



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *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)”.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Czerwienica prawdziwa (PV) jest nowotworem mieloproliferacyjnym Ph(-) charakteryzującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, z towarzyszącym często zwiększeniem wytwarzania krwinek białych i płytek krwi. Etiologia jest nieznana. Choroba rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wywodzącego się z multipotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Najczęstszym i najważniejszym powikłaniem PV jest zakrzepica tętnicza i żylna, których patomechanizm nie jest do końca poznany. Roczna zapadalność wynosi 2-3/100 tys. Przedział wiekowy zachorowania zawiera się najczęściej pomiędzy 40. a 80. r.ż. Mediana wieku zachorowania wynosi ok. 65 lat, u ~5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. r.ż. U prawie wszystkich chorych występuje mutacja genu JAK2: mutacja V617F (96%) lub w eksonie 12 (4%). U 1–3% pacjentów po około 10 latach, PV transformuje do AML. Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe, ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U około 6% pacjentów po medianie obserwacji 10 lat następuje transformacja do MF. Mediana przeżycia w przypadku tych chorych wynosi około 3 lat.*

*Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej (1152.0, Ruksolitynib).*

Produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) był przedmiotem oceny w AOTMiT:

- w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” w 2014 r. oraz 2016 r.;
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu: mielofibroza w przebiegu czerwienicy prawdziwej (ICD10: D45): w 2020 r. (nr w BIP AOTMiT: 289/2020 ). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili negatywne opinie dotyczące finansowania leku Jakavi (ruksolitynib) w tym wskazaniu w ramach RDTL;

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2021-2, w leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą (ICD-10 D45) ze środków publicznych finansowane były substancje: hydroksymocznik, peginterferon alfa-2A, anagrelid, busulfan, etopozyd.

#### Dowody naukowe

W ramach analizy włączono badania RESONSE i RESPONSE 2.

W badaniu RESPONSE pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 23% pacjentów z grupy RUX oraz 1% pacjentów z grupy stosującej BAT. Stosowanie RUX wiązało się z ponad 25 krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (redukcja objętości śledziony względem początku badania o  $\geq 35\%$  i kontrola hematokrytu) w porównaniu do BAT.

W badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 wykazano istotną statystycznie przewagę w ramach kontroli hematokrytu oraz całkowitej kontroli hematologicznej.

W badaniu RESPONSE zaobserwowano istotną statystycznie przewagę RUX nad BAT w ramach zbiorczej oceny częstość występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) mierzonego za pomocą kwestionariusza MPN-SAF o co najmniej 50% względem poziomu wyjściowego. Wyniki badania RESPONSE 2 oraz przeprowadzonej metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic.

Porównując RUX vs IFN w ramach badania RESPONSE wykazano istotną statystycznie przewagę w ramach RD dla kontroli hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o  $\geq 35\%$  - w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego (brak różnicy istotnej statystycznie w RR), dla pozostałych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie. W badaniu RESPONSE 2 jedyna istotna statystycznie różnica między porównywanymi interwencjami dotyczyła kontroli hematokrytu, gdzie wykazano przewagę na korzyść RUX.

W odniesieniu do obserwacji długoterminowych, w badaniu RESPONSE mediana czasu trwania kontroli hematokrytu nie została osiągnięta w 5-letnim okresie obserwacji. Wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem, prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu do 80. tyg. wynosiło 89%. W badaniu RESPONSE 2, wśród pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w 28. tygodniu, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi do 80. tygodnia

wynosiło 78% w ramieniu ruksolitynibu. Prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 73%.

W badaniu RESPONSE, u pacjentów leczonych ruksolitynibem prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej remisji hematologicznej przez co najmniej 80 tygodni wynosiło 69%. W badaniu RESPONSE 2, mediana czasu trwania całkowitej remisji hematologicznej wynosiła 34 tygodnie w ramieniu ruksolitynibu.

W badaniu RESPONSE mediana czasu trwania odpowiedzi śledziona na leczenie nie została osiągnięta w 5-letnim okresie obserwacji. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi śledziona na leczenie (zmniejszenia objętości śledziona o  $\geq 35\%$ ) ruksolitynibem w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 72%.

W badaniu RESPONSE, 83% pacjentów leczonych ruksolitynibem nie wymagało flebotomii, a 6,4% chorych wymagało trzech lub więcej zabiegów upuszczania krwi w 256. tygodniu leczenia. W grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem ze standardowej terapii, 87,3% chorych nie wymagało flebotomii, a 7,6% pacjentów wymagało trzech lub więcej flebotomii w 256 tygodniu terapii. W badaniu RESPONSE 2, podczas 5-letniego okresu obserwacji, 69% pacjentów w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 36% pacjentów w grupie najlepszej dostępnej terapii nie wymagało flebotomii.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 3,8 roku, odnotowano 92 zgony (24%), odpowiednio 10 w grupie RUX oraz 82 w grupie stosującej BAT. Współczynniki śmiertelności wynosiły 4,2 /100 pacjentolat w grupie stosującej RUX oraz 6,4 w grupie stosującej BAT. Analiza po dopasowaniu metodą PSM (ang. Propensity Score Matching) nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

W badaniach RESPONSE oraz RESPONSE 2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami zakresie hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Przeprowadzone metaanalizy wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania anemii – stosowanie RUX (ruksolitynib) wiązało się z częstszym jej występowaniem, w porównaniu do BAT (najlepszej dostępnej terapii).

W ramach niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowano istotne statystycznie różnice dotyczące świądu – stosowanie RUX wiązało się z mniejszym ryzykiem względnym występowania świądu (RESPONSE 2) oraz duszności – stosowanie RUX wiązało się z większym ryzykiem względnym. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, świąd oraz astenia.

Odnalezione wytyczne postępowania w leczeniu czerwienicy prawdziwej nie prezentują jednolitego standardu postępowania, jednak zdecydowana większość z nich (m.in. PTOK 2020, CEMPO 2018, ESMO 2015, AHS 2020, BSH 2018) rekomenduje włączenie/rozważenie ruksolitynibu II lub III linii leczenia

u pacjentów z opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem z wysokim ryzykiem zakrzepowym (wiek 60 lat lub powyżej lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości).

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie ruksolitynibu w miejsce pegylowanego interferonu alfa-2a jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ruksolitynib vs peg-INF-2a znajduje się powyżej progu opłacalności.

Stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ruksolitynib vs BAT znajduje się powyżej progu opłacalności.

Największym ograniczeniem AE jest pominięcie w analizie części komparatorów, tj. dakarbazyny, etopozydu i melfalanu, aczkolwiek wg danych z NFZ spośród nich tylko etopozyd stosowany był w Polsce u zaledwie 2 pacjentów w ostatnich latach.

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wpływa także przyjęcie założenia o takiej samej skuteczności wszystkich substancji stosowanych w ramach BAT oraz peginterferonu, konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności, a także brak informacji czy dane pacjentów z rejestru GEMFIN odnosiły się do subpopulacji pacjentów z PV ze stwierdzoną nieskutecznością lub nietolerancją terapii hydroksymocznikiem.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ. Wydatki te wyniosą:

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej, które ze względu na zakres dostępnych danych oparto na opinii ekspertów. Wszystkie oszacowania liczebności populacji opierały się na szacunkach liczebności pacjentów włączanych do programu lekowego, dotyczącego innego wskazania, tj. PL B.81 (leczenie mielofibrozy pierwotnej lub wtórnej).

#### Główne argumenty decyzji

1. Niska skuteczność kliniczna leku ruksolitynib w leczeniu pacjentów z PV w porównaniu do obecnie stosowanych terapii.
2. Brak efektywności kosztowej proponowanego PL.

**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.4231.71.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: »Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)«”; data ukończenia 9 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) 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).

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

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