



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Konsultacyjnej

Wniosek o objęcie refundacją leku
Jakavi (ruksolitynib)
we wskazaniu: leczenie mielofibrozy pierwotnej
oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy
prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-2/2014

Data ukończenia: kwiecień 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Polska 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BAT – (ang. *Best Available Therapy*), najlepsza możliwa terapia

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

DIPSS – (ang. – *Dynamic International Prognostic Scoring System*), skala prognostyczna dla mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej

EORTC QLQ-C30 – (ang. – *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire core model*), kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia

FACT-Lym – (ang. – *Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma*), kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia

HR – (ang. *Hazard Ratio*) iloraz ryzyka

IPSS – (ang. *International Prognostic Scoring System*), skala prognostyczna dla pierwotnej mielofibrozy

IWG-MRT – (ang. *International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*)

KKCZ – (koncentrat krwinek czerwonych)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MFSAF - (ang. – *The Myelofibrosis Symptom Assessment Form*), kwestionariusz oceniający nasilenie objawów choroby, wykorzystywany do oceny jakości życia

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PGIC – (ang. – *Patients' Global Impression of Change scale*), kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TSS – (ang. *Total Symptom Score*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	27
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	35
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	35
4. Ocena analizy ekonomicznej	36
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	36
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	36
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	41
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	41
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	41
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	42
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	44
4.6. Podsumowanie analizy ekonomicznej	44
5. Ocena analizy wpływu na budżet	44

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	48
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	48
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	51
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	53
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	54
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	54
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	56
9.1. Rekomendacje kliniczne	56
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	57
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	58
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	58
11. Opinie ekspertów.....	59
12. Kluczowe informacje i wnioski	61
13. Źródła.....	65
14. Załączniki	67
14.1. Załącznik 1 - Strategia wyszukiwania informacji	67
14.2. Załącznik 2 – Analizy wnioskodawcy.....	67

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-17027-5/MA/14
05.03.2014

Termin ustawy przekazania AW
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

18.05.2014

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Jakavi (ruksolitynib), tabl. 5 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991000899

Jakavi (ruksolitynib), tabl. 15 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991000905

Jakavi (ruksolitynib), tabl. 20 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991000929

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Jakavi 5 mg –

Jakavi 15 mg –

Jakavi 20 mg –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp.z o.o.

ul.Marynarska 15

02-674 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Shire Pharmaceutical Contracts Limited – Xagrid (anagrelid)
 2. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Hydroxycarbamid Teva (hydroksymoczn k)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 5 marca 2014 r., znak: MZ-PLA-460-17027-5/MA/14 (data wpływu do AOTM 5 marca 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Jakavi, ruksolitynib, tabletki, 5 mg, 60 tabl. kod EAN 5909991000899; Jakavi, ruksolitynib, tabletki, 15 mg, 60 tabl. kod EAN 5909991000905 oraz Jakavi, ruksolitynib, tabletki, 20 mg, 60 tabl. kod EAN 5909991000929, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wnioski refundacyjne wraz z następującymi analizami:



Pismem z dnia 17 marca 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-2(2)/APe/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla leku Jakavi względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 18 marca 2014 r. znak: MZ-PLR-460-16089-22/MS/14 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Jakavi, firmy Novartis Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Pismem z dnia 3 kwietnia 2014 r., znak: MZ-PLR-460-16233-2/MS/14 (data wpływu do Agencji 7.04.2014 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Jakavi przedłożone przez firmę Novartis Polska Sp. z o.o. w dniu 1 kwietnia 2014 r. Wnioskodawca odniósł się do wszystkich uwag złożonych przez Agencję. Wnioskodawca ustosunkował się do zgłoszonych niezgodności w przedłożonych analizach oraz przedstawił instrument podziału ryzyka zgodny z treścią analiz. Pismem z dnia 9 kwietnia 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-2(13)/MAW/2014, zwrócono się do Ministerstwa Zdrowia o wyjaśnienie odnośnie kwestii formalnych związanych z złożonym wnioskiem. W dniu 30.04.2014 r. otrzymano pismo od MZ (znak: MZ-PLR-460-18434-6/BR/14).

Zwrócono się także o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Odpowiedzi udzieliło 3 ekspertów klinicznych.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty, Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Anagrelid		
Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego	Zalecenia: Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	-

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Dokumenty, Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Badania naukowe średniej jakości wskazują na skuteczność leku w obniżaniu liczby płytek u pacjentów z czerwienicą lub nadpłytkowościami innego typu. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, według których anagrelid jest wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym u pacjentów z trombocytozą w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Według British Committee for Standards in Hematology w 2010 r Anagrelid z kwasem acetylosalicylowym jest zalecany jako druga linia terapii u pacjentów z nadpłytkowością samoistną (poziom rekomendacji Ib, ocena A). European Leukemia Net z 2011 r wskazuje na mniejsze ryzyko transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową po leczeniu anagrelidem, w porównaniu ze stosowanym w I linii leczenia hydroksymocznikiem. Opinia eksperta Rady Przejrzystości jest zgodna z powyższymi rekomendacjami. Aktualne rekomendacje HAS i SMC zalecają refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 215/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami”</p> <p>Rekomendacja nr 142/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D.45 z rozszerzeniami i D.47 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami” i za zasadne dołączenie leku do katalogu leków stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu „Czerwienica prawdziwa; ICD-10: D.45” oraz „Trombocytopenia samoistna (nadpłytkowość samoistna); ICD-10 D.47.3”. W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanej w pierwszej linii. Leczenie anagrelidem jest zalecane szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika. Różnice w bezpieczeństwie stosowania obu preparatów w odniesieniu do innych klas narządów lub ich układów nie są już tak ewidentne. Zwraca uwagę także fakt, że po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych. W wielu aspektach działań niepożądanych oraz oceny skuteczności leczenia pierwszej linii podkreśla się konieczność indywidualnej u każdego chorego oceny przeciwwskazań lub potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem anagrelidu przed rozpoczęciem leczenia. Zasadność stosowania anagrelidu może i powinna podlegać także nadzorowi oraz kontroli po linii merytorycznej (konsultant krajowy i konsultanci wojewódzcy w dziedzinie hematologii). Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu, co ze względu na jego cenę mogłoby spowodować ograniczenie dostępności tej technologii dla większości pacjentów, u których zaistniałoby tego typu wskazania. Zwrócono na to uwagę w opinii eksperckiej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami i D.47 z rozszerzeniami realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami i D.47 z rozszerzeniami. Zidentyfikowane wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia w większości rekomendują stosowanie anagrelidu we wnioskowanym zakresie wskazań. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika, natomiast po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych. Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu. Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D.45) oraz trombocytopenia samoistna (nadpłytkowość samoistna, ICD-10 D.47.3). W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze</p>

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Dokumenty, Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	Zgodnie z danymi uzyskanymi z NFZ terapię anagrelidem zastosowano w roku 2012 u 35 chorych we wskazaniu D.45 oraz u 18 chorych we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Dane z pierwszych 7 miesięcy 2013 wskazują na nieznaczny wzrost w tym zakresie, przede wszystkim we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Są to liczby kilkukrotnie niższe od liczb określonych szacunkowo w opinii eksperckiej i w ich kontekście należy ocenić potencjalne koszty stosowanej technologii.	obserwacyjnym zaleca się anagrelid, jako drugą linię leczenia cytotoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanej w pierwszej linii i szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. Docelowo zasadne wydaje się umieszczenie leku w ocenianych wskazaniach w katalogu leków stosowanych w chemioterapii.
Lenalidomid		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 92/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1. Warto podkreślić, że do chwili obecnej dąży się w międzynarodowej systematyce ICD-10 do sprecyzowania grupy wskazań przypisanych powyższemu kodowi. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka wiążąc się jednocześnie ze znaczącymi i częstymi efektami niepożądanymi. Warto jest podkreślić, że w roku 2013 do płań ka publicznego wpłynął tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego zdystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów. Stanowi to o praktycznej weryfikacji klinicznej zasadności stosowania tej technologii wobec dostępności akceptowanych komparatorów.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowych wskazujących na skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka oraz wiąże się ze znaczącymi i częstymi działaniami i niepożądanymi. W roku 2013 do płań ka publicznego wpłynął tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego zdystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Pierwotna mielofibroza (PMF), obok samoistnej nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej, należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziona związanym z hematopoezą pozaszpikową oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy, co prowadzi do uczucia ucisku w jamie brzusznej i zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Włóknienie szpiku może także wystąpić w przebiegu nadpłytkowości samoistnej i

czerwienicy prawdziwej. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF. Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku, które może towarzyszyć innym schorzeniom, np. innym nowotworowym układem krwiotwórczym, przerzutom guzów litych do szpiku, kolagenozom, zakażeniom, nadczynności przytarczyc, niedoborowi witaminy D lub w następstwie stosowania agonistów trombopoetyny [1].

Epidemiologia

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1 – 1,0/100 000/rok. W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4 – 2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,68 – 2,6/100 000/rok [4].

W opinii ekspertów, liczba nowych przypadków to 1,0 – 1,5/100 000/rok, a liczba osób kwalifikujących się do leczenia w analizowanym wskazaniu wynosi od 100 do 1000 osób.

Obraz kliniczny

U większości pacjentów z pierwotną mielofibrozą objawy obejmują: anemię, znaczną splenomegalię, wczesną sytość oraz objawy hiperkataboliczne włączając w to poważne zmęczenie, gorączka niskiego stopnia, poty nocne, utratę wagi. W trakcie przebiegu choroby, większość pacjentów doświadcza rozległej hepatosplenomegalii razem z postępującą anemią wymagającą częstych przetoczeń krwi. Nadciśnienie wrotne może towarzyszyć znaczącej splenomegalii i może uczestniczyć w krwawieniach żyłaków lub wodobrzyszu [1].

Diagnostyka

Objawami sugerującymi rozpoznanie PMF może być niedokrwistość, zmiany w obrazie krwi obwodowej (pojawienie się form niedojrzałych układu granulocytarnego i czerwonych krwinek) oraz cechy hematopoezy pozaszpikowej (najczęściej splenomegalia). Rozpoznanie PMF opiera się na kryteriach WHO z 2008, na które składają się:

I. Kryteria większe:

W obrazie histologicznym proliferacja 1. atypowych megakariocytów z towarzyszącym włóknieniem – proliferacją włókien kolagenowych i/lub retikuliny lub w przypadku braku włóknienia retikuliny (prefibrotyczna PMF) proliferacja atypowych megakariocytów ze wzmożoną komórkowością szpiku z proliferacją linii granulocytarnej i często obniżoną proliferacją linii erytroidalnej.

2. Brak kryteriów WHO dla przewlekłej białaczki szpikowej, czerwienicy prawdziwej, zespołu mielodysplastycznego i innych rozrostów mieloidalnych.

3. Obecność mutacji JAK2V617F lub innych markerów klonalności lub wykluczenie odczynowego włóknienia szpiku.

II. Kryteria mniejsze:

1. Leukoerytroidalny obraz krwi.
2. Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
3. Niedokrwistość.
4. Splenomegalia stwierdzana palpacyjnie.

Potwierdzenie rozpoznania wymaga spełnienia wszystkich trzech kryteriów większych i dwóch mniejszych.

Obecność niekorzystnego karyotypu lub obniżenie płytek krwi <100 G/l należą do czynników wskazujących na ryzyko transformacji w ostrą białaczkę [1].

Leczenie i cele leczenia

Leki stosowane w terapii PMF mają działanie objawowe i nie wpływają na przeżycie chorych. Decyzję o podjęciu i rodzaju terapii powinno się podjąć w oparciu o kryteria prognostyczne DIPSS. Jak dotychczas, jedyną możliwością skutecznego leczenia PMF jest allotransplantacja szpiku kostnego. Jednak z uwagi na znaczną toksyczność ta forma leczenia powinna być zarezerwowana dla wybranej grupy chorych młodszych o pośrednim 2 lub wysokim ryzyku wg DIPSS.

Chorzy niskiego i pośredniego 1 ryzyka

Z uwagi na relatywnie dobre rokowanie (mediana przeżycia 15,4 oraz 6,5 roku, wg DIPSS plus) pacjenci należący do tych grup nie powinni być kwalifikowani do przeszczepienia szpiku, gdyż ryzyko związane z

wykonaniem allotransplantacji szpiku w tej populacji jest zbyt wysokie w stosunku do spodziewanych korzyści. U chorych niskiego ryzyka nie powinno się podejmować farmakoterapii. Natomiast u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego 1 leczenie powinno być ukierunkowane na łagodzenie objawów klinicznych. W leczeniu niedokrwistości nie zaleca się podawania rekombinowanej erytropoetyny (rhEPO) u chorych ze splenomegalią, gdyż cytokina ta, stymulując pozaszpikową hematopoezę, może prowadzić do dalszego powiększenia śledziony. Ponadto rhEPO jest zwykle nieskuteczna u pacjentów transfuzjozależnych oraz z wysokim poziomem endogennej erytropoetyny. W przypadkach niedokrwistości można natomiast zastosować androgeny, danazol 600 mg/d, prednizon 0,5 mg/kg/d, talidomid 50 mg/d lub lenalidomid 10 mg/d. Leki te stosowane w monoterapii mają podobną skuteczność z odsetkiem odpowiedzi ok. 20% trwającym 1–2 lata. Talidomid i lenalidomid mogą być kojarzone z kortykosteroidami.

W objawowej splenomegalii leczeniem pierwszego rzutu jest hydroksykarbamid, alternatywę mogą stanowić biodrybina, talidomid i lenalidomid. Hydroksykarbamid ma natomiast ograniczoną skuteczność w leczeniu niedokrwistości i zwalczaniu objawów systemowych [15, 20]. Anagrelid pozostaje dobrą opcją w przypadkach z trudną do opanowania nadpłytkowością (np. oporność na hydroksykarbamid, nadpłytkowość po splenektomii). Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzyściach związanych ze stosowaniem interferonu alfa (standardowego lub pegylowanego), który w grupie 17 pacjentów we wczesnej fazie PMF w 80% spowodował poprawę kliniczną lub stabilizację choroby.

Chorzy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka

We wszystkich przypadkach przy braku przeciwwskazań pacjenci ci powinni być kierowani do allotransplantacji szpiku. Jest to bowiem jedyna opcja terapeutyczna dająca szansę wyleczenia. Należy jednak mieć na uwadze ryzyko związane z tą procedurą. W badaniu brytyjskim trzyletnie całkowite przeżycie po allotransplantacji ze standardowym kondycjonowaniem wynosiło 44%, a ze zredukowaną intensywnością 31%. Śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosiła odpowiednio 41% i 32%, a przewlekła choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi 30% i 35%. Wyniki innych badań dotyczących transplantacji szpiku w PMF są zbliżone do cytowanych powyżej. Nie wskazują one, aby kondycjonowanie o zredukowanej intensywności poprawiało wyniki w tej populacji chorych.

Chorzy nie kwalifikujący się do allotransplantacji powinni otrzymywać leczenie paliatywne, podobnie jak w innych grupach ryzyka, ukierunkowane na złagodzenie niedokrwistości, dolegliwości związanych ze splenomegalią lub z innymi lokalizacjami pozaszpikowej hematopoezy oraz objawów ogólnych.

Usunięcie śledziony stanowi opcję terapeutyczną u chorych z objawową splenomegalią oporną na leczenie hydroksykarbamidem. Wskazaniem do splenektomii są ból i uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, transfuzjozależność, ciężka małopłytkowość, nadciśnienie wrotne, kacheksja. U ponad połowy chorych po zabiegu dochodzi do niezależnienia się od przetoczeń, a u większości do ustąpienia innych dolegliwości. Przeciętnie poprawa po splenektomii trwa ok. 12 miesięcy. Śmiertelność okołooperacyjna sięga 10%. U 25% chorych dochodzi do powikłań najczęściej zakrzepowych lub krwotocznych oraz zakażeń. Radioterapia śledziony może stanowić alternatywę u chorych z przeciwwskazaniami do splenektomii. Ponadto naświetlania znajdują zastosowanie w przypadkach innych lokalizacji pozaszpikowej hematopoezy, w nadciśnieniu płucnym związanym z PMF lub w zwalczaniu bólów kończyn [1].

Przebieg naturalny i rokowanie

PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ciągu 10 lat). O ile mediana przeżycia w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przekracza 20 lat, o tyle w PMF jest o połowę krótsza i wynosi około 10 lat. Chorobie często towarzyszy postępująca niedokrwistość wymagająca regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Ograniczona skuteczność przetoczeń w PMF jest spowodowana hipersplenizmem, który niekiedy może prowadzić także do granulocytopenii z małopłytkowością. Hepatosplenomegalia powoduje ból i dyskomfort w jamie brzusznej oraz ucisk na jelita. Powiększenie tych narządów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawałów śledziony oraz nadciśnieniem wrotnym. Znaczna hepatosplenomegalia prowadzi także do ograniczenia sprawności chorego oraz kacheksji. Pozaszpikowa hematopoeza może wystąpić w lokalizacji innej niż wątrobowo-śledzionowa, powodując np. ucisk na rdzeń kręgowy, wysięki do jam ciała, powiększenie węzłów chłonnych czy nacieki skórne. W przebiegu PMF może wystąpić także leukocytoza i nadpłytkowość wraz z zaburzeniami krwotocznozakrzepowymi. Chorobie tej towarzyszy wydzielanie ww. cytokin odpowiedzialnych za tzw. objawy ogólne: osłabienie, gorączka, chudnięcie, świąd skóry, nocne poty, bóle kostno-mięśniowe [1].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [2]

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Jakavi (ruksolitynib), tabl. 5 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991000899 Jakavi (ruksolitynib), tabl. 15 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991000905 Jakavi (ruksolitynib), tabl. 20 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991000929
Substancja czynna	Ruksolitynib
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	<p>Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC_{50} 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>Włóknienie szpiku należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz s tłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z włóknieniem szpiku występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F.</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 IC_{50} wahających się od 80 do 320 nM.</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [2]

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 23.08.2012 2. 23.08.2012
Wnioskowane wskazanie	Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Leczenie produktem leczniczym Jakavi powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych.</p> <p>Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2-4 tygodnie od czasu ustabilizowania dawki produktu leczniczego Jakavi, a następnie w zależności od wskazań klinicznych</p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm³ a 200 000/mm³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm³. Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm³ a <100 000/mm³. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.</p> <p>Modyfikacje dawki</p> <p>Dawki można zwiększać w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm³ lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm³. Po podniesieniu liczby płytek krwi lub neutrofilów powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych.</p>

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocnicze. Cięża i laktacja.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Tak, we wnioskowanym wskazaniu.

Ruksolitynib jest zarejestrowany przez FDA w terapii pacjentów z średnim, bądź wysokim ryzykiem mielofibrozy, w tym mielofibrozy pierwotnej oraz wtórnej (związanej z czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną) [3].

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Jakavi 5 mg – [redacted] Jakavi 15 mg – [redacted] Jakavi 20 mg – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[redacted] w ramach programu lekowego
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

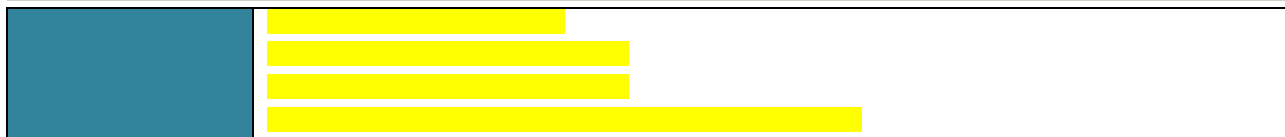
Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej
Kryteria włączenia do programu	[redacted]

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>



3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Odnalezione wytyczne rekomendują w terapii mielofibrozy (pierwotnej i wtórnej) następujące leki:

- a. inhibitory JAK2 (w tym ruksolitynib oraz inne inhibitory JAK2 będące w fazie badań),
- b. hydroksymocznik,
- c. talidomid i jego pochodne (lenalidomid, pomalidomid),
- d. kladrybinę,
- e. interferon-alfa,
- f. danazol,
- g. anagrelid,
- h. busulfan,
- i. pipobroman
- j. 2-chlorodeoksyadenozynę.

Poza farmakoterapią, leczenie mielofibrozy obejmuje stosowanie następujących technologii medycznych:

- a. przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych
- b. splenektomia
- c. radioterapia (np. z wykorzystaniem izotopu ^{32}P).

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu mielofibroza

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA [7]	National Cancer Institute, 2014 (National Institutes of Health)	Opcje terapeutyczne dla mielofibrozy pierwotnej: <ol style="list-style-type: none"> 1. ruksolitynib 2. inne inhibitory JAK2 (poprzez udział w badaniach klinicznych) 3. hydroksymocznik 4. przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych 5. talidomid 6. lenalidomid 7. pomalidomid 8. splenektomia 9. radioterapia 10. kładrybina 11. interferon-alfa
Polska [8]	Polska Unia Onkologii, 2013	<p>Strategia leczenia PMF, także MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, zależy od stopnia zaawansowania choroby. Jedyną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla chorych o przewidywanym krótkim czasie przeżycia. Chorzy z grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka według DIPSS, jeżeli pozostają bezobjawowi, nie mają wskazań do leczenia. U chorych z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru jest HU, można również stosować kładrybinę i talidomid. Leki te przynoszą poprawę u 20–30% chorych, trwającą zwykle do roku. U osób z niedokrwistością stosuje się danazol, steroidy oraz talidomid, uzyskując poprawę trwającą od kilku do kilkunastu miesięcy u 15–20% chorych. Stosowanie Epo jest nieskuteczne u chorych zależnych od przetoczeń kkc, ponadto stymulując pozaszczepkową hematopoezę, może powodować powiększenie śledziony.</p> <p>Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia chorych z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego według DIPSS należy kwalifikować do allo-HSCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury. U chorych na PMF wiąże się ona z wysoką śmiertelnością okołoprzeszczepową (30–40%), a przewidywany odsetek 3-letniego czasu przeżycia wynosi 30–40%. U chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT stosuje się leczenie objawowe według wcześniej opisanych zasad.</p> <p>Nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia PMF w grupie ryzyka pośredniego 2 i wysokiego, w tym postaci powstałych wskutek transformacji PV lub ET, jest ruksolitynib — inhibitor kinazy JAK1 i JAK2. Lek ten istotnie redukuje rozmiar śledziony i znosi objawy ogólne u około 40% chorych. Wykazano również przedłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub najlepszą dostępną terapię.</p> <p>Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia kkc, objawowym nadciśnieniem wrotnym. Zabieg splenektomii jest obarczony 5–10-procentowym ryzykiem zgonu, a u 25% pacjentów występują powikłania zakrzepowe, krwotoczne i infekcyjne. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziony. U części z nich po radioterapii może wystąpić przedłużająca się pancytopenia.</p>
Norwegia [9]	Nordic MPN Study Group, 2013	<p>Anemia w przebiegu mielofibrozy pierwotnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erytropoetyna (stopień rekomendacji: B; poziom dowodu: III), danazol (B, III), glukokortykosteroidy (C, IV), talidomid lub jego analogi (B, III); <p>Splenomegalia w przebiegu mielofibrozy pierwotnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hydroksymocznik (B, III), - interferon-alfa (B, III), - inhibitory JAK2 (A, 1b), - splenektomia (B, III), - radioterapia (B, III), <p>rzadziej:</p>

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		- busulfan (B, III), - 2-chlorodeoksyadenozyna (2-CdA), (B, III), - anagrelid (B, III).
Wielka Brytania [10]	British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2012	Splenomegalia i hematopoeza pozaszpikowa <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii leczenia zalecany jest: <ul style="list-style-type: none"> ○ hydroksymocznik gdy nie występuje cytopenia, ○ talidomid i prednizolon gdy występuje cytopenia, ○ lenalidomid gdy występuje anemia z liczbą płytek krwi > 100x10⁹/l. • w drugiej linii leczenia zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory JAK w ramach badania klinicznego* • splenektomia zalecana jest w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ splenomegalii odpornej na leczenie, ○ anemii odpornej na leczenie, ○ objawowego nadciśnienia wrotnego, ○ ciężkich objawów katabolicznych, w tym wyniszczenia. • radioterapia zalecana jest u pacjentów z objawową splenomegalią i odpowiednią liczbą płytek krwi (> 50 x 10⁹/l), u których nie jest zalecana interwencja chirurgiczna, u których występuje hematopoeza w najważniejszych narządach lub silny ból kości.
Europa [11]	Barbui, 2011 European LeukemiaNet (ELN)	Anemia w przebiegu mielofibrozy: - leki stymulujące erytropoezę, kortykosteroidy, androgeny, danazol, talidomid, lenalidomid Splenomegalia w przebiegu mielofibrozy: - lekiem z wyboru jest hydroksymocznik; - w przypadku choroby odpornej na leczenie hydroksymocznikiem wykorzystuje się: kladrybinę (dożylnie), melfalan (doustnie) lub busulfan (doustnie). Terapia INF-alfa jest słabo tolerowana i ma ograniczoną skuteczność; - radioterapia dostarcza ulgi w mechanicznych objawach hepatosplenomegalii, jednak odpowiedź na leczenie jest krótkotrwała (mediana od 3 do 6 miesięcy); - splenektomia w przypadku splenomegalii odpornej na leczenie.

* - rekomendacja została wydana przed rejestracją leku Jakavi w Unii Europejskiej

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu mielofibroza w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski	Obserwacja, przeszczep allogeniczny, leczenie cytoredukcyjne np. hydroksymocznik, hormony anaboliczne, leczenie wspomagające – przetaczania preparatów krwiopochodnych	Obecnie nie ma jednej technologii medycznej, która by zastąpiła proponowane obok technologie, leczenie ruksolitynibem będzie uzupełnieniem.	Hydroksymocznik, hormony anaboliczne	Technologia ma charakter złożony i nie ma jednoznacznie skutecznej i obejmuje terapie wymienione obok. Jeśli dojdzie ruksolitynibu to będzie podobnie jak w innych krajach.	Obserwacja, przeszczep allogeniczny, leczenie cytoredukcyjne np. hydroksymocznik, hormony anaboliczne, leczenie wspomagające – przetaczania preparatów krwiopochodnych

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Dr n. med. Grażyna Gadomska	Obecne w Polsce decyzje określonego postępowania terapeutycznego chorych z mielofibrozą opierają się o kryteria prognostyczne DIPSS. Stosowane są następujące leki: hydroksykarbamid, talidomid, prednizolon, interferon alfa lub interferon pegylowany, transfuzje preparatów krwipochodnych, wykonuje się splenektomię w przypadkach oporności splenomegalii na farmakoterapię, stosuje się u niektórych chorych androgeny, w wybranych przypadkach po splenektomii – kładrybinę.	Obecnie oceniane są również inne inhibitory JAK i wiele z nich znajduje się w formie badań klinicznych i należy spodziewać się ich rejestracji. Do badań inh bitorów JAK2 należą CYT 387 (Cytopia) i CEP 701 (Lestaurtinib, Cephalan), XL019 (Exelixis), SB 1518 i inni.	Androgeny, hydroksykarbamid	Jedyną możliwością skutecznego leczenia u tych chorych jest allotransplantacja szpiku kostnego. Jednak ze względu na znaczną toksyczność ta forma leczenia powinna być zarezerwowana dla wybranej grupy młodszych chorych o pośrednim i wysokim ryzyku DIPSS, zależnych od transfuzji krwi lub z niekorzystnymi zaburzeniami genetycznymi posiadającymi dawkę rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w układzie HLA.	Terapie rekomendowane w Polsce: - I-sza linia leczenia – hydroksykarbamid jako terapia mielosupresyjna do zwalczania objawów hiperprolifracji, - interferon alfa we wczesnej fazie proliferacji głównie u kobiet w ciąży, - leczenie niedokrwistości – transfuzje, erytropoetyna, androgeny, - splenektomia we wskazaniu oporności splenomegalii na farmakoterapię, - allogeniczny przeszczep szpiku u ludzi młodych
Prof. Sławomira Kyrca-Krzemień	Hydroksykarbamid - u ok. 50% chorych Allo-SCT - u ok. 2-3% chorych Sterydy – u ok. 20% chorych Interferon – u ok. 5-10% chorych Leczenie substytucyjne KKCz i KKP – u ok. 60% chorych	Objawowe stosowanie hydroksykarbamidów, sterydów. Zmniejszenie liczby przetoczeń KKCz i KKP.	Hydroksykarbamid	Jedyną terapią, która daje szansę na wyleczenie jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT) jednak procedura ta obarczona jest dużym ryzykiem (wysoka śmiertelność okołoprzeszczepowa sięgająca 40%) i może być skierowana do bardzo ograniczonej grupy pacjentów (2-3% chorych)	Obecnie stosowanym leczeniem z wyboru jest hydroksykarbamid w dawce dobowej 1,5-2 g/dobę. Lek ten nie wpływa jednak na objawy ogólne ani przeżycie chorych na mielofibrozę. Ruksolitynib znalazł swoje miejsce w aktualnych zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych PTOK dla pacjentów z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego wg. IPSS. Własne obserwacje z badania klinicznego CINC424A2401 z zastosowaniem ruksolitynibu.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [12]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie										
Hydroksy moczni k	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990 836758	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne – hydroksymoczni k	64,58	79,09	79,09	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny	0
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	5909990 944927		86,12	101,71	79,09	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny	22,62

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla ruksolitynibu w przedmiotowej populacji w analizie wnioskodawcy wskazano 2 komparatory. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. best available therapy) - brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów: - hydroksymoczn k - anagrelid - prednizon - epoetyna alfa - talidomid - merkaptouryna - interferon alfa-2a - cytarabina - melfalan	Mielofibroza należy do chorób manifestujących się różnorodnymi objawami. Allogeniczny przeszczep szpiku jest w chwili obecnej jedyną dostępną metodą umożliwiającą wyleczenie, ale obarczoną dużą śmiertelnością i wskazaną u niewielkiej populacji pacjentów. Według polskich i europejskich wytycznych praktyki klinicznej terapia lekowa jest leczeniem z wyboru u większości pacjentów z mielofibrozą i objawową splenomegalią. Dostępna terapia lekowa mielofibrozy ukierunkowana jest na leczenie paliatywne, obejmuje leki z różnych grup i o różnym działaniu. Dobór odpowiedniego leczenia dostosowywany jest indywidualnie w zależności od dominujących objawów choroby. W chwili obecnej jedynym lekiem zarejestrowanym w Europie we wskazaniu idiopatyczna mielofibroza (pierwotne włóknienie szpiku) jest hydroksymocznik. Lek ten nie jest jednak zarejestrowany w leczeniu mielofibrozy wtórnej.	Wybór jako komparatora „Najlepszej dostępnej terapii” (BAT) budzi wątpliwości, gdyż sugeruje, iż komparatory zostały wybrane po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, a nie zdefiniowane przed jego przeprowadzeniem (BAT jest komparatorem zdefiniowanym w ramach badania COMFORT-II). Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wybór komparatorów powinien obejmować aktualną praktykę kliniczną, tj. jednostkowe technologie stosowane w danym wskazaniu. Wśród interwencji wyszczególnionych w ramach BAT nie uwzględniono lenalidomidu, który jest wymieniany w rekomendacjach klinicznych jako opcja terapeutyczna. Rekomendacje kliniczne, oprócz technologii lekowych, jako potencjalną terapię obejmują: transfuzje czerwonych krwinek krwi, splenektomię oraz radioterapię. Wspomniane technologie również nie są rozważane w ramach BAT.
Placebo		Brak uwag.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną, w porównaniu z dowolnym komparatorem i opublikowanych do kwietnia 2014 r. w języku polskim lub angielskim.

Odnaleziono dwa niezależne przeglądy systematyczne, które włączono do analizy wnioskodawcy. Tabela 10. zawiera podsumowanie odnalezionych badań wtórnych.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną Jakavi w mielofibrozie

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>pCORD 2013 [5]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Terytoria i prowincje Kanady (z wyłączeniem Quebec)</p>	<p>Cel: Ocena efektów terapii ruksolityn b em w porównaniu do standardowych terapii, placebo lub najlepszą terapią wspierającą, u dorosłych pacjentów z splenomegalią i/lub objawową postacią mielofibrozy pierwotnej lub mielofibrozy towarzyszącej czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 3 października 2012.</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z mielofibrozą (w tym mielofibroza pierwotna oraz mielofibroza towarzysząca czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej)</p> <p>Interwencja: ruksolitynib</p> <p>Komparatory: Placebo, BAT, hydroksymocznik</p> <p>Punkty końcowe: Przeżycie ogólne, przeżycie wolne od progresji choroby, Jakość życia, Nasilenie objawów klinicznych mielofibrozy (wg skali MFSAF), Odpowiedź na leczenie (kryteria IWG-MRT), Wielkość śledziona, Transformacja do AML/białaczki, tromboza, Poważne efekty niepożądane, Efekty niepożądane (trombocytopenia, anemia, itp.)</p> <p>Przerwanie terapii z uwagi na występowanie działań niepożądanych</p> <p>Metodyka: opublikowane lub nieopublikowane badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT (COMFORT-I i COMFORT-II)</p> <p>Kluczowe wyniki: Stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z placebo (badanie COMFORT-I) wiązało się z istotnym zmniejszeniem objętości śledziona do 24 tyg. terapii, które wystąpiło u odpowiednio 41,9% i 0,7% pacjentów (różnica pomiędzy grupami 41,2%; 95%CI: 32,8%; 48,7%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych o co najmniej 50% był istotnie większy w grupie ruksolitynibu w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego i wyniósł 45,9% w porównaniu do 5,3% (p<0,001).</p> <p>W badaniu COMFORT-II zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 35% w grupie ruksolitynibu wystąpiło u 31,9% i 28% pacjentów po odpowiednio 24 tyg. i 48 tyg. U pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię (BAT) nie odnotowano wystąpienia tego punktu końcowego, zarówno po 24. jak i 48. tyg. terapii.</p> <p>Pierwotna analiza wyników badań nie wykazała istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym w grupie ruksolitynibu w porównaniu zarówno z placebo (HR=0,67; 95%CI: 0,30; 1,50; p=0,33) jak i z najlepszą dostępną terapią (HR=0,70; 95%CI: 0,20; 2,49). Po rozszerzonym okresie obserwacji wykazano istotną przewagę ruksolitynibu wobec placebo pod względem przeżycia całkowitego (mediana 51 tyg., HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98; p=0,04). Żadne z badań COMFORT nie było zaprojektowane w celu wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami.</p> <p>Częstość zgonów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi była podobna pomiędzy ruksolitynibem a grupami kontrolnymi. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu była nieco niższa w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (27,7% w porównaniu do 35,1%) i podobna w porównaniu z BAT. Częstość zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia była podobna pomiędzy ruksolitynibem a placebo i wyższa w porównaniu z BAT (42% w porównaniu z 25%). Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy grupami zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Ruksolitynib może być wykorzystany w trakcie 24 tygodniowego okresu obserwacji, w trakcie którego brak odpowiedzi powinien być markerem przerwania terapii i przejścia na inne formy terapii (paliatywna lub eksperymentalna).</p> <p>Okres terapii ruksolityn b em jest w chwili obecnej nieograniczony. Niezbędne jest regularne monitorowanie pod kątem długości terapii, wielkości śledziona, parametrów hematologicznych, dowodów transformacji lub wymogu transfuzji. Wymóg transfuzji może wzrosnąć przy rozpoczęciu terapii, dlatego wymagane jest szczególne zwrócenie uwagi na taką możliwość.</p> <p>Jeśli możliwe, pacjenci przerywający terapię powinni być obserwowani i mogą wymagać uważnego monitorowania z uwagi na możliwość pojawienia się znaczących objawów nawrotu choroby.</p> <p>Stosowanie ruksolityn bu u pacjentów z trombocytopenią nie zostało dobrze zbadane, jednak niekonieczne musi być ona przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii ruksolityn b em, jednakże wymagane jest dodatkowe monitorowanie pacjentów z mielofibrozą i współistniejącą trombocytopenią.</p> <p>Kontrola choroby u pacjentów przyjmujących ruksolityn b stwarza możliwość zmiany stanu pacjentów z niekwalifikującego się do przeszczepu na kwalifikującego się do przeszczepu i/lub poprawę efektu leczenia, stąd pacjenci powinni być monitorowani pod tym kątem w trakcie leczenia.</p>
<p>Gu 2013[6]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p>	<p>Cel: Ocena korzyści i szkód związanych z podawaniem ruksolityn bu u</p>	<p>Populacja: pacjenci z mielofibrozą o różnej etiologii</p> <p>Interwencja: ruksolitynib</p> <p>Komparatory: brak interwencji, placebo, najlepsza dostępna terapia</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT (COMFORT-I i COMFORT-II)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>W porównaniu do placebo, ruksolitynib wykazał IS korzyść w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali ≥35% redukcję objętości śledziona w 24 tygodniu badania oraz zwiększonego całkowitego współczynnika przeżycia.</p>

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Granty instytucji państwowych z Chin	pacjentów z mielofibrozą Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2012	Punkty końcowe: - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję objętości śledziona $\geq 35\%$ w 24 tygodniu badania - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję objętości śledziona $\geq 35\%$ w 48 tygodniu badania - całkowity współczynnik przeżycia - bezpieczeństwo (efekty niepożądane, redukcja dawki, etc.) Metodyka: np. badania prospektywne z grupą kontrolną	Ruksolitynib w porównaniu do placebo, IS zwiększał ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych (hematologicznych i niehematologicznych), ale nie wpływał na ryzyko przerwania terapii. W porównaniu do BAT, ruksolitynib wykazał IS korzyść w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali $\geq 35\%$ redukcję objętości śledziona w 24 i 48 tygodniu badania. Ruksolitynib w porównaniu do BAT, IS zwiększał ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych (hematologicznych i niehematologicznych, w tym poważnych), redukcji dawek leku oraz przerw w terapii, ale nie wpływał na ryzyko przerwania terapii. Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie ruksolitynibu jest korzystne w terapii mielofibrozy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziły:

- przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials;
- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy. Strategię wyszukiwania oparto na dwóch obszarach znaczeniowych:

- interwencja
- jednostka chorobowa,

Nie definiowano w strategii wyszukiwania punktów końcowych, objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych, zastosowano ograniczenie językowe do publikacji wyłącznie w językach: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie haseł w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika OR, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika AND oraz zastosowane deskryptory), a także kryteria selekcji stanowią w opinii Agencji odpowiednio czułą strategię wyszukiwania.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 21 marca 2014 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS	-	Populacja zgodna z opisem przedstawionego programu lekowego
Interwencja	ruksolitynib	-	Brak uwag.
Komparatory	- placebo, - najlepsza dostępna terapia (BAT) definiowana jako brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów	-	Wybór jako komparatora „Najlepszej dostępnej terapii” (BAT) budzi wątpliwości odnośnie sposobu przeprowadzenia przeglądu systematycznego, gdyż jest to komparator wykorzystany w ramach badania COMFORT-II.
Punkty końcowe	- zmniejszenie objętości śledziona $\geq 35\%$, - czas trwania zmniejszenia objętości śledziona $\geq 35\%$, - czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziona $\geq 35\%$, - ocena objawów choroby przez pacjenta, - przeżycie bez progresji choroby, - przeżycie bez białaczki, - przeżycie całkowite, - ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów	- doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Kryteria odpowiedzi dla mielofibrozy wtórnej zdefiniowane przez IWG-MRT są szersze niż przedstawione przez wnioskodawcę i poza tymi odnoszącymi się do wielkości śledziona, obejmują m.in. zmianę parametrów hematologicznych, które w przedstawionej analizie są ocenione tylko w ramach analizy bezpieczeństwa.
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup	- badania kliniczne bez randomizacji, - opisy przypadków,	Brak uwag.

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	równoległych lub naprzemiennych - badania opublikowane w formie pełno-tekstowej, - badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, dotyczące wyników z przedłużonej fazy randomizowanych badań klinicznych	- artykuły przeglądowe i pogładowe - badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) - raporty badań klinicznych - listy do redakcji	
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące ruksolitynib z placebo (COMFORT-I) [13], [14] i 1 badanie porównujące ruksolitynib z najlepszą dostępną terapią (COMFORT-II) [15], [16].

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań COMFORT-I i COMFORT-II. Przedstawiono 1 badanie dokumentujące skuteczność praktyczną [17] oraz wyniki dodatkowych analiz o niższym poziomie wiarygodności.

W ramach badania COMFORT-I wyniki raportowano dla 24 tygodnia obserwacji, natomiast w badaniu COMFORT-II, wyniki raportowano dla 24 i 48 tygodnia obserwacji.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
COMFORT-I [13], [14] <u>Źródło finansowania:</u> Incyte Corporation	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane badanie kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> Ruksolitynib (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $>200 \times 10^9/l$) placebo 	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku >18 lat, z diagnozą pierwotnej mielofibrozy lub mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, spełniających kryteria WHO z 2008 roku i z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg kryteriów IPSS <u>Liczebność grup:</u> Ruksolitynib (n = 155) Placebo (n = 154)	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% w 24 tyg. badania <u>Drugorzędowe:</u> - czas trwania redukcji objętości śledziona o $\geq 35\%$ - zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o $\geq 50\%$ ocenione z wykorzystaniem kwestionariusza MFSAF (wersja 2.0) do 24 tygodnia badania w odniesieniu do wartości wyjściowej - zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) ocenione z wykorzystaniem kwestionariusza MFSAF (wersja 2.0) do 24 tygodnia badania w odniesieniu do wartości wyjściowej - przeżycie całkowite (OS), analizę zaktualizowano po 4 miesiącach od planowanej głównej analizy wyników - niezależność od przetoczeń krwi <u>Bezpieczeństwo</u>
COMFORT-II [14], [15] <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> Ruksolitynib (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $>200 \times 10^9/l$) Najlepsza dostępna 	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku >18 lat, z diagnozą pierwotnej mielofibrozy lub mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, spełniających kryteria WHO z 2008 roku i z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg kryteriów IPSS <u>Liczebność grup:</u>	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% w 24 i 48 tyg. badania <u>Drugorzędowe:</u> - czas trwania redukcji objętości śledziona o $\geq 35\%$ - utrata odpowiedzi na leczenie (zwiększenie objętości śledziona) - przeżycie całkowite (OS), analizę zaktualizowano po 4 miesiącach od planowanej głównej analizy wyników

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		terapia (BAT)	Ruksolitynib (n = 146) Placebo (n = 73)	<u>Bezpieczeństwo</u>

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	COMFORT-I	COMFORT-II
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% w 24 tyg. badania	Objętość wątroby oceniano z wykorzystaniem metody MRI oraz CT, a długość śledziona określano w badaniu palpacyjnym	-
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% w 24 i 48 tyg. badania	-	Objętość wątroby oceniano z wykorzystaniem metody MRI oraz CT, a długość śledziona określano w badaniu palpacyjnym

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
MFSAF (ang. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form)	Wskaźnik nasilenia objawów klinicznych ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy (MFSAF) Pacjenci wypełniali kwestionariusz każdej nocy. Parametry oceniane obejmują: nocne poty, swędzenie, uczucie dyskomfortu w brzuchu, ból poniżej żeber po lewej stronie, uczucie wypełnienia (wczesna sytość), ból mięśni lub kości, brak aktywności. Skala wyniku zawiera się w przedziale od 0 do 10 punktów, gdzie 0 oznacza brak objawów.	Skala dedykowana mielofibrozii i wykorzystywana w badaniach oceniających jakość życia pacjentów z diagnozą mielofibrozy. Skala zwalidowana.
EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire core model)	EORTC QLQ-C30 obejmuje 5 skal odnoszących się do funkcjonowania, 9 skal odnoszących się do objawów oraz skalę odnośnie globalnego statusu zdrowotnego, a także skalę jakości życia.	Skala dedykowana ocenie jakości życia pacjentów onkologicznych. Skala zwalidowana.
FACT-Lym (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma)	Kwestionariusz składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT-G), kwestionariusza specyficznego dla choroby (w tym wypadku LymS, tj. Lymphoma Scale) oraz indeksu wyników badania (ang. trial outcome index, FACT-TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcji.	Skala dedykowana ocenie jakości życia pacjentów z chorobami przewlekłymi – w tym przypadku z diagnozą chłoniaka. Skala zwalidowana.
PGIC (ang. Patients' Global Impression of Change scale)	Kwestionariusz pozwalający ocenić nasilenie ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia.	Eksploracyjny punkt końcowy.
PROMIS FS (ang. Patient-Reported Outcomes Measurement System Fatigue Scale)	Kwestionariusz raportujący stan zdrowia pacjenta w odniesieniu do stanu fizycznego, psychicznego oraz społecznego poprzez ocenę bólu, zmęczenia, funkcji fizycznych, depresji, lęku oraz funkcji społecznych.	W ramach badania COMFORT-I oceniano wpływ zmęczenia na stan chorego (jedna z domen kwestionariusza PROMIS).

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił jakość włączonych badań na 5 (COMFORT-I) i 3 punkty (COMFORT-II) w skali Jadad, co jest zgodne z oceną Agencji. Obniżenie oceny w przypadku badania COMFORT-II wynika z braku zaślepienia próby.

W badaniu COMFORT-I udział wzięło 309 pacjentów, równomiernie randomizowanych do dwóch grup. Pacjentom w grupie placebo umożliwiono przejście do grupy interwencyjnej w przypadku pogorszenia stanu zdrowia definiowanego jako pogorszenie splenomegalii. Na moment odcięcia danych (32 tydzień), udział w fazie randomizowanej badania kontynuowało 134 pacjentów (86,5%) w grupie ruksolitynibu i 78 pacjentów (50,6%) w grupie placebo. Spośród 154 pacjentów w grupie placebo, do 32 tygodnia badania, 36 pacjentów przeszło do grupy interwencyjnej (16 przed 20 tygodniem badania i 20 po 24 tygodniu badania).

W badaniu COMFORT-II uczestniczyło 219 pacjentów, przyporządkowanych do badanych grup w stosunku 2:1 (ruksolitynib:BAT). W każdym momencie, pacjenci z grupy BAT, w przypadku spełnienia predefiniowanych kryteriów pogorszenia stanu zdrowia, mieli możliwość przejścia rozszerzonej części badania. Na dzień odcięcia danych, 38% pacjentów z grupy przyjmującej ruksolitynib oraz 58% pacjentów z grupy BAT nie ukończyło fazy randomizowanej badania. Spośród 55 pacjentów z grupy ruksolitynibu, którzy przegrali udział w randomizowanej fazie badania, do części rozszerzonej badania przeszło 29 pacjentów. Spośród 42 pacjentów zakwalifikowanych do grupy BAT, którzy przegrali randomizowaną część badania z jakiegokolwiek powodu, 18 spełniło kryteria do przejścia do fazy rozszerzonej badania.

Analizowane w ramach badań klinicznych COMFORT kryteria poprawy klinicznej odnoszą się głównie do redukcji wielkości śledziony, jednak kryteria poprawy klinicznej wg IWG-MRT obejmują również redukcję objawów hematologicznych, które w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy zostały ocenione tylko w ramach oceny bezpieczeństwa. Nadmienić należy, że w przypadku pacjentów poddanych terapii ruksolitynibem, parametry hematologiczne (anemia, trombocytopenia, neutropenia) oceniane w ramach badań COMFORT uległy istotnemu pogorszeniu. Równocześnie, odpowiedź na leczenie nie była oceniana w oparciu o kryteria zdefiniowane przez IWG-MRT, które odnoszą się do całkowitej lub częściowej remisji.

Włączone do analizy badania nie zostały zaprojektowane, by z odpowiednią siłą statystyczną wykryć istotne statystycznie różnice odnośnie punktu końcowego „przeżycie ogólne”.

Wybrany w badaniach COMFORT punkt końcowy „redukcja wielkości śledziony o $\geq 35\%$ ”, oceniany za pomocą badania MRI może przeszacowywać uzyskaną, pozytywną odpowiedź. Wnioskodawca oparł się na wynikach badania I/II fazy, wskazując iż wspomniany punkt końcowy odpowiada poprawie klinicznej definiowanej wg kryteriów IWG-MRT ($\geq 50\%$ redukcja w długości śledziony oceniana palpacyjnie u pacjentów, u których wyjściowa wartość wyniosła co najmniej 10 cm). Autorzy niezależnego raportu dla brytyjskiej NICE [18], [19] wskazują, iż istnieje niepewność odnośnie równoważności oceny za pomocą MRI i badania palpacyjnego, stąd zastosowanie kryterium redukcji wielkości śledziony o $\geq 35\%$ dla wszystkich pacjentów może nie być odpowiednie.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca w analizie klinicznej przeprowadził jakościową syntezę danych. Z uwagi na fakt, że dane punkty końcowe nie były oceniane w więcej niż jednym badaniu klinicznym, dla określonych porównań nie przeprowadzono meta-analizy. Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił wyników analizy w podgrupach odnoszących się do obecności allela genu JAK2 V617F.

Ograniczenia opisane w analizie wnioskodawcy:

[Redacted content]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki krótkoterminowe – badania COMFORT-I i COMFORT-II

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	Metaanaliza	
		Ruksolitynib	Placebo (COMFORT-I) BAT (COMFORT-II)			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziony o co najmniej 35% w 24 tyg. badania	COMFORT-I	65/155	1/154	64,6 (9,1; 459,6)	0,41 (0,33; 0,49)	57,6 (11,6; 285,8)	
	COMFORT-II	46/144	0/72	45,8 (2,9; 733,2)	0,31 (0,24; -0,39)		
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziony o co najmniej 35% w 48 tyg. badania	COMFORT-II	40/144	0/72	40,8 (2,5; 653,8)	0,27 (0,20; 0,35)	-	-
Zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$ w 24 tyg. wg MFSAF	COMFORT-I	71/155	8/154	8,66 (4,35; 17,25)	0,41 (0,32; 0,49)	-	-
Niezależność od przetoczeń krwi	COMFORT-I	14/34 (41,2)	15/32 (46,9)	0,88 (0,51; 1,52)	-	-	-

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **pogrubieniem**.

W porównaniu do placebo, ruksolitynib okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy w odniesieniu do zmniejszenia objętości śledziony o co najmniej 35% w 24 tygodniu (RR: 64,6 [95% CI: 9,1 – 459,6]) i 48 tygodniu badania (RR: 40,8 [95% CI: 2,5 – 653,8]). Podobnie w przypadku porównania z BAT, ruksolitynib okazał się IS skuteczniejszy w redukcji objętości śledziony o co najmniej 35% w 24 tygodniu badania (RR: 45,8 [95% CI: 2,9 – 733,2]).

Wyniki badania COMFORT-I wskazują na IS przewagę ruksolitynibu w odniesieniu do zmniejszenia wyniku TSS o co najmniej 50% w 24 tygodniu badania wg MFSAF (RR: 8,66 [95% CI: 4,35 – 17,25]).

Nie zaobserwowano IS różnicy pomiędzy grupami ruksolitynibu oraz placebo w punkcie końcowym „uzyskanie niezależności od przetoczeń krwi”.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		HR (95% CI)
			Ruksolitynib	BAT	
Przeżycie wolne od progresji	48 tyg.	COMFORT-II	44/146 (30)	19/73 (26)	0,81 (0,47; 1,39)
Przeżycie wolne od białaczki			6/146 (4,1)	4/73 (5,5)	0,65 (0,18; 2,31)
Przeżycie całkowite	mediana 32 tyg.	COMFORT-I	10/155 (6,5)	14/154 (9,1)	0,67 (0,30; 1,50)
	mediana 51 tyg.		13/155 (8,4)	24/154 (15,6)	0,50 (0,25; 0,98)
	48 tyg.	COMFORT-II	6/146 (4,1)	4/73 (5,5)	0,70 (0,20; 2,49)
	mediana 61,1 tyg.		11/146 (7,5)	4/73 (5,5)	1,01 (0,32; 3,24)

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **pogrubieniem**.

Analiza parametrów odnoszących się do przeżycia wykazała IS przewagę na korzyść ruksolitynibu vs. placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla mediany czasu wynoszącego 51 tygodni (HR: 0,50 [95%CI: 0,25 – 0,98]). Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla przeżycia wolnego od progresji; przeżycia wolnego od białaczki dla 48 tygodniowego okresu obserwacji, a także

przeżycia całkowitego dla mediany czasu 32 tygodni (COMFORT-I, ruksolitynib vs. placebo) oraz 48 tygodni i mediany 61,1 tygodnia (COMFORT-II, ruksolitynib vs. BAT).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – analiza w podgrupach w zależności od obecności mutacji JAK2 V617F – badanie COMFORT-I .

Punkt końcowy	Mutacja	Średnia, %		P (dla interakcji)
		Ruksolitynib	Placebo	
Średnia zmiana objętości śledziona	JAK2 V617F+	-34,6	8,1	p = 0,07
	JAK2 V617F-	-23,8	8,4	
Zmiana w wyniku TSS	JAK2 V617F+	-52,6	42,8	p = 0,11

Jakość życia

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II analizowano wpływ terapii ruksolitynibem na jakość życia z wykorzystaniem różnych kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 (COMFORT-I i II), FACT-Lym (COMFORT-II) PROMIS (COMFORT-I) oraz PGIC (COMFORT-I).

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Analiza kliniczna wykazała, że w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu do placebo (COMFORT-I), w odniesieniu do wartości wyjściowych, jakość życia pacjentów uległa poprawie we wszystkich ocenianych domenach ($p < 0,001$). Istotną statystycznie różnicę (różnica o co najmniej 10 punktów) na korzyść ruksolitynibu zaobserwowano dla domen: ogólna ocena zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról oraz funkcjonowanie społeczne. Nie zaobserwowano różnicy dla domeny odnoszącej się do funkcjonowania kognitywnego ($p = 0,06$), a w przypadku domeny odnoszącej się do funkcjonowania emocjonalnego różnica zmian była niższa niż 10 punktów.

W badaniu COMFORT-II poprawę odnotowano w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania. W odniesieniu do wszystkich podskal dotyczących objawów choroby zaobserwowano istotną poprawę w przypadku pytań dotyczących objawów choroby (bezsenna i zmęczenie).

Kwestionariusz PROMIS

W porównaniu do placebo (COMFORT-I), stosowanie ruksolitynibu wykazało istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do oceny wpływu zmęczenia na stan chorego ($p < 0,0001$).

Kwestionariusz PGIC

W badaniu COMFORT-I wykorzystano skalę PGIC do zbadania eksploracyjnego punktu końcowego odnoszącego się do oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu chorego. W porównaniu do placebo, pacjenci przyjmujący ruksolitynib znacząco częściej wybierali odpowiedzi wskazujące na poprawę w zakresie odczuwanych objawów niż pogorszenie ($p < 0,0001$).

Kwestionariusz FACT-Lym

Badanie COMFORT-II oceniało wpływ stosowania ruksolitynibu na jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza FACT-Lym. Największą średnią zmianę zaobserwowano u pacjentów przyjmujących ruksolitynib dla ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-Lym, wskaźnika TOI (suma punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania) oraz podskali LymS.

Wyniki długoterminowe – badania COMFORT-I i COMFORT-II

Zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$

W okresie 2-letniej obserwacji, średnie zmniejszenie objętości śledziona w badaniu COMFORT-I w grupie pacjentów zrandomizowanych do podawania ruksolitynibu wyniosło od 32% w 48 tygodniu badania do 35% w 96 tygodniu badania. Średnia redukcja objętości śledziona po 3-letnim okresie obserwacji wyniosła w tej grupie pacjentów 34,1%.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zmniejszenie objętości wątroby o $\geq 35\%$, wyniósł w trakcie 3-letniego okresu obserwacji 95% w jakimkolwiek momencie badania.

W przypadku badania COMFORT-II, w trakcie 2-letniego okresu obserwacji redukcję objętości śledziona o $\geq 35\%$ zaobserwowano u 48,3% pacjentów leczonych ruksolitynibem. W 3-letnim okresie obserwacji odsetek ten wyniósł 51%.

Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$

W grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib, w 2-letnim okresie obserwacji badania COMFORT-I wykazano, że odpowiedź na leczenie trwająca przez cały okres obserwacji utrzymywała się u 64% pacjentów, a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie przez ponad 132 tygodnie wyniosło 53%.

W przypadku badania COMFORT-II, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie podczas terapii ruksolitynibem wyniosło 75% (95% CI: 0,61; 0,84) dla 48 tygodnia i 58% (95% CI: 0,35; 0,76) dla 84 tygodnia badania. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie oszacowane metodą Kaplana-Meiera w 48 i 144 tygodniu leczenia wyniosło odpowiednio 73% (95% CI: 61,%; 82%) i 50% (95 CI: 36%; 63%).

Przeżycie całkowite

Analizę przeżycia całkowitego w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II przeprowadzono w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania (intention-to-treat, ITT).

W badaniu COMFORT-I, podczas 2-letniego okresu obserwacji zaobserwowano IS większe przeżycie całkowite w grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib w porównaniu do grupy placebo (HR=0,52; [95% CI: 0,36 – 0,95]).

W badaniu COMFORT-II, zaobserwowano IS większe przeżycie całkowite podczas 3-letniego okresu obserwacji w grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib w porównaniu z grupą BAT (HR=0,48; [95% CI: 0,28 – 0,85]). Prawdopodobieństwo przeżycia wg oszacowania Kaplana-Meiera w 144 tygodniu terapii wyniosło 81% w grupie ruksolitynibu i 61% w grupie BAT.

Tabela 18. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności – przeżycie całkowite

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		HR (95% CI)	p
		Ruksolitynib	Placebo (COMFORT-I) BAT (COMFORT-II)		
COMFORT-I	mediana 102 tyg.	27/155 (17,4)	41/154 (26,6)	0,58 (0,36; 0,95)	0,028
	mediana 149 tyg.	42/155 (27,1)	54/154 (35,1)	0,69 (0,46; 1,03)	0,067
COMFORT-II	mediana 112 tyg.	20/146 (13,7)	16/73 (21,9)	0,52 (0,27; 1,00)	bd
	mediana 151 tyg.	29/146 (19,9)	22/73 (30,1)	0,48 (0,28; 0,85)	0,009

Jakość życia

Analiza długoterminowa jakości życia w badaniu COMFORT-I wykazała, że stosowanie ruksolitynibu wiązało się z długotrwałą poprawą jakości życia pod kątem ogólnego stanu zdrowia oraz poprawą wyniku w każdej z pięciu domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 2-letnim i 3-letnim okresie obserwacji. Zaobserwowana średnia zmiana w ogólnej ocenie stanu zdrowia była większa niż 10 punktów od 48 do 96 tygodnia terapii.

Ocenę jakości życia przeprowadzono również w oparciu o skalę nasilenia zmęczenia PROMIS FS, która wykazała statystycznie istotną poprawę na korzyść grupy ruksolitynibu względem grupy placebo.

Wyniki dla skali ogólnego wrażenia zmiany stanu PGIC wskazują, iż pacjenci stosujący ruksolitynib znacząco częściej wybierali odpowiedzi wskazujące na poprawę w zakresie odczuwanych objawów niż pogorszenie w porównaniu z grupą otrzymujących placebo.

W badaniu COMFORT-II analizowano jakość życia z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz FACT-Lym. Odnotowano poprawę w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania – różnica pomiędzy ruksolitynibem a BAT wyniosła odpowiednio 5,4 i 14,8 pkt. W grupie ruksolitynibu nastąpiła poprawa w odniesieniu do wszystkich podskal dotyczących objawów choroby (zmęczenie, ból, duszność, bezsenność i utrata apetytu), natomiast w grupie BAT odnotowano pogorszenie. W grupie ruksolitynibu istotną klinicznie różnicę (ponad 10 pkt.) w porównaniu do poziomu wyjściowego odnotowano w przypadku pytań dotyczących objawów choroby takich jak bezsenność i zmęczenie.

W przypadku skali FACT-Lym, największą średnią zmianę w grupie leczonych ruksolitynibem odnotowano dla ogólnego wyniku kwestionariusza (11,3 vs -0,9 w grupie leczonych BAT) oraz wskaźnika TOI, stanowiącego sumę punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania, oraz podskali LymS (9,1 vs -0,9 w grupie leczonych BAT).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki jednego badania skuteczności praktycznej [16], dotyczącego oceny skuteczności ruksolitynibu po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych. Analiza objęła dane od 28 pacjentów, którzy byli poddani terapii ruksolitynibem od listopada 2011 do maja 2012 roku. Populację pacjentów stanowili chorzy z mielofibrozą pierwotną (n = 15), wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej (n = 6) oraz w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (n = 7). Spośród włączonych do badania pacjentów, większość była poddana wcześniejszej terapii w kierunku mielofibrozy.

Analizą objęto dane 22 pacjentów, a mediana czasu obserwacji wyniosła 72 dni (zakres: 4 – 144). U 64% (n = 14) pacjentów zaobserwowano zmniejszenie wielkości śledziony, natomiast u pozostałych pacjentów (36%, n = 8) śledziona stała się niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym. Zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych, obejmujących: zmęczenie (u 75% pacjentów), wczesne uczucie sytości (71%), poty nocne (53%), ból brzucha (71%), świąd (56%), utrata masy ciała (69%), ból kości (33%) i gorączka (33%). Hematologiczne działania niepożądane odnosiły się głównie do anemii i trombocytopenii. U 9 pacjentów było konieczne przeprowadzenie transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Zmniejszenie liczby płytek krwi wystąpiło u większości pacjentów, w tym u pacjentów z obniżoną początkową liczbą płytek krwi, i było o łagodnym stopniu nasilenia. U wszystkich pacjentów z początkowo obniżoną liczbą płytek krwi odnotowywano zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych. Terapię ruksolitynibem przerwało 4 pacjentów (14%) z powodu progresji choroby wymagającej przeprowadzenia przeszczepienia szpiku kostnego (n = 2), braku zmniejszenia objawów ogólnych (n = 1) i biegunki (n = 1). Dwóch pacjentów ze stwierdzoną anemią przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem przerwało terapię z powodu nasilającej się cytopenii. Po przerwaniu terapii ruksolitynibem nie stwierdzano nasilenia objawów ogólnych u żadnego z pacjentów.

Informacje dodatkowe

W ramach analizy klinicznej, wnioskodawca przedstawił abstrakty konferencyjne prezentujące wyniki badań COMFORT-I i COMFORT-II. Z uwagi na zbieżność wniosków płynących z odnalezionych abstraktów konferencyjnych z wynikami opublikowanych badań postanowiono nie przedstawiać dodatkowo tych wyników.

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyciąg z baz danych ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com odnośnie trwających obecnie randomizowanych badań klinicznych dotyczących ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy. W wyniku wyszukiwania kontrolnego zidentyfikowano 2 badania III fazy (RELIEF [20] oraz RESPONSE [21]) dotyczące zastosowania ruksolitynibu w terapii objawów w przebiegu czerwienicy prawdziwej. W badaniu RELIEF, którego wyniki mają być dostępne w połowie 2014 roku [22], komparatorem dla ruksolitynibu jest hydroksymocznik, a ocenianym pierwszorzędnym punktem końcowym, odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją grupy objawów obejmujących zmęczenie, świąd, ból mięśni oraz nadmierne pocenie w 16 tygodniu terapii. W badaniu RESPONSE, którego pierwsze wyniki miały pojawić się na początku roku 2014 [23], porównano ruksolitynib do najlepszej dostępnej terapii u pacjentów nietolerujących bądź opornych na terapię hydroksymocznikiem, a pierwszorzędnym, złożony punkt końcowy analizowany w ramach tego badania to niezależność od flebotomii i redukcja objętości wątroby w 32 tygodniu badania.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa przygotowanej w oparciu o badania COMFORT-I i COMFORT-II. W poniższej tabeli zebrano wyniki dla punktów końcowych, dla których zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami, pominięto wyniki nieistotne statystycznie.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		Ruksolitynib	Placebo (COMFORT-I) BAT (COMFORT-II)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
anemia	COMFORT-I	149/155 (96,1)	131/151 (86,8)	1,11 (1,03; 1,19)	0,09 (0,03; 0,16)
	COMFORT-II	141/146 (96,6)	66/70 (94,3)	1,02 (0,96; 1,09)	-
anemia st. 3. i 4.	COMFORT-I	70/155 (45,2)	29/151 (19,2)	2,35 (1,62; 3,41)	0,26 (0,16; 0,36)
	COMFORT-II	62/146 (42,5)	22/70 (31,4)	1,35 (0,91; 2,00)	-

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		Ruksolitynib	Placebo (COMFORT-I) BAT (COMFORT-II)		
neutropenia	COMFORT-I	29/155 (18,7)	6/151 (4,0)	4,71 (2,01; 11,02)	0,15 (0,008; 0,22)
neutropenia st. 3. i 4.	COMFORT-I	11/155 (7,1)	3/151 (2,0)	3,57 (1,02; 12,55)	0,05 (0,005; 0,10)
trombocytopenia	COMFORT-I	108/155 (69,7)	46/151 (30,5)	2,29 (1,76; 3,44)	0,39 (0,29; 0,495)
	COMFORT-II	99/146 (67,8)	20/69 (29,0)	2,34 (1,59; 3,44)	0,39 (0,26; 0,52)
trombocytopenia st. 3 i 4	COMFORT-I	20/155 (12,9)	2/151 (1,3)	9,74 (2,32; 40,96)	0,12 (0,06; 0,17)
	COMFORT-II	15/146 (10,3)	5/69 (7,2)	1,42 (0,54; 3,74)	-
Zaburzenia układu pokarmowego					
ból brzucha	COMFORT-I	16/155 (10,3)	62/151 (41,1)	0,25 (0,15; 0,42)	-0,31 (-0,40; -0,21)
	COMFORT-II	16/146 (11,0)	10/73 (13,7)	0,80 (0,38; 1,67)	-
ból brzucha st. 3. i 4.	COMFORT-I	4/155 (2,6)	17/151 (11,3)	0,23 (0,08; 0,67)	-0,09 (-0,14; -0,03)
	COMFORT-II	5/146 (3,4)	2/73 (2,7)	1,25 (0,25; 6,29)	-
Zaburzenia układu nerwowego					
ból głowy	COMFORT-I	23/155 (14,8)	8/151 (5,3)	2,80 (1,29; 6,07)	0,09 (0,03; 0,16)
	COMFORT-II	1/155 (0,6)	1/151 (0,7)	0,97 (0,06; 15,44)	-
zawroty głowy	COMFORT-I	23/155 (14,8)	10/151 (6,6)	2,24 (1,10; 4,55)	0,08 (0,01; 0,15)
Zaburzenia ogólne					
wybroczyny	COMFORT-I	29/155 (18,7)	14/151 (9,3)	2,02 (1,11; 3,67)	0,09 (0,02; 0,18)

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane (COMFORT-II)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)
	Ruksolitynib	BAT	
anemia	7/146 (4,8)	16/151 (10,6)	1,06 (0,64; 1,76)
ból brzucha	3/146 (2,1)	1/73 (1,4)	1,50 (0,16; 14,17)
duszności	2/146 (1,4)	3/73 (4,1)	0,33 (0,06; 1,95)
gorączka	3/146 (2,1)	1/73 (1,4)	1,50 (0,16; 14,17)
krwotok otrzewnowy	0/146 (0)	2/73 (2,7)	0,10 (0,00; 2,07)
niewydolność oddechowa	0/146 (0)	2/73 (2,7)	0,10 (0,00; 2,07)
rogowacenie słoneczne	0/146 (0)	2/73 (2,7)	0,10 (0,00; 2,07)
wodobrzusze	0/146 (0)	2/73 (2,7)	0,10 (0,00; 2,07)
zapalenie płuc	1/146	4/73	0,13

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

	(0,7)	(5,5)	(0,01; 1,10)
żylaki przetyku	3/146 (2,1)	0/73 (0)	3,52 (0,18; 67,33)

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		Ruksolitynib	Placebo (COMFORT-I) BAT (COMFORT-II)	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	COMFORT-I	17/155 (11,0)	16/151 (10,6)	1,06 (0,64; 1,76)
	COMFORT-II	12/146 (8,0)	4/73 (5,0)	1,60 (0,51; 5,01)

Analiza długoterminowa – badania COMFORT-I i COMFORT-II

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu COMFORT-I, podczas 2-letniego okresu obserwacji, odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 7,1% w grupie ruksolitynibu i 6,3% wśród pacjentów z grupy BAT włączonych do fazy rozszerzonej badania. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki badania COMFORT-II, obejmujące 3-letni okres obserwacji, wskazują iż odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł w grupie ruksolitynibu 16,4%, a wśród pacjentów z grupy BAT włączonych do fazy rozszerzonej badania 13,3%. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania nowych przypadków lub pogorszenie hematologicznych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II w fazie randomizowanej i przedłużonej

Punkt końcowy	Ruksolitynib Faza randomizowana + faza przedłużona (N=146)		BAT po przejściu na leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej (N=45)	
	%	n	%	n
anemia	82,20%	120	77,80%	35
anemia 3 i 4 stopnia	42,50%	62	44,40%	20
leukopenia	22,60%	33	24,40%	11
leukopenia 3 i 4 stopnia	4,10%	6	13,30%	6
limfocytopenia	58,20%	85	55,60%	25
limfocytopenia 3 i 4 stopnia	27,40%	40	22,20%	10
obniżony poziom neutrofilii	15,80%	23	20,00%	9
obniżony poziom neutrofilii 3 i 4 stopnia	7,50%	11	15,60%	7

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi podczas 2- i 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I, wśród pacjentów przyjmujących ruksolitynib były trombocytopenia i anemia. Częstość nowych przypadków anemii stopnia 3 i 4 była największa podczas początkowych 6 miesięcy terapii (ok. 30%) i zmniejszała się wraz z wydłużaniem terapii (<5%). W grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib nie odnotowano nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej. W przypadku dwóch pacjentów leczonych ruksolitynibem i pierwotnie włączonych do grupy placebo, odnotowano dwa przypadki transformacji białaczkowej. Po kolejnym roku obserwacji stwierdzono 4 nowe przypadki transformacji białaczkowej (po 2 w grupach ruksolitynibu i placebo).

W badaniu COMFORT-II najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi o stopniu 3 i 4 w 2-letnim okresie obserwacji były anemia, limfopenia i trombocytopenia. Nie zaobserwowano różnicy pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie częstości transfuzji czerwonych krwinek krwi.

W trakcie 3-letniego okresu obserwacji najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były anemia i trombocytopenia. W grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib poziom hemoglobiny spadł w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii, jednak w dalszym okresie powrócił do wartości zbliżonych do wyjściowych. Obserwowany średni poziom płytek krwi w grupie ruksolitynibu był niższy niż

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

przed rozpoczęciem badania i nie zmieniał się w jego trakcie. Transformację białaczkową stwierdzono u 5 (3,4%) pacjentów z grupy ruksolitynibu i 4 (5,5%) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W trakcie 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I nie stwierdzono istotnych zmian odnośnie częstości i nasilenia niehematologicznych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib w porównaniu do częstości obserwowanych podczas fazy randomizowanej badania. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 1 i 2 były zmęczenie, biegunka, wybroczyny i obrzęk obwodowy.

Tabela 23 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane dla fazy randomizowanej i przedłużonej badania COMFORT-I (2-letni okres obserwacji)

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib		ruksolitynib			
	< 6 mies.	placebo	6-12 mies.	12-18 mies.	18-24 mies.	>24 mies.
bezsennaść	10,7%	10,7%	4,2%	2,0%	2,8%	4,1%
biegunka	23,2%	22,9%	5,7%	5,7%	3,4%	10,3%
ból brzucha	10,1%	40,7%	5,0%	4,9%	0,0%	8,2%
ból głowy	15,5%	5,0%	0,9%	2,1%	1,5%	0,0%
ból kończyn	11,4%	10,7%	8,5%	4,3%	1,6%	0,0%
ból stawów	10,1%	7,9%	2,5%	5,0%	0,0%	4,4%
duszność	16,8%	16,1%	4,5%	6,4%	4,8%	4,9%
gorączka	11,3%	6,4%	2,4%	3,7%	6,7%	8,2%
nudności	12,8%	17,0%	5,2%	3,0%	0,0%	8,0%
obrzęk obwodowy	16,7%	23,2%	5,3%	6,3%	4,8%	5,1%
wybroczyny	18,1%	9,2%	5,5%	4,3%	1,6%	0,0%
wymioty	12,0%	10,8%	2,5%	1,0%	0,0%	4,0%
zaparcia	12,0%	12,1%	4,2%	5,9%	4,3%	8,7%
zawroty głowy	14,2%	6,5%	5,3%	6,5%	3,2%	4,5%
zmęczenie	25,7%	31,9%	5,8%	7,9%	8,4%	5,4%

Wyniki 3-letniej obserwacji badania COMFORT-II wskazują, iż najczęściej raportowane były działania niepożądane o nasileniu 1 lub 2 stopnia. W porównaniu do częstości występowania działań niepożądanych podczas fazy randomizowanej badania, zaobserwowano redukcję ich występowania w trakcie terapii długoterminowej.

Tabela 24 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane dla fazy randomizowanej i przedłużonej badania COMFORT-II (3-letni okres obserwacji)

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib		BAT	
	faza randomizowana N=146	faza randomizowana + faza przedłużonej N=146	faza randomizowana N=73	po przejściu na leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej N=45
pacjentolata terapii	170,12	304,87	66,98	44,95
wszystkie stopnie nasilenia (stopnia 3. lub 4.) – częstość/100 pacjentolat terapii				
astenia	16,5 (2,4)	11,5 (1,6)	13,4 (1,5)	17,8 (2,2)
bezsennaść	5,3 (0)	3,9 (0)	10,5 (0)	8,9 (0)
biegunka	22,3 (1,2)	15,4 (0,7)	19,4 (0)	20 (0)
ból brzucha	10 (2,9)	6,6 (1,6)	19,4 (4,5)	6,7 (2,2)
ból głowy	10,6 (1,2)	6,9 (0,7)	6 (0)	15,6 (0)
ból kończyn	10 (0,6)	7,2 (0,3)	6 (0)	20 (0)
ból pleców	10,6 (1,8)	7,5 (1,3)	14,9 (0)	6,7 (0)
ból stawów	11,2 (1,2)	8,9 (0,7)	10,5 (0)	13,3 (2,2)
duszność	14,1 (1,2)	11,2 (1,3)	22,4 (4,5)	20 (2,2)
gorączka	12,9 (1,8)	11,5 (1,3)	10,5 (0)	13,3 (0)

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib		BAT	
	faza randomizowana N=146	faza randomizowana + faza przedłużonej N=146	faza randomizowana N=73	po przejściu na leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej N=45
kaszel	12,9 (0)	10,5 (0)	17,9 (1,5)	11,1 (2,2)
krwawienie z nosa	7,6 (0)	5,2 (0,7)	7,5 (0)	11,1 (0)
nudności	12,3 (0,6)	8,9 (0,3)	10,5 (0)	8,9 (0)
obrzęk obwodowy	20 (0)	17,4 (0)	31,4 (1,5)	17,8 (2,2)
przyrost masy ciała	13,5 (1,8)	9,5 (1)	1,5 (0)	8,9 (0)
świąd	5,3 (0)	5,2 (0)	19,4 (0)	8,9 (0)
zapalenie nosogardzieli	15,9 (0)	11,8 (0)	14,9 (0)	8,9 (0)
zapalenie oskrzeli	10,6 (1,2)	11,5 (1,3)	9 (1,5)	6,7 (0)
zmęczenie	13,5 (0,6)	11,2 (0,7)	11,9 (0)	13,3 (2,2)

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

W badaniu COMFORT-II przeprowadzono ocenę zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, do których zaliczono: anemię, trombocytopenię, leukopenię, krwawienia, infekcje, przyrost masy ciała, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, podwyższony poziom transaminaz, zwiększone ciśnienie skurczowe oraz wtórne nowotwory. Częstość zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu malała wraz z dłuższym okresem przyjmowania leku. Najwyższa częstość zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (w tym anemii) obserwowano w pierwszych 6 miesiącach terapii.

Tabela 25 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane dla fazy randomizowanej i przedłużonej badania COMFORT-I (2-letni okres obserwacji)

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib – faza randomizowana + faza przedłużona					
	0-24 tydz. (N=146) %	24-48 tydz. (N=134) %	48-72 tydz. (N=116) %	72-96 tydz. (N=101) %	96-120 tydz. (N=93) %	120-144 tydz. (N=81) %
anemia	34,9	12,7	8,6	13,9	8,6	7,4
trombocytopenia	43,2	22,4	15,5	12,9	10,8	12,3
krwawienie ogółem	17,1	14,2	9,5	11,9	7,5	9,9
krwawienie z nosa	6,8	1,5	0,9	4,0	0,0	1,2
krwiak	5,5	4,5	3,4	1,0	0,0	2,5
infekcje ogółem	50,0	35,1	37,9	25,7	43,0	33,3
zapalenie oskrzeli	3,4	6,7	8,6	3,0	10,8	4,9
nieżyt żołądka i jelit	5,5	3,0	0,9	1,0	2,2	1,2
zapalenie nosogardzieli	13,7	5,2	7,8	4,0	10,8	3,7
infekcja dróg moczowych	4,8	2,2	5,2	4,0	5,4	3,7
przyrost masy ciała	8,2	8,2	5,2	5,0	2,2	0,0

Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia ruksolitynibem

Wyniki badań COMFORT-I i COMFORT-II raportują wystąpienie nowych zdarzeń niepożądanych lub nasilenie istniejących po zakończeniu terapii ruksolitynibem. Częstość ich występowania nie różniła się znacząco między okresem terapii a czasem po zakończeniu leczenia.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia po zakończeniu terapii ruksolitynibem wyniosła 36% w grupie interwencyjnej i 50% w grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego podczas badania COMFORT-II po odstawieniu leku, w tym w grupie BAT po włączeniu do fazy rozszerzonej badania, wyniósł ok 30% w każdej z grup. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w przedłużonym okresie obserwacji były infekcje (14%) i trombocytopenia (10%).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (15,6%).

Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia to działania związane z wielkością dawki.

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,0%) i ból głowy (13,9%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłań w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (26,9%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,3%) oraz hipercholesterolemia (16,6%).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) w celu sprawdzenia, czy w analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, oraz czy nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku (po dacie złożenia wniosku).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o dwa pierwotne, randomizowane badania kliniczne (COMFORT-I i COMFORT-II), których wyniki zostały opublikowane w 4 publikacjach. Badanie COMFORT-I, w którym porównywano ruksolitynib z placebo, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badanie COMFORT-II, porównujące ruksolitynib z najlepszą dostępną terapią (BAT), było badaniem otwartym. Jakość badania COMFORT-I oceniono na 5 punktów w skali Jadad, a badania COMFORT-II na 3 punkty, a obniżona ocena wynika z braku zaślepienia.

Wyniki skuteczności ruksolitynibu przedstawiono dla krótkiego i długiego okresu obserwacji. Pierwszorzędownym punktem końcowym wykorzystanym do oceny skuteczności ruksolitynibu był odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziony o co najmniej 35% względem wartości wyjściowych. Ruksolitynib okazał się istotnie statycznie skuteczniejszy od placebo i BAT względem pierwszorzędownego punktu końcowego.

W krótkim okresie obserwacji, ruksolitynib okazał się istotnie statycznie skuteczniejszy od placebo i BAT w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziony o co najmniej 35% względem wartości wyjściowych w 24 tygodniu (COMFORT-I i COMFORT-II) i 48 tygodniu badania (COMFORT-II). Istotnie statycznie różnice zaobserwowano również dla zmniejszenia o co najmniej 50% nasilenia objawów klinicznych mierzonych z wykorzystaniem kwestionariusza MFSAF v. 2.0 (COMFORT-I) oraz przeżycia całkowitego dla mediany 51 tygodni (COMFORT-I).

Stosowanie ruksolitynibu wiązało się również z poprawą jakości życia pacjentów stosujących ten lek.

Ocena bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie ruksolitynibu wiązało się z zwiększonym ryzykiem hematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemii, trombocytopenii i neutropenii o różnym stopniu nasilenia (w tym 3. i 4.) oraz niehematologicznych, obejmujących ból brzucha, bólu i zawrotów głowy. Stosowanie ruksolitynibu wiązało się również ze zwiększonym ryzykiem przerwania leczenia z powodu występujących zdarzeń niepożądanych.

Przedstawiona analiza kliniczna zawiera szereg ograniczeń, z których najistotniejsze odnoszą się do małej liczby badań włączonych do analizy, braku badań bezpośrednio porównujących ruksolitynib z refundowanym w analizowanym wskazaniu hydroksymocznikiem oraz parametrów wykorzystanych do oceny skuteczności ruksolitynibu. Należy podkreślić, że zmiana wielkości śledziony jest jednym z kilku kryteriów odpowiedzi na leczenie ocenianych w oparciu o kryteria IWG-MRT. Pozostałe parametry poprawy klinicznej wg IWG-MRT obejmują również redukcję objawów hematologicznych, które w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy zostały ocenione tylko w ramach oceny bezpieczeństwa. Nadmienić należy, że w przypadku pacjentów poddanych terapii ruksolitynibem, parametry hematologiczne (anemia, trombocytopenia, neutropenia) oceniane w ramach badań COMFORT uległy istotnemu pogorszeniu. Równocześnie, odpowiedź na leczenie nie była oceniana w oparciu o kryteria zdefiniowane przez IWG-MRT, które odnoszą się do całkowitej lub częściowej remisji.

Dodatkowo, włączone do analizy badania nie zostały zaprojektowane, by z odpowiednią siłą statystyczną wykryć istotne statystycznie różnice odnośnie punktu końcowego „przeżycie ogólne”, dlatego wnioskowanie w oparciu o te wyniki jest ograniczone.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 analizy ekonomiczne opłacalności stosowania preparatu Jakavi.

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne dla porównania ruksolitynib vs. BAT

Badanie	Kraj	Wyniki/Wnioski
Ouagari 2012 [24]– analiza opublikowana w formie plakatu	Kanada	Wartość ICUR dla scenariusza z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ lub brak objawów ogólnych oraz założeniem, że pacjenci bez objawów ogólnych i ze splenomegalią mają zwiększoną przeżywalność w takim samym stopniu, jak pacjenci ze zmniejszeniem śledziony, wyniosła 61 444 dolarów kanadyjskich/QALY. Wartości ICUR dla pozostałych scenariuszy: – scenariusz, w którym odpowiedź na leczenie określono jako zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ lub brak objawów ogólnych przy założeniu braku zwiększenia przeżywalności u pacjentów bez objawów ogólnych, ale ze splenomegalią – 98 232 \$/QALY; – scenariusz, w którym odpowiedź na leczenie określono jako zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ – 80 832 \$/QALY. Analiza przeprowadzona dla kanadyjskich danych kosztowych wykazała opłacalność terapii ruksolitynibem dla progu opłacalności wynoszącego 100 000 dolarów kanadyjskich za QALY.
pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) [25]	Kanada	Zespół analityków pCODR wykonał analizę dla modelu dostarczonego przez firmę Novartis ze zmienionymi założeniami. Skrócono horyzont czasowy analizy do 96 i 144 tygodni, ze względu na niepewność ekstrapolacji danych z badań klinicznych na dożywni horyzont czasowy. Założono brak zwiększenia przeżycia pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, uzasadniając to brakiem wyników potwierdzających zwiększenie przeżycia pacjentów stosujących ruksolitynib w porównaniu z BAT. Analiza dla założeń pCODR to wartość ICER 276 191 \$/QALY i 383 686 \$/QALY odpowiednio dla horyzontu czasowego wynoszącego 96 tygodni i 144 tygodnie. ICER dla analizy wykonanej przez firmę Novartis to 101 207 \$/QALY (dożywni horyzont czasowy).
NICE [26]	Wielka Brytania	Rekomendację dla ruksolitynibu wydano w czerwcu 2013 roku. Rada uznała, że ruksolitynib jest technologią przełomową w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych wobec braku skutecznego leczenia wśród dotychczasowych opcji terapeutycznych. Mimo potwierdzonej skuteczności, ruksolitynib nie został uznany za efektywny kosztowo w porównaniu z najlepszą dostępną terapią we wnioskowanym wskazaniu. Negatywną decyzję uzasadniono brakiem efektywności kosztowej. Uznano, że ICUR może sięgać do ok. 149 tys. funtów za QALY. Na stronie NICE zamieszczono dane dotyczące wyników analizy ekonomicznej złożonej przez wnioskodawcę (74 tys. funtów za QALY dla pierwszej analizy i 54 tys. funtów za QALY dla zaktualizowanej analizy), wyniki analizy Evidence Review Group po zmodyfikowaniu wartości wejściowych i założeń modelu wnioskodawcy (149 tys. funtów za QALY). Uznano, że oszacowania wartości ICER są niepewne ze względu na wątpliwości co danych dotyczących zwiększonego przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem. Najnowsze dane o przeżyciu pacjentów w badaniu COMFORT II opublikowano po wydaniu rekomendacji NICE.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii preparatem Jakavi (ruksolitynib) w leczeniu mielofibrozy, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT).

Technika analityczna

Wnioskodawca przygotował zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadził analizę użyteczności kosztów. Miarą efektów w analizie użyteczności kosztów są lata życia skorygowane o jakość (inaczej – lata życia w pełnym zdrowiu, QALY).

Porównywane interwencje

Wnioskodawca jako najbardziej odpowiedni komparator wybrał najlepszą dostępną terapię, tj. jeden lub kilka wymienionych poniżej leków lub brak leczenia: hydroksymocznik, anagrelid, steroidy (prednizon, metyloprednizon, prednizon), erytropoetyna, talidomid, merkaptopuryna, tioguanina, danazol, melfalan, kwas acetylosalicylowy, cytarabina, kwas foliowy, interferon.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przyjęty horyzont czasowy wynika z wpływu terapii na przeżycie pacjentów. Tylko taki horyzont czasowy umożliwi uwzględnienie pełnego wpływu leku na zdrowie i życie pacjentów.

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

Koszty

Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne, m.in.:

- koszt nabycia produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib)
- koszty najlepszej dostępnej terapii
- koszt porad
- koszty związane z transfuzją krwi
- koszty powikłań splenomegalii
- koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej
- koszty działań niepożądanych stopnia 3. lub 4.
- koszt opieki paliatywnej

Model

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

[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]	[redacted]

[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	Wnioskodawca nie precyzuje czasu trwania dożywnego horyzontu analizy, w związku z czym nie jest możliwe sprawdzenie, w jakim horyzoncie czasowym zostały oszacowane koszty i efekty i czy jest on taki sam
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	?	Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu	?	Opisano w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Parametr*	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?***		

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszycie kalkulacyjnym.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności lub rozkłady prawdopodobieństwa.

Długość przyjętego horyzontu czasowego ma zasadniczy wpływ na wyniki analizy kosztów użyteczności. Długi horyzont sprawia, iż w modelu znajduje się w kolejnych interwałach czasu większa liczba pacjentów odpowiadających na leczenie i generujących wysoką jakość życia, co ostatecznie wpływa na podwyższenie QALYG.

Oczekiwane przeżycie dalsze w populacji polskiej dla zdrowego człowieka w wieku 65 lat wynosi 15,38 lat dla mężczyzn i 19,71 lat dla kobiet i jest średnio o 2 lata krótsze od populacji Wielkiej Brytanii. Mediana wieku pacjentów w badaniu COMFORT I i COMFORT II zależnie od grupy interwencji wynosiła 66-70 lat. We wnioskach o refundację rozpatrywanych w Australii oraz Wielkiej Brytanii dożywotni horyzont analizy wynosił 35 lat [18], [34], i był oceniany jako prawdopodobnie zbyt długi. W związku z krótszym oczekiwanym przeżyciem w Polsce, tak zdefiniowany horyzont dożywotni również byłby nieadekwatny do rzeczywistego przeżycia pacjentów.

W związku z powyższymi przedstawiono wyniki dla 12-letniego horyzontu analizy. Obliczenia przedstawiono w rozdziale 4.5.4.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Założenia scenariusza podstawowego:

- dożywotni horyzont czasowy,

Tabela 29. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	ruksolitynib	BAT

Tabela 30. Zestawienie kosztów dla porównania ruksolitynibu z BAT w dożywotnym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	ruksolitynib	BAT
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	vs BAT
[redacted]	[redacted]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy progowej

Parametr	vs BAT
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

W związku z tym, że nie przewiduje się, aby [redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie wrażliwości szacowano wartości ICUR dla zmiany wartości następujących parametrów:

- stopa dyskontowa dla kosztów i efektów – zakres zmian określony wytycznymi AOTM;

[redacted]

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

[Redacted text block]

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy (perspektywa NFZ)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]							
[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 header row]							
[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 header row]							
[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 header row]							
[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 header row]							
[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 header row]							
[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 header row]							
[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 text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w 12-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	vs BAT
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.6. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii preparatem Jakavi (ruksolitynib) w leczeniu mielofibrozy w porównaniu z najlepszą dostępną terapią. Wnioskodawca przygotował zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadził analizę użyteczności kosztów. Wnioskodawca jako najbardziej odpowiedni komparator wybrał najlepszą dostępną terapię, tj. jeden lub kilka wymienionych poniżej leków lub brak leczenia: hydroksymocznik, anagrelid, steroidy (prednizon, metyloprednizolon, prednizolon), erytropoetyna, talidomid, merkaptopuryna, tioguanina, danazol, melfalan, kwas acetylosalicylowy, cytarabina, kwas foliowy, interferon. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

W opisie modelu wskazano iż szacowania dokonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, nie sprecyzowano jednak długości trwania tego horyzontu. Długość przyjętego horyzontu czasowego ma zasadniczy wpływ na wyniki analizy kosztów użyteczności. Długi horyzont sprawia, iż w modelu znajduje się w kolejnych interwałach czasu większa liczba pacjentów odpowiadających na leczenie i generujących wysoką jakość życia, co ostatecznie wpływa na podwyższenie QALYG.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w ramach nowego programu lekowego leczenia mielofibrozy: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D 47.4”

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie wpływu na budżet stanowią dorośli pacjenci z mielofibrozą, pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS, objawami ogólnymi mielofibrozy i splenomegalią.

[REDACTED]

Tabela 35. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości mielofibrozy (pierwotnej, wtórnej lub łącznie) przedstawione w analizach wnioskodawcy.

[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]

Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Jakavi przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji leku Jakavi, stosowanego w leczeniu pacjentów z mielofibrozą przeprowadzono dla czteroletniego horyzontu czasowego (od momentu wprowadzenia refundacji).

Kluczowe założenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

[Redacted text block]

Koszty

W analizie wpływu na budżet refundacji preparatu Jakavi w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ) zidentyfikowano następujące źródła kosztów bezpośrednich medycznych:

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano.



Uwagi AOTM: Wnioskodawca w uzasadnieniu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Określenie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o dane literaturowe, opinie ekspertów oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy. Uwzględnione dane dotyczyły liczebności populacji na świecie oraz w Polsce. 
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	4-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	W analizie wpływu na budżet, jako komparator dla ruksolitynibu wnioskodawca wskazuje najlepszą dostępną terapię w ocenie lekarza (BAT) co jest zgodne z badaniami włączonymi do analizy klinicznej. Niemniej jednak, wytyczne postępowania w leczeniu zaawansowanej mielofibrozy wskazują, iż dodatkową opcję terapeutyczną u chorych z objawową splenomegalią oporną na leczenie może stanowić również zabieg splenektomii oraz radioterapia, nie uwzględnione w analizie wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NFZ w piśmie z dnia 18.04.2014 r. (znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/1030/W/10366/ ACH) wskazał na brak informacji dotyczących liczby osób oraz kosztów leczenia pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.4)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek (niezależnie od stopnia ryzyka)	[redacted]	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę: scenariusz istniejący: koszty leczenia pacjentów z mielofibrozą, w stopniu pośrednim-2 lub wysokim wg IPSS (w zł)

Kategoria kosztów	2013 r.	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych					
[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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę: scenariusz nowy (w PLN)

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	[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]	[redacted]	[redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne (w PLN) – wariant podstawowy

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	[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]	[redacted]	[redacted]

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne (w PLN) – warianty skrajne

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
[redacted]				
WARIANT MINIMALNY	[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]				
WARIANT MAKSYMALNY	[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]				

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

5.3.2. Obliczenia własne Agencji



Tabela 42. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości mielofibrozy (pierwotnej, wtórnej lub łącznie) uwzględnionych w obliczeniach własnych Agencji.

Jednostka chorobowa	Chorobowość	Potencjalna liczba chorych w Polsce	Źródło



Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę: scenariusz nowy.

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				





Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne (w PLN) – wariant podstawowy.

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	[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]



Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne (w PLN) – warianty skrajne.

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	[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]

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
[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]
WARIANT MAKSYMALNY	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w ramach nowego programu lekowego leczenia mielofibrozy. Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym z punktu widzenia płatnika publicznego.

[Redacted]

Wnioskodawca wnioskuje [Redacted]

[Redacted] wyniosą wg wnioskodawcy:

[Redacted] dla wariantu podstawowego: [Redacted]

dla wariantu minimalnego:

dla wariantu maksymalnego

Według danych przyjętych w analizie wnioskodawcy

W związku z tym, w celu uwzględnienia możliwie maksymalnej liczebności populacji, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń w oparciu o dodatkowe dane epidemiologiczne (scenariusz dodatkowy).

wynoszą:

dla wariantu podstawowego:

dla wariantu minimalnego:

dla wariantu maksymalnego:

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[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]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania ruksolitynibu w terapii mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 4 lat (2010-2014), opublikowane w j. polskim lub angielskim. Odnaleziono 4 rekomendacje odnoszące się do wykorzystania ruksolitynibu w analizowanym wskazaniu.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Cancer Institute	Postępowanie w mielofibrozie pierwotnej	Recenzowane opracowanie eksperckie w	Rekomendacje wyszczególniają inhibitory JAK2 (w tym ruksolitynib) jako leki mające zastosowanie w redukcji splenomegalii oraz objawów towarzyszących, jak utrata wagi, zmęczenie, nocne poty u pacjentów

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

(National Institutes of Health), USA 2014 [7]		oparciu o aktualne dowody naukowe	JAK2-pozytywnych i JAK2-negatywnych z mielofibrozą pierwotną lub wtórną (w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej). Autorzy rekomendacji opierają się na wynikach badań COMFORT-I i COMFORT-II włączonych do niniejszej analizy.
Polska Unia Onkologii, 2013 [8]	Postępowanie w mielofibrozie pierwotnej	Opracowanie eksperckie	Nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia PMF w grupie ryzyka pośredniego 2 i wysokiego, w tym postaci powstałych wskutek transformacji PV lub ET, jest ruksolitynib — inhibitor kinazy JAK1 i JAK2. Lek ten istotnie redukuje rozmiar śledziony i znosi objawy ogólne u około 40% chorych. Wykazano również przedłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub najlepszą dostępną terapię. Autorzy rekomendacji opierają się na wynikach badań COMFORT-I i COMFORT-II włączonych do niniejszej analizy.
Nordic MPN Study Group, 2013 [9]	Postępowanie w nowotworach mieloproliferacyjnych	Opracowanie eksperckie w oparciu o aktualne dowody naukowe	Ruksolitynib, jak i inne inhibitory JAK2 są rekomendowane w terapii splenomegalii w przebiegu mielofibrozy pierwotnej.
British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2012 [10]	Diagnostyka i postępowanie w mielofibrozie	Opracowanie eksperckie w oparciu o aktualne dowody naukowe	Rekomendacje zalecają wykorzystanie inhibitorów JAK w ramach badań klinicznych* w pierwszej linii leczenia w przypadku splenomegalii i hematopoezy pozaszpikowej. * - rekomendacja została wydana przed rejestracją leku Jakavi w Unii Europejskiej

W ramach przeszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania ruksolitynibu w analizowanym wskazaniu. Odnalezione wytyczne prezentują zgodne stanowisko odnośnie wykorzystania ruksolitynibu w terapii objawów towarzyszących mielofibrozie. Ruksolitynib jest rekomendowany w terapii splenomegalii w przebiegu mielofibrozy pierwotnej i wtórnej.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2013 (Australia) [29]	Finansowanie leku Jakavi w terapii objawów towarzyszących u pacjentów z pierwotną mielofibrozą oraz wtórną mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego lub wysokiego	PBAC odrzucił zgłoszenie wnioskodawcy z uwagi na wysoki i nieakceptowalny ICER. PBAC uznał przedstawiony przez wnioskodawcę ICER na poziomie 45 000 – 75 000 dolarów/QALY jako niewiarygodny z uwagi na problemy z modelowaniem odnośnie przeżycia i wartości użyteczności. PBAC uznał, iż uzyskany ICER był wysoce niedoszacowany. Niedoszacowanie było potęgowane przez założenie, iż szersza populacja objęta wnioskiem uzyska podobną korzyść inkrementalną, jak pacjenci o słabym rokowaniu uwzględnieni w badaniach klinicznych. PBAC uznał, że istnieje duża potrzeba kliniczna na skuteczną terapię dla niektórych pacjentów ze zwłóknieniem szpiku. PBAC uważa, że ruksolitynib stanowi postęp w leczeniu pacjentów ze złym rokowaniem i/lub z objawami opornymi na aktualnie stosowaną terapię, poprzez poprawę jakości życia. Jednakże PBAC uznał, że w celu osiągnięcia akceptowalnego progu opłacalności wymagana jest znaczna obniżka ceny leku. PBAC uważa, że stosowanie leku może się wiązać z korzyściami w odniesieniu do przeżycia, jednak skala tej korzyści nie może być wiarygodnie oszacowana na podstawie dostępnych danych i może się odnosić do pacjentów ze słabym rokowaniem, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych.
HAS 2013 (Francja) [30]	Finansowanie Jakavi 5, 15 i 20 mg w tabletkach w leczeniu mielofibrozy u dorosłych pacjentów	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje włączenie leku Jakavi na listę leków refundowanych oraz/lub na listę leków szpitalnych we wskazaniu i dawkowaniu ujętym w zgłoszeniu rejestracyjnym. Proponowany poziom refundacji: 100% <u>Uzasadnienie:</u> Produktu leczniczego wnosi istotną korzyść w wnioskowanym wskazaniu.
NCPE 2013 (Irlandia) [31]	Koszt-efektywność ruksolitynibu (Jakavi) w mielofibrozie	Wg NCFP ruksolitynib (Jakavi) nie jest lekiem koszt-efektywnym w terapii splenomegalii lub objawów związanych z pierwotną mielofibrozą lub mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.
Ontario 2014	Warunki refundacji	<u>Warunki refundacji:</u>

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
(Kanada) [32]	produktu leczniczego Jakavi 5, 15 i 20 mg w leczeniu mielofibrozy	Leczenie pacjentów z średnim bądź wysokim ryzykiem objawowej mielofibrozy, którzy spełniają następujące kryteria: i) mielofibroza oceniona z wykorzystaniem skali DIPSS Plus lub pacjent z objawową splenomegalią ii) stan pacjenta oceniany wg ECOG na ≤3 pkt. iii) pacjent wcześniej nie leczony lub oporny na inne leczenie Dawkowanie w zakresie 5-20 mg BID Wstępne odnowienie zgody na refundację jest rozważane u pacjentów którzy: - mają potwierdzenie redukcji wielkości śledziony lub udokumentowaną poprawę objawów choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii Druga i następna zgoda: - utrzymanie korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi. Standardowy okres zgody: 1 rok.
SMC 2013 (Szkocja) [33]	Wykorzystanie Jakavi (5, 15, 20 mg) w terapii mielofibrozy	SMC nie rekomenduje stosowania leku Jakavi (ruksolityn b) w terapii splenomegalii lub objawów związanych z pierwotną mielofibrozą lub mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej z uwagi na brak zgłoszenia produktu leczniczego Jakavi do SMC.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Spośród nich, 1 była pozytywna (HAS, Francja), 1 warunkowa (Ontario, Kanada), a 3 negatywne (PBAC, Australia; NCFP, Irlandia; SMC Szkocja). W przypadku prowincji Ontario, zgoda na refundację jest wydawana indywidualnie i jest odnawiana corocznie, w zależności od skuteczności terapii. Negatywne rekomendacje wynikają z wysokiej i nieakceptowalnej wartości ICER (Australia) lub nieefektywności kosztowej leku (Irlandia).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Jakavi w mielofibroza - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCI 2014	+			
	Polska	PUO 2013	+			
	Norwegia	NMPN 2013	+			
	UK	BCSH 2012	+			
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2013			-	Wysoki i nieakceptowalny ICER
	Francja	HAS 2013	+			-
	Irlandia	NCFP 2013			-	Jakavi lekiem nieefektywnym kosztowo
	Kanada	Ontario 2014		+/-		Indywidualna zgoda odnawiana co rok (w zależności od utrzymania skuteczności terapii)
	Szkocja	SMC 2013			-	Brak zgłoszenia produktu leczniczego Jakavi do SMC.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

[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]

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Jakavi w mielofibrozie

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski	Jeśli mielofibroza pierwotna, czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna są nowotworami (a według WHO są) to uważam, że leczenie winno być finansowane ze środków publicznych.	Jw.	Uważam, że we wskazaniach podanych na początku formularza technologia winna być finansowana ale po uściśleniu: pierwotna mielofibroza z mutacją JAK2, wg DIPSS: pośrednie i wyższe ryzyko (jak w USA), przy obecności mutacji JAK2 w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przy obecności włóknienia szpiku
Dr n. med. Grażyna Gadomska	<ul style="list-style-type: none"> - ponieważ choroba dotyczy osób starszych powyżej 60 roku życia, niezamożnych - terapia produktem Jakavi należy do terapii kosztownych - produkt leczniczy Jakavi jest zarejestrowany przez FDA i EMA - udokumentowane badanie kliniczne (COMFORT-1) u pacjentów z mielofibrozą z pośrednim – dużym i wysokim ryzykiem choroby, które 	-	Uważam że zasadne jest finansowanie produktu leczniczego Jakavi ze środków publicznych w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”. Leczenie lekiem Jakavi w ramach programu lekowego pozwoli na uporządkowanie zasad finansowania oraz uporządkowanie

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2014 r.

Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

	<p>wykazały pozytywne efekty działania ruksolitynibu takie jak: redukcja rozmiarów śledziony i znaczne zmniejszenie objawów ogólnych oraz korzyść w całkowitym przeżyciu chorych</p> <p>- pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych zgodnie z potrzebą kliniczną</p>		dostępności do leczenia w oparciu o środki finansowe z budżetu państwa.
Prof. Sławomira Kyrzcz-Krzemień	<p>Aktualnie brak skutecznych farmakologicznych opcji terapeutycznych u chorych na włóknienie szpiku. W codziennej praktyce dostępny jest jedynie hydroksykarbamid.</p> <p>Pierwszy inhibitor kinaz JAK1/JAK2, który w sposób istotny redukuje splenomegalię oraz znosi objawy ogólne. Lek zapoczątkował erę leczenia ukierunkowanego w nowotworach mieloproliferacyjnych Filadelfia ujemnych.</p> <p>W badaniach rejestracyjnych oceniano wpływ ruksolitynibu na objętość śledziony mierzoną za pomocą MRI. Zastosowanie leku pozwoliło osiągnąć trwałą i znaczącą redukcję wielkości śledziony. Pacjenci leczeni ruksolitynibem, którzy osiągnęli przynajmniej 50% redukcję wielkości śledziony mieli większą szansę na wydłużenie przeżycia od tych, u których odnotowano <25% redukcję wielkości śledziony.</p> <p>Wpływ ruksolitynibu na całkowite przeżycie oceniany był w wielu publikacjach. Odległe obserwacje z badania COMFORT-II wskazują na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu do grupy leczonej najlepszą dostępną terapią (np. hydroksykarbamid). Wykazano redukcję ryzyka zgonu o 35% w łącznej analizie badań COMFORT.</p> <p>Szybka i znacząca poprawa jakości życia pacjentów.</p> <p>W doniesieniach przedstawiających 3-letnie obserwacje chorych leczonych ruksolitynibem stwierdzono korzystny wpływ terapii na proces zwłóknienia szpiku. W ocenie histopatologicznej szpiku po 48 i 168 tygodniach leczenia ruksolitynibem odnotowano znaczące zmniejszenie stopnia zwłóknienia szpiku. Efekt terapeutyczny utrzymuje się bez względu na status mutacji JAK.</p> <p>Poprawa parametrów morfotycznych krwi istotnie wpływa na zmniejszenie liczby hospitalizacji celem leczenia substytucyjnego.</p>	<p>W pierwszych 12-24 tygodniach leczenia ruksolitynibem obserwuje się nasilenie niedokrwistości i małopłytkowości odpowiednio u ok. 34,9% i 43,2% pacjentów. Jednakże po tym okresie wartości stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi ulegają systematycznej poprawie i stabilizacji.</p>	-

Otrzymane od ekspertów opinie są pozytywne i zgodne. Jeden z ekspertów podał argumenty przeciw finansowaniu odnoszące się do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ruksolitynibu, tj. nasilenia się niedokrwistości i małopłytkowości.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 5 marca 2014 r., znak: MZ-PLA-460-17027-5/MA/14 (data wpływu do AOTM 5 marca 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Jakavi, ruksolitynib, tabletki, 5 mg, 60 tabl. kod EAN 5909991000899; Jakavi, ruksolitynib, tabletki, 15 mg, 60 tabl. kod EAN 5909991000905 oraz Jakavi, ruksolitynib, tabletki, 20 mg, 60 tabl. kod EAN 5909991000929, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”.

Pismem z dnia 17 marca 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-2(2)/APe/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla leku Jakavi względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 18 marca 2014 r. znak: MZ-PLR-460-16089-22/MS/14 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Jakavi, firmy Novartis Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Pismem z dnia 3 kwietnia 2014 r., znak: MZ-PLR-460-16233-2/MS/14 (data wpływu do Agencji 7.04.2014 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Jakavi przedłożone przez firmę Novartis Polska Sp. z o.o. w dniu 1 kwietnia 2014 r. Wnioskodawca odniósł się do wszystkich uwag złożonych przez Agencję. Wnioskodawca ustosunkował się do zgłoszonych niezgodności w przedłożonych analizach oraz przedstawił instrument podziału ryzyka zgodny z treścią analiz. Pismem z dnia 9 kwietnia 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-2(13)/MAW/2014, zwrócono się do Ministerstwa Zdrowia o wyjaśnienie odnośnie kwestii formalnych związanych z złożonym wnioskiem. Do dnia publikacji analizy nie otrzymano odpowiedzi z Ministerstwa Zdrowia.

Problem zdrowotny

Pierwotna mielofibroza (PMF), obok samoistnej nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej, należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziony związanym z hematopoezą pozaszpikową oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy, co prowadzi do uczucia ucisku w jamie brzusznej i zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Włóknienie szpiku może także wystąpić w przebiegu nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF.

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1 – 1,0/100 000/rok. W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4 – 2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,68 – 2,6/100 000/rok.

W chwili obecnej nie istnieje technologia medyczna umożliwiająca wyleczenie pacjentów, a stosowana terapia ma charakter objawowy.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne rekomendują w terapii mielofibrozy (pierwotnej i wtórnej) następujące leki: inhibitory JAK2 (w tym ruksolitynib), hydroksymocznik, talidomid i jego pochodne (lenalidomid, pomalidomid), kładrybinę, interferon-alfa, danazol, anagrelid, busulfan, pipobroman oraz 2-chlorodeoksyadenozynę.

Poza farmakoterapią, terapia w mielofibrozie obejmuje stosowanie następujących technologii medycznych: przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych, splenektomię oraz radioterapię.

Skuteczność kliniczna

Stosowanie ruksolitynibu wiązało się również z wystąpieniem poprawy jakości życia pacjentów stosujących ten lek. Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o dwa pierwotne, randomizowane badania kliniczne (COMFORT-I i COMFORT-II), których wyniki zostały opublikowane w 4 publikacjach. Badanie COMFORT-I, w którym porównywano ruksolitynib z placebo, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badanie COMFORT-II, porównujące ruksolitynib z najlepszą dostępną terapią (BAT), było badaniem otwartym. Jakość badania COMFORT-I oceniono na 5 punktów w skali Jadad, a badania COMFORT-II na 3 punkty, a obniżona ocena wynika z braku zaślepienia.

Wyniki skuteczności ruksolitynibu przedstawiono dla krótkiego i długiego okresu obserwacji. Pierwszorzędowym punktem końcowym wykorzystanym do oceny skuteczności ruksolitynibu był odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% względem wartości wyjściowych. Ruksolitynib okazał się istotnie statycznie skuteczniejszy od placebo i BAT względem pierwszorzędowego punktu końcowego.

W krótkim okresie obserwacji, ruksolitynib okazał się istotnie statycznie skuteczniejszy od placebo i BAT w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% względem wartości wyjściowych w 24 tygodniu (COMFORT-I i COMFORT-II) i 48 tygodniu badania (COMFORT-II). Istotne statystycznie różnice zaobserwowano również dla zmniejszenia o co najmniej 50% nasilenia objawów klinicznych mierzonych z wykorzystaniem kwestionariusza MFSAF v. 2.0 (COMFORT-I) oraz przeżycia całkowitego dla mediany 51 tygodni (COMFORT-I).

Stosowanie ruksolitynibu wiązało się również z poprawą jakości życia pacjentów stosujących ten lek.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy skuteczności, wnioskodawca włączył jedno badanie raportujące skuteczność praktyczną ruksolitynibu w terapii mielofibrozy. Analizą objęto dane 22 pacjentów, a mediana czasu obserwacji wyniosła 72 dni (zakres: 4 – 144). U 64% (n = 14) pacjentów zaobserwowano zmniejszenie wielkości śledziona, natomiast u pozostałych pacjentów (36%, n = 8) śledziona stała się niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym. Zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych, obejmujących: zmęczenie (u 75% pacjentów), wczesne uczucie sytości (71%), poty nocne (53%), ból brzucha (71%), świąd (56%), utrata masy ciała (69%), ból kości (33%) i gorączka (33%). Hematologiczne działania niepożądane odnosiły się głównie do anemii i trombocytopenii. U 9 pacjentów było konieczne przeprowadzenie transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Zmniejszenie liczby płytek krwi wystąpiło u większości pacjentów, w tym u pacjentów z obniżoną początkową liczbą płytek krwi, i było o łagodnym stopniu nasilenia.

Wyniki badania są zgodne z wynikami badań klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie ruksolitynibu wiązało się z zwiększonym ryzykiem hematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemii, trombocytopenii i neutropenii o różnym stopniu nasilenia (w tym 3. i 4.) oraz niehematologicznych, obejmujących ból brzucha, bólu i zawrotów głowy. Stosowanie ruksolitynibu wiązało się również ze zwiększonym ryzykiem przerwania leczenia z powodu występujących zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii preparatem Jakavi (ruksolitynib) w leczeniu mielofibrozy, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią. Wnioskodawca przygotował zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadził analizę użyteczności kosztów. Wnioskodawca jako najbardziej odpowiedni komparator wybrał najlepszą dostępną terapię, tj. jeden lub kilka wymienionych poniżej leków lub brak leczenia: hydroksymocznik, anagrelid, steroidy (prednizon, metyloprednizolon, prednizolon), erytropoetyna, talidomid, merkaptopuryna, tioguanina, danazol, melfalan, kwas acetylosalicylowy, cytarabina, kwas foliowy, interferon. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w ramach nowego programu lekowego leczenia mielofibrozy. Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym z punktu widzenia płatnika publicznego.

wyniosą wg wnioskodawcy:

dla wariantu podstawowego:

dla wariantu minimalnego:

dla wariantu maksymalnego:

W związku z tym, w celu uwzględnienia możliwie maksymalnej liczebności populacji, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń w oparciu o dodatkowe dane epidemiologiczne (scenariusz dodatkowy).

wynoszą:

dla wariantu podstawowego:

dla wariantu minimalnego:

dla wariantu maksymalnego:

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach przeszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania ruksolitynibu w analizowanym wskazaniu. Odnalezione wytyczne prezentują zgodne stanowisko odnośnie wykorzystania ruksolitynibu w terapii objawów towarzyszących mielofibrozie. Ruksolitynib jest rekomendowany w terapii splenomegalii w przebiegu mielofibrozy pierwotnej i wtórnej.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Spośród nich, 1 była pozytywna (HAS, Francja), 1 warunkowa (Ontario, Kanada), a 3 negatywne (PBAC, Australia; NCFP, Irlandia; SMC Szkocja). W przypadku prowincji Ontario, zgoda na refundację jest wydawana indywidualnie i jest odnawiana corocznie, w zależności od skuteczności terapii. Negatywne rekomendacje wynikają z wysokiej i nieakceptowalnej wartości ICER (Australia) lub nieefektywności kosztowej leku (Irlandia).

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

- [1] Wrobel T. (2012) Współczesne leczenie pierwotnej mielofibrozy. *Acta Haematologica Polonica* 43(2a):107–112.
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi
- [3] Ruxolitinib
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm280155.htm>, dostęp 20.03.2014
- [4] Moulard O., et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States, *Eur J Haematol.* 2014 Apr;92(4):289-97.
- [5] pCORD (2013) Ruxolitinib (Jakavi) for Myelofibrosis. www.pcodr.ca, dostęp: 20.03.2014
- [6] Gu L., et al. (2013) Ruxolitinib for myelofibrosis. *Experimental and therapeutic medicine* 5:927-31.
- [7] National Cancer Institute (2013) Chronic Myeloproliferative Neoplasms Treatment (PDQ®), <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/>, dostęp 20.03.2014
- [8] Polska Unia Onkologii (2013) Pierwotna mielofibroza, <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp 20.03.2014
- [9] Nordic MPN Study Group (2013) Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms, http://www.nmpn.org/files/NMPN_guidelines_2013.pdf, dostęp 20.03.2014
- [10] Reilly J.T., et al. (2012) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *British Journal of Haematology* 158:453–471.
- [11] Barbui T., et al. (2011) Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology* 29(6):761-70.
- [12] MZ (2014) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.14.42), <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>, dostęp 20.03.2014
- [13] Verstovsek S., et al. (2012) A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799-807.
- [14] Verstovsek S., et al. (2013) Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow up of COMFORT-I. *Haematologica* 98(12): 1865-71.
- [15] Harrison C., et al. (2012) JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:787-98.
- [16] Cervantes F., et al. (2013) Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 122(25):4047-53.
- [17] Geyer H., et al. (2014) Ruxolitinib in clinical practice for therapy of myelofibrosis: Single USA center experience following Food and Drug Administration approval. *Leukemia & Lymphoma* 55(1):195–7.
- [18] Craig D, Neilson A, Rose M, Wade R, Stirk L, Rodriguez-Lopez R, Bowen D, Woolacott, N. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: A Single Technology Appraisal. CRD and CHE Technology Assessment Group, 2012, <http://guidance.nice.org.uk/TAG/304/Consultation/EvaluationReport/EvidenceReviewGroupReport/pdf/English>, dostęp 02.04.2014
- [19] Errata do raportu Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: A Single Technology Appraisal. CRD and CHE Technology Assessment Group, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13687/62719/62719.pdf>, dostęp 02.04.2014
- [20] Switch Study From Hydroxyurea to Ruxolitinib for RELIEF of Polycythemia Vera Symptoms: The Relief Study, NCT01632904, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01632904>, dostęp 23.04.2014r

- [21] Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea: JAK Inhibitor INC424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: (The RESPONSE Trial) ((RESPONSE)), NCT01243944, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243944>, dostęp 23.04.2014
- [22] Incyte Reports First-Quarter 2013 Financial Results; Updates Shareholders on Key Clinical Programs, <http://investor.incyte.com/phoenix.zhtml?c=69764&p=irol-newsArticle&ID=1814175&highlight=>, dostęp 23.04.2014
- [23] Incyte Reports 2013 Fourth-Quarter and Year-End Financial Results; Provides 2014 Financial Guidance; Updates Shareholders on Key Clinical Programs, <http://investor.incyte.com/phoenix.zhtml?c=69764&p=irol-newsArticle&ID=1899253&highlight=>, dostęp 23.04.2014
- [24] Ouagari KE, Knight CJ, Mendelson ET. Cost-effectiveness of ruxolitinib versus best available therapy form medical treatment of myelofibrosis: societal perspective. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, 8-11 December 2012., <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper51977.html>, dostęp 23.04.2014
- [25] pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance. Ruxolitinib (Jakavi) for myelofibrosis. 2013 <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-egr.pdf>, dostęp 23.04.2014
- [26] NICE. Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. NICE technology appraisal guidance 289. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14194/64265/64265.pdf>, dostęp 23.04.2014
- [27] Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1117-27.
- [28] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, Verstovsek S, Dupriez B, Silver RT, Odenike O, Cortes J, Wadleigh M, Solberg LA Jr, Camoriano JK, Gisslinger H, Noel P, Thiele J, Vardiman JW, Hoffman R, Cross NC, Gilliland DG, Kantarjian H; IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Inter-national Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006 Sep 1;108(5):1497-503.
- [29] Roskell N.S., et al. (2012) Using a Condition-Specific Measure of Patient-Reported Outcomes to Derive Utilities in Myelofibrosis *Value in Health*, 15(4):A224-A225.
- [30] Odile Kremp (red.). Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, June 2013, Number 1 : Listed in alphabetical order of disease or group of diseases, http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [dostęp 24.04.2014]
- [31] EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Plitidepsin for the treatment of primary myelofibrosis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/03/WC500102724.pdf [dostęp 24.04.2014]
- [32] EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Pomalidomide for the treatment of primary myelofibrosis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095704.pdf [dostęp 24.04.2014]
- [33] EMA. Public summary of opinion on orphan designation. N-(cyanomethyl)-4-(2-[[4-(morpholin-4-yl)phenyl]amino]pyrimidin-4-yl)benzamide, dihydrochloride salt for the treatment of post-essential thrombocythaemia myelofibrosis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/08/WC500110551.pdf [dostęp 24.04.2014]
- [34] PBAC 2013, Ruxolitinib, tablets, 5 mg, 15 mg and 20 mg, Jakavi® - July 2013, Public Summary Document, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ruxolitinib>, dostęp 20.04.2014
- [35] HAS 2013, JAKAVI (ruxolitinib), inhibiteur de tyrosine kinase, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/fr/jakavi-ruxolitinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase, dostęp 20.04.2014

[36]NCPE 2013, Ruxolitinib (Jakavi), <http://www.ncpe.ie/drugs/ruxolitinib-jakavi/>, dostęp 20.04.2014

[37]Ontario 2014, Exceptional Access Program (EAP), http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/odbf/odbf_except_access.aspx, dostęp 31.03.2014

[38]SMC 2013, ruxolitinib (Jakavi), http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/867_13_ruxolitinib_Jakavi/ruxolitinib_Jakavi, dostęp 20.04.2014

14. Załączniki

14.1. Załącznik 1 - Strategia wyszukiwania informacji

Tabela 57. Medline via Ovid (10.04.2014)

#	Zapytanie	Wyniki
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1

Tabela 58. Embase via Ovid (10.04.2014)

#	Zapytanie	Wyniki
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1

Tabela 59. Cochrane Library (10.04.2014)

#	Zapytanie	Wyniki
1	[REDACTED]	1

14.2. Załącznik 2 – Analizy wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

