograniczono wyłącznie do badań RCT i przeglądów systematycznych. Takie postępowanie ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych komparatorów.

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ znajduje się [redacted] progu opłacalności [redacted]. Wnioskowany lek jest [redacted].

Uwagę zwraca niezachowanie struktury komparatora BAT pomiędzy poszczególnymi analizami. Brak porównania względem innych dostępnych komparatorów oraz przyjęte założenia znacząco wpływają na wiarygodność wnioskowania na podstawie otrzymanych wyników.

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Jakavi, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [redacted] o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów RUX (100%) w rozpatrywanym rynku leków. Wynik analizy jest wysoce niepewny także z uwagi na niezachowanie spójności względem doboru komparatorów pomiędzy analizą kliniczną, analizą ekonomiczną i analizą wpływu na budżet.

Oceny przeprowadzone przez inne Agencje HTA wskazują na korzyść kliniczną ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią oraz konieczność poprawy efektywności kosztowej leku w stosunku do istniejących metod leczenia czerwienicy prawdziwej.

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania ruksolitynibu w II lub III linii leczenia u pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na hydroksymocznik (PTOK 2020, CEMPO 2018, ESMO 2015, NCCN 2022, BSH 2018, AHS 2020).

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

w programie lekowym „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1152.0, Ruksolitynib.

[redacted]

Problem zdrowotny

Czerwienica prawdziwa (PV – ang. polycythemia vera) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych nie posiadających chromosomu Philadelphia. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona liczba erytrocytów, przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi.

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo. Następnie pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością i pozaszpikową hematopoezą prowadzącą do powiększenia śledziony i wątroby. 10-letnie ryzyko wystąpienia zakrzepicy wynosi >20%. U 25% chorych na PV w okresie 20 lat dochodzi do transformacji we wtórne włóknienie szpiku (MF – mielofibroza), rozwija się niedokrwistość. 20-letnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML – ang. Acute Myeloid Leukemia) lub zespół mielodysplastyczny (MDS – ang. Myelodysplastic Syndrome) wynosi >10%.

Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, jednakże w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie z powodu transformacji czerwienicy we wtórne włóknienie szpiku lub w MDS/AML oraz zakrzepicy. Czas przeżycia chorych na PV rozpoznaną około 60. roku życia, leczonych krwiopustami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytoredukcyjną (HU lub IFN alfa) nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak u pacjentów poniżej 40. roku życia, mimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

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*) oraz interferon- α (IFN- α).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Należy jednak zauważyć niespójność przedłożonych analiz w zakresie przyjętych komparatorów. W analizie klinicznej w BAT nie uwzględniono części refundowanych technologii (etopozyd, dakarbazyna, melfalan, busulfan), a w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet BAT nie obejmuje etopozydu, dekrabazyny oraz busulfanu.

W leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą (ICD-10: D45) refundowane są: hydroksymocznik, peginterferon alfa-2A, ropeginterferon alfa-2B, anagrelid, busulfan, dakarbazyna, etopozyd i melfalan.

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 hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

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

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

W analizie komparatorami dla ruksolitynibu są: interferon/peg-interferon, hydroksymocznik, pipobroman, anagrelid, lenalidomid, leki immunomodulujące, brak leczenia oraz inne terapie, których nie wymieniono.

Do przeglądu systematycznego włączono dwa otwarte randomizowane badania kliniczne:

- RESPONSE- dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem. Liczba pacjentów: RUX: 110; BAT: 112. Okres obserwacji: faza główna: 32/48 tyg.; faza przedłużona: do 256 tyg.
- RESPONSE 2 - dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, bez wyczuwalnej splenomegalii, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem. Liczba pacjentów: RUX: 74; BAT: 75. Okres obserwacji: faza główna: 28/52 tyg.; faza przedłużona: do 260 tyg.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną i bezpieczeństwo RUX z pojedynczymi substancjami czynnymi wchodzącymi w skład BAT (ang. *best available therapy*).

Ocenę wiarygodności badania randomizowanego przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ogólne ryzyko błędu systematycznego określono w badaniu RESPONSE jako niskie, a w badaniu RESPONSE 2 jako wysokie, ze względu na wysokie ryzyko dla domen „zaślepienie badaczy i pacjentów” i „zaślepienie oceny efektów”.

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR. Przeglądy systematyczne charakteryzują się umiarkowaną jakością (Gu 2021, Luo 2021, Lussana 2018, pCODR 2016, Bewersdorf 2021, Masciulli 2020) lub niską jakością (Cingam 2019).

Pierwszorzędowym punktem końcowym (PK) w badaniach są:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (kontrola hematokrytu, i zmniejszenie objętości śledziony o 35% lub więcej w porównaniu do wartości wyjściowej) - badanie RESPONSE;

- liczba pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu - badanie RESPONSE 2.

Skuteczność

RUX vs BAT (porównanie bezpośrednie)

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

- większego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości początkowej i kontrola hematokrytu) w badaniu RESPONSE
22,7% vs 0,9% RR=25,45 (95% CI: 3,51; 184,62)
- kontroli hematokrytu i zmniejszenia objętości śledziony, które zostało utrzymane w 48 tyg. w badaniu RESPONSE
19,1% vs 0,9% RR= 21,38 (95% CI: 2,93; 156,23)
- $\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziony w badaniu RESPONSE
40,0% vs 0,9% RR= 44,8 (95% CI: 6,28; 319,51)
- kontroli hematokrytu
RESPONSE 60,0% vs 18,8% RESPONSE 2 63,5% vs 18,7%
metaanaliza RR= 3,28 (95% CI: 2,38; 4,52)
- całkowitej remisji hematologicznej
RESPONSE 23,6% vs 8,0% RESPONSE 2 23,0% vs 5,3%
metaanaliza RR= 3,36 (95% CI: 1,87; 6,04)
- $\geq 50\%$ redukcja częstości występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) w kwestionariuszu MPN-SAF¹ w badaniu RESPONSE
48,6% vs 4,9% RR= 9,85 (95% CI: 3,68; 26,35)
- wystąpienia bardzo dużej lub dużej poprawy w kwestionariuszu PSIS² (nasilenie świądu) w badaniu RESPONSE 2
po 28 tyg. 68,3% vs 15,0% RR=4,55 (95% CI: 1,57; 13,19)
- wystąpienia bardzo dużej poprawy w kwestionariuszu PGIC³

¹ kwestionariusz oceny objawów MPN (ang. *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) Kwestionariusz składa się z 10 elementów i służy do oceny nasilenia objawów związanych z chorobą, w tym zmęczenia, wczesnej sytości, dyskomfortu w jamie brzusznej, braku aktywności, występowania nocnych potów, swędzenia, bólu kości, gorączki, utraty masy ciała oraz wpływu na koncentrację. Każdy element jest oceniany w skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy możliwy do wyobrażenia). Wynik uzyskany w kwestionariuszu obliczany jest jako średnia nasilenia obserwowanych objawów, pomnożona przez 10 w celu uzyskania skali od 0 do 100.

² kwestionariusz oceny nasilenia świądu (ang. *Pruritus Symptom Impact Scale*). W kwestionariuszu obowiązuje skala 10-punktowa, gdzie 0 oznacza „brak świądu/w ogóle nie przeszkadza”, a 10 oznacza „świąd tak silny jak tylko można sobie wyobrazić/przeszkadza tak bardzo, jak tylko można sobie wyobrazić”.

³ kwestionariusz ogólnego odczucia zmiany (ang. *Patient Global Impression of Change*) Polega na określeniu indywidualnie postrzeganego przez pacjenta stanu i ciężkości objawów klinicznych ocenianych poprzez odpowiedź na pytanie: „Czy ogólny stan zdrowia od początku zastosowania ocenianego leczenia uległ w Twojej

RESPONSE 31,8% vs 3,6%

RESPONSE 2 25,7% vs 0%

metaanaliza RR= 12,32 (95% CI: 4,82; 31,49)

- wystąpienia bardzo dużej lub dużej poprawy w kwestionariuszu PGIC w badaniu RESPONSE 2 po 28 tyg. 59,5% vs 5,3% RR=11,15 (95% CI: 4,22; 29,47)

Pacjenci włączeni do badania RESPONSE 2 nie mieli splenomegalii, więc zmiany objętości śledziony nie były mierzone.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla m.in.: $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF w badaniu RESPONSE 2.

RUX vs IFN (wyodrębnione subpopulacje pacjentów z grupy BAT, którzy w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 stosowali interferon)

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

W badaniu RESPONSE jedynie dla parametru RD zaobserwowano IS różnicę dla kontroli hematokrytu i zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ na korzyść pacjentów stosujących RUX w porównaniu z IFN (brak IS dla parametru RR).

W badaniu RESPONSE 2 IS różnicę na korzyść pacjentów stosujących RUX w porównaniu z IFN zaobserwowano jedynie dla kontroli hematokrytu.

Różnice nie były istotne statystycznie dla pozostałych punktów końcowych, m.in.: całkowita remisja hematologiczna, $\geq 50\%$ redukcja TSS w MPN-SAF.

Wyniki obserwacji długoterminowych

W badaniu RESPONSE-2, prawdopodobieństwo osiągnięcia przez pacjenta trwałej kontroli hematokrytu oraz całkowitej remisji hematologicznej po 80 tyg. leczenia było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (odpowiednio RR=17,74; 95% CI: 4,43; 71,09 oraz RR=9,12; 95% CI: 2,19; 37,93). Mediana czasu trwania całkowitej remisji hematologicznej wynosiła 34 tygodnie w ramieniu ruksolitynibu.

W badaniu RESPONSE mediana czasu trwania kontroli hematokrytu nie została osiągnięta oraz nie zaobserwowano różnic IS dla przeżycia całkowitego po 5-letnim okresie obserwacji.

Opracowania wtórne

Wskazano, że istnieje ogólna korzyść kliniczna ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z PV, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na hydroksymocznik (HU). – wykazano statystycznie i klinicznie istotną korzyść ze stosowania ruksolitynibu w kontrolowaniu hematokrytu i redukcji objętości śledziony. W publikacji pCODR 2016, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, leczenie ruksolitynibem wiązało się z redukcją objawów związane z chorobą, a zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 były rzadkie, możliwe do opanowania, a częstość ich występowania była podobna w obu leczonych grupach.

W publikacji Cingam 2019 wykazano, że leczenie ruksolitynibem pacjentów z PV, którzy są oporni lub nie tolerują leczenia HU wiąże się z redukcją występowania objawów związanych z chorobą oraz poprawą wydajności pracy oraz produktywności, a także ogólnym odczuciem zmiany i jakością życia w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii.

ocenie: 1 — bardzo dużej poprawie, 2 — dużej poprawie, 3 — minimalnej poprawie, 4 — pozostał bez zmian, 5 — minimalnemu pogorszeniu, 6 — dużemu pogorszeniu czy też 7 — bardzo dużemu pogorszeniu”.

W Masciulli 2020 wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem raportowano niższy wskaźnik zapadalności na zakrzepicę, w porównaniu do chorych przyjmujących najlepszą dostępną terapię, jednak odnotowana różnica nie była istotna statystycznie.

W opracowaniach dotyczących terapii interferonem odnotowano, że terapia interferonem powoduje ogólną poprawę parametrów hematologicznych, wielkości śledziony i objawów związanych z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Raportowano, że leczenie interferonem, oprócz odpowiedzi hematologicznej może również powodować remisję molekularną (Gu 2021). W Bewersdorf 2021 wskazano, że IFN jest silną opcją terapeutyczną zarówno dla pacjentów nieleczonych, jak i opornych na leczenie hydroksymocznikiem, a skuteczność preparatów pegylowanych i niepegylowanych jest porównywalna. Zdarzenia niepożądane pozostają głównym ograniczeniem terapii IFN, jednak raportowany wysoki wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie i trwała remisja molekularna sugerują, że IFN jest rozsądną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ET lub PV.

Bezpieczeństwo

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami (RUX vs BAT) w zakresie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, m.in.: małopłytkowości, neutropenii, limfopenii. Dla częstości występowania anemii dla parametru RD=0,12 (95% CI: 0,04; 0,19) wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść RUX.

Wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowano istotne statystycznie różnice dotyczące:

- mniejszego ryzyka względnego występowania świądu przy stosowaniu RUX (RESPONSE 2: RR=0,27 (95% CI: 0,09; 0,78); metaanaliza: RR=0,48 (95% CI: 0,29; 0,80));
- większego ryzyka względnego występowania duszności przy stosowaniu RUX (RR=5,55 (95% CI: 1,26; 24,46)).

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oraz występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniach nasilenia nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas długoterminowej analizy bezpieczeństwa w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 były anemia i małopłytkowość, a wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramieniu RUX:

- w badaniu RESPONSE po 256 tyg. obserwacji - świąd, biegunka, wzrost masy ciała;
- w badaniu RESPONSE 2 po 80 tyg. obserwacji - wzrost masy ciała, ból stawów i świąd.

Wśród pacjentów, którzy przeszli z BAT na leczenie ruksolitynibem, najczęściej zgłaszano wystąpienie:

- w badaniu RESPONSE - świądu, zawrotów głowy, bólu głowy oraz bólu pleców;
- w badaniu RESPONSE 2 - zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy i nadciśnienie.

Całkowita liczba zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących BAT w badaniach RESPONSE po 80 tyg. obserwacji.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Rzeczywista praktyka kliniczna (Alvarez Larran 2022)

Wyniki rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzą z hiszpańskiego rejestru pacjentów z czerwienicą prawdziwą i dotyczą osób, u których stwierdzono nieskuteczność/nietolerancję leczenia hydroksymocznikiem.

Do badania włączono 377 pacjentów — 105 stosowało RUX oraz 272 BAT (w ramach BAT stosowano: hydroksymocznik 60%, interferon 4%, anagrelid 9%, busulfan 15%, melfalan 2%, radioaktywny fosfor 1%, inne leczenie 2%, brak leczenia 8%).

Odnotowano 92 zgony - 10 w grupie RUX oraz 82 w grupie BAT, przy obserwacji o medianie 3,8 roku [IRQ: 2,0-7,0 lat]. W grupie stosującej RUX współczynnik śmiertelności wyniósł 4,2/100 pacjentolat a w grupie stosującej BAT - 6,4/100 pacjentolat.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami dla przeżycia całkowitego oraz częstości występowania zdarzeń zakrzepowych oraz poważnych krwotoków.

ChPL Jakavi

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą m.in.:

- zakażenia układu moczowego,
- pólpasiec,
- zapalenie płuc,
- niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, krwawienia,
- hipercholesterolemia,
- hipertriglicerydemia,
- przyrost masy ciała,
- zawroty głowy, bóle głowy,
- zwiększenie aktywności lipazy,
- zaparcia,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,
- nadciśnienie.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednio porównanie technologii wnioskowanej z wybranymi substancjami leczniczymi wchodzącymi w skład komparatora BAT. Ponadto udziały technologii lekowych stosowanych w grupach BAT z badań RESPONSE i RESPONSE 2 (hydroksymocznik, interferon, pipobroman, anagrelid, lenalidomid, leki immunomodulujące, brak leczenia oraz inne terapie) nie odpowiadają substancjom aktualnie refundowanym w Polsce w leczeniu PV. Przedstawione porównania dotyczą w znacznej większości interwencji, które nie są komparatorami dla wnioskowanej technologii (sumarycznie stosowano je w badaniu RESPONSE: u 81,3% uczestników; w badaniu RESPONSE 2: u 86,7% uczestników). Substancje zaliczane do BAT, stanowiące komparator dla wnioskowanej technologii, były więc stosowane przez niewielkie odsetki pacjentów.

W analizie problemu decyzyjnego wskazano, że na terapię BAT składa się leczenie: pegylovanym interferonem alfa-2a, dakarbazyną, etopozydem, hydroksymocznikiem, melfalanem, anagrelidem, a także możliwość terapii busulfanem.

Nie przedstawiono porównania ani zestawienia wyników dla części komparatorów, które są obecnie refundowane (m.in.: anagrelid, busulfan, etopozyd, dakarbazyna, melfalan), co ogranicza możliwość wnioskowania na podstawie przeprowadzonych analiz.

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) w dożywotnim horyzoncie czasowym (do maksymalnie 100. urodzin pacjentów), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ruksolitynib (RUX) porównano z:

- interferonem,
- BAT (powtórne leczenie hydroksymocznikiem, anagrelid i busulfan).

Uwzględniono koszty leków: ruksolitynibu, BAT (pegylowanego interferonu alfa-2a, anagrelidu, busulfanu oraz hydroksymocznika); koszty diagnostyki i monitorowania leczenia; koszty upustu krwi (uwzględniono koszty procedury: wenesekcja); koszty działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia: bóle głowy, biegunka, zmęczenie, wysypka, skurcze mięśni, duszność, ból brzucha, astania, anemia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, neutropenia); koszty zdarzeń zakrzepowo-zatorowych..

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

- względem pegylowanego interferonu alfa-2a:

[redacted]
[redacted]

- względem BAT:

[redacted]
[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie RUX w miejsce pegylowanego interferonu alfa-2a i BAT [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:

- względem peg-INF-2a:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

- względem BAT:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niezachowanie spójności w strukturze komparatora zbiorczego pomiędzy analizą problemu decyzyjnego, kliniczną i ekonomiczną. W analizie ekonomicznej jako komparatory przyjęto interferon oraz BAT (powtórne leczenie hydroksymocznikiem, anagrelid i busulfan); jednak nie przeprowadzono porównania terapii RUX z pojedynczymi substancjami.

Jednocześnie w analizie ekonomicznej wskazywano, iż komparatorem dla ruksolitynibu (RUX) jest najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*, BAT), w której uwzględniano stosowanie powtórnego leczenia hydroksymocznikiem, interferonu (pegylowany interferon alfa-2a), anagrelidu, busulfanu, radioaktywnego fosforu (P-32) bądź brak terapii (kosztów radioaktywnego fosforu ostatecznie nie wliczono).

Pominięto również wskazane w innych analizach komparatory: dakarbazyna, etopozyd oraz melfalan; nie przedstawiając uzasadnienia dla braku uwzględnienia części substancji mogących składać się na terapię BAT.

Na niepewność oszacowań wpływają także wyniki analizy klinicznej. Horyzont czasowy analizy był znacznie dłuższy niż objęty w badaniach, co wiązało się z modelowaniem efektów zdrowotnych. Ponadto założono tę samą skuteczność i bezpieczeństwo dla interferonu oraz BAT, co nie znajduje uzasadnienia na podstawie przedstawionych wyników badań. Terapie wchodzące w skład BAT różnią się pomiędzy badaniami i nie odpowiadają w pełni terapiom przyjętym w skład BAT w analizie.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej.

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:

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

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

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

W wariantcie [redacted] objęcie refundacją RUX to wydatki na poziomie odpowiednio [redacted]

Koszty ruksolitynibu w wariantcie [redacted] wyniosą [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji, a w wariantcie [redacted]

W wariantcie maksymalnym analizy [redacted] wydatki z perspektywy płatnika wyniosą [redacted]

Ograniczenia

W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono wszystkich wskazanych komparatorów dla wnioskowanej technologii. Pominięto możliwość stosowania dekarbazy, etopozylu oraz melfalanu u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (PV), co wpływa na ograniczoną wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Wśród ograniczeń należy także wskazać niepewność dotyczącą liczebności populacji, która stosowałaby wnioskowaną terapię, oraz prognozowanych udziałów ruksolitynibu. Powyższe wartości zostały oparte na podstawie opinii [redacted]. Ponadto oszacowania liczebności populacji opierały się wyłącznie na [redacted]

Na ograniczoną wiarygodność wpływają także ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Uwagi do programu lekowego

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

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 przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W analizie racjonalizacyjnej założono wprowadzenie odpowiedników dla leków: Erbitux (cetuksymab), Sprycel (dazatynib), Synagis (paliwizumab) oraz Xolair (omalizumab).

Oszacowane oszczędności w wysokości [redacted] mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- European Leukemia Net (ELN 2021);
- Central European Myeloproliferative Neoplasms Organisation (CEMPO 2018);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- American Society of Hematology (ASH 2020);
- Pan-London 2020;
- British Society for Haematology (BSH 2018).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi PTOK 2020, ESMO 2015, NCCN 2022, ASH 2020 i BSH 2018, najczęściej wśród terapii w II i/lub III linii leczenia czerwienicy prawdziwej rekomendowane są hydroksymocznik, IFN α i busulfan. W wytycznych Pan-London 2020 i CEMPO 2018 wskazano dodatkowo na leczenie anegralidem w tych liniach. Dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą powyżej 60 roku życia z wysokim ryzykiem zakrzepowym, u których występuje oporność/nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, w większości wytycznych rekomenduje się leczenie ruksolitynibem w II lub III linii leczenia. W ESMO 2015 stwierdzono, że wyniki badań pacjentów z PV z opornością lub nietolerancją na hydroksymocznik, leczonych ruksolitynibem wskazują na większą skuteczność w porównaniu do pozostałych dostępnych terapii leczenia. Wyniki te sugerują, że ruksolitynib może być nową opcją w leczeniu drugiego rzutu w PV. Według wytycznych CEMPO 2018, ruksolitynib wykazał korzyści kliniczne u pacjentów z PV w zakresie kontroli hematokrytu, zmniejszenia objętości śledziony i poprawy objawów, a także u pacjentów z opornością lub nietolerancją na hydroksymocznik lub interferon.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2019, CADTH 2016, IQWiG 2015, HAS 2015), jedna z nich to rekomendacja pozytywna warunkowa (CADTH 2016), oraz 2 rekomendacje negatywne (NCPE 2021, NICE 2015). Aktualnie trwają prace nad rekomendacją NICE 2022.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść kliniczną ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią. Na podstawie obserwowanych wskaźników zauważono odpowiedź w zakresie kontroli hematokrytu, zmniejszenia rozmiaru śledziony, a także zmniejszenia objawów czerwienicy prawdziwej i poprawy jakości życia u pacjentów leczonych ruksolitynibem.

CADTH 2016 zaleca finansowanie ruksolitynibu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

W rekomendacji negatywnej NCPE 2021 zwrócono uwagę na konieczność poprawy efektywności kosztowej ruksolitynibu w stosunku do istniejących metod leczenia. Wskazano, iż ruksolitynib może być tak samo skuteczny lub lepszy od innych dostępnych terapii w leczeniu PV u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Jakavi (ruksolitynib) jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.12.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1750.2022.17.PRU PLR.4500.1751.2022.17.PRU PLR.4500.1752.2022.17.PRU PLR.4500.1753.2022.17.PRU), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

- 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,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”; 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 29/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”
2. Raport nr OT.4231.71.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 marca 2023 r.