



Rekomendacja nr 48/2016

z dnia 5 sierpnia 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi,
ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; Jakavi,
ruksolitynib, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; Jakavi,
ruksolitynib, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833
w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej
oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i
nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758;
- Jakavi, ruksolitynib, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789;
- Jakavi, ruksolitynib, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833

w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem przyjęcia instrumentu podziału ryzyka, który zapewni osiągnięcie przyjętego progu efektywności kosztowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Zidentyfikowanie w około 95% przypadkach czerwienicy prawdziwej i w około 50% nadpłytkowości samoistnej i samoistnej mielofibrozy mutacji V617F genu JAK2 (kinaz Janusowych, ang. Janus kinases) uczestniczących w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego daje pole zastosowania selektywnych inhibitorów JAK2 i hamowania nadaktywnej ścieżki sygnałowej JAK/STAT, co prowadzi do obniżenia miana markerów stanu zapalnego.

W ramach analizy klinicznej uwzględniono jedno badanie średniej jakości, przy czym budzi wątpliwości zasadność założenia wnioskodawcy o zbieżności parametrów zastosowanych



jako punkty końcowe we wnioskowanym programie oraz dostępnych badaniach klinicznych, czyli odsetka pacjentów z redukcją długości śledziona o min. 50% i zmniejszenia objętości śledziona o co najmniej 35%. Wyniki fazy randomizowanej badania wskazują istotną statystycznie różnicę na korzyść ruksolitynibu (RUX) prawdopodobieństw zmniejszenia objętości śledziona o $\geq 35\%$ (surogatowy punkt końcowy) względem poziomu wyjściowego w porównaniu z najlepszą możliwą terapią (BAT) w 24 i 48 tyg. obserwacji, przy czym należy mieć na uwadze, że redukcja rozmiaru śledziona niesie dla pacjenta istotne klinicznie korzyści.

Wpływ wnioskowanej interwencji na przeżycie wykazano w fazach otwartych przedstawionych badań, a nie fazach randomizowanych, a istotne różnice wskazują wyniki z 3-letniego okresu obserwacji po switchingu pacjentów na leczenie ruksolitynibem, więc pozytywne wyniki odnośnie przeżycia są wątpliwe.

Niskiej jakości dane wskazują istotne różnice na korzyść ruksolitynibu przy ocenie wpływu na jakość życia (w domenach ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania w rolach, domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania).

Należy pamiętać, że uzyskanie korzyści klinicznych wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemii, trombocytopenii i neutropenii o różnym stopniu nasilenia, w tym 3. i 4. Wyniki 5-letniej obserwacji wskazują, że najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to anemia, trombocytopenia zapalenie płuc, ogólne pogorszenie stanu zdrowia oraz duszność.

Niezależnie od przyjętego horyzontu czasowego i faktu uwzględnienia lub nie instrumentu podziału ryzyka (RSS), zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej oceniana interwencja nie jest technologią efektywną kosztowo. Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ocenianej technologii wynosi 0%. Jednocześnie zidentyfikowano liczne ograniczenia analizy, m. in. duży odsetek pacjentów, którzy zmienili leczenie (ang. *cross-over*), co wpływa na wiarygodność analizy przeżycia i uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków oraz jest wykorzystanie wyników porównania RUX względem utworzonej grupy kontrolnej obejmującej dwie interwencje: placebo lub BAT. Ponadto dane dla przeżycia wykorzystane do obliczeń dotyczyły najkorzystniejszego wyniku dla RUX.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że maksymalne obciążenie wyniesie 44,8 mln PLN bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka () z jego uwzględnieniem). Jednakże w opinii Agencji nieuprawnione jest założenie dot. spadku liczebności populacji w kolejnych latach. Zgodnie z obliczeniami Agencji, objęcie refundacją produktu Jakavi w ramach wnioskowanego programu lekowego może spowodować, że inkrementalne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym w wariantcie bez RSS (i z RSS) wyniosą od 34,0 mln PLN () w pierwszym roku refundacji, poprzez 54,6 mln PLN () do 49,1 mln PLN () w czwartym roku.

Proponowany mechanizm podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej ocenianej technologii medycznej i nie redukuje ryzyka płatnika związanego z jej finansowaniem, stąd właściwym wydaje się zaproponowanie mechanizmu, który zapewni efektywność kosztową.

Jednocześnie Prezes Agencji ma wątpliwości odnośnie wskazanego kodu klasyfikacji ICD 10 we wnioskowanym programie oraz wybranego wskaźnika prognostycznego, który w chwili obecnej posiada już kolejną aktualizację.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego z proponowaną ceną zbytu netto:

- Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; [REDACTED]
- Jakavi, ruksolitynib, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; [REDACTED]
- Jakavi, ruksolitynib, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833, [REDACTED]

do wydawania pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”, w odrębnej grupie limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny (mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej) w nazwie programu lekowego określony kodem D47.4 nie występuje w obowiązującej w Polsce Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (Rewizja dziesiąta).

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie należy do grupy chorób mieloproliferacyjnych, w których nadmiernemu rozrostowi ulega jedna lub więcej linii komórkowych szpiku, a do których zalicza się :

- samoistne zwłóknienie szpiku, czyli pierwotną mielofibrozę (*Primary Myelofibrosis*, ang. PMF) - jest to choroba nowotworowa szpiku kostnego o nieznanym przyczynie. Rozrostowi klonów nowotworowych macierzystych komórek hematopoetycznych towarzyszy wzmożona synteza cytokin prozapalnych (odpowiadających za objawy ogólne i wyniszczenie: gorączkę, nocne poty, kacheksję, bóle kostne i mięśniowe), które zwiększają liczbę nieprawidłowych megakariocytów wytwarzających czynniki wzrostu, które z kolei produkują włókna retikulino- i kolagenowe, odkładające się następnie w podścielisku szpiku. Dochodzi do wyparcia prawidłowego utkania szpikowego, z jednoczesnym powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Z powodu tak powstających ognisk tkanki krwiotwórczej dochodzi do rozległej hepato i/lub splenomegalii.
- czerwienicę prawdziwą (namnażaniu ulega głównie linia krwinek czerwonych);
- przewlekłą białaczkę szpikową (namnażaniu ulega głównie linia granulocytów czyli komórek należących do populacji krwinek białych) oraz
- nadpłytkowość samoistną (namnażaniu ulegają płytki krwi).

W przebiegu czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) i nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w mielofibrozę (MF, *myelofibrosis*), przy czym zgodnie z polskimi zaleceniami diagnostyczno-terapeutycznymi ryzyko transformacji we wtórną mielofibrozę w przeciągu 15 lat od diagnozy PV lub ET oceniane jest na około 6% w przypadku PV i 4-9% dla ET.

Obraz kliniczny i laboratoryjny mielofibrozy wtórnej jest zbliżony do PMF.

Dla nowotworów mieloproliferacyjnych zidentyfikowano wspólną mutację V617F w eksonie 14 genu JAK2 (ang. Janus kinases), którą stwierdza się w około 95% przypadkach czerwienicy prawdziwej i w około 50% nadpłytkowości samoistnej i samoistnej mielofibrozy, która może stanowić czynnik prognostyczny w leczeniu selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych.

Stosowane obecnie wskaźniki prognostyczne choroby to:

- IPSS (International Prognostic Scoring System) - bierze pod uwagę pięć czynników ryzyka przy rozpoznaniu: wiek >65 lat, poziom hemoglobiny 25 G/l, obecność we krwi obwodowej >1% blastów oraz obecność objawów systemowych. Do grupy ryzyka pośredniego 2 (2 czynniki z 5) kwalifikowani są pacjenci z medianą przeżycia 4 lata oraz wysokiego ryzyka (≥ 3 czynniki) – 2,3 roku.
- DIPSS (Dynamic IPSS) - używa tych samych parametrów co IPSS, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale w trakcie przebiegu choroby, przy czym większe jest niekorzystne znaczenie prognostyczne niedokrwistości.
- DIPSS plus, który oprócz ww. obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje, liczbę płytek krwi <100 G/l oraz niekorzystny kariotyp.

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

Strategia leczenia pierwotnej mielofibrozy, ale także mielofibrozy powstałej w wyniku transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Decyzję o rodzaju terapii powinno się podjąć w oparciu o kryteria prognostyczne DIPSS. Leki stosowane w terapii mielofibrozy mają działanie objawowe i nie wpływają na przeżycie chorych.

Mielofibroza występuje w każdym wieku, częściej u osób po 50 r.ż., szczyt zachorowań przypada w 6. i 7. dekadzie. Średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania mielofibrozy wynosi 67 lat. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

Samoistne zwłóknienie szpiku jest chorobą bardzo rzadką. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku jest mniejsza niż jeden nowy przypadek choroby na 100 000 ludzi (około 0,5/100 000).

Brak jest szczegółowych danych dotyczących występowania w Polsce wyłącznie mielofibrozy wtórnej. Szacuje się, że średnie przeżycie w tej chorobie wynosi około 5 lat.

Dostępne dane dla Europy wskazują na chorobowość mielofibrozy dowolnego typu wynoszącą 0,51-2,7/100 tys. osób, natomiast chorobowość mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej wynosi 0,01 na 10 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Brak jest złotego standardu leczenia mielofibrozy, a w praktyce klinicznej stosowana terapia jest złożona.

Zgodnie z zaleceniami PTOK 2013, w przypadku chorych z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego według DIPSS, ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia, zalecanym postępowaniem jest kwalifikacja do allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allo-geneic hematopoietic stem cell transplantation*), pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury; u chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT stosuje się leczenie objawowe.

Jeżeli wykonanie przeszczepu szpiku jest niemożliwe leczenie powinno być ukierunkowane na zmniejszenie uciążliwości objawów, anemii i splenomegalii oraz poprawę jakości życia:

- ruksolitynib zalecany jest w celu ograniczenia splenomegalii i wyniszczających objawów choroby u pacjentów z pierwotną i wtórną mielofibrozą;
- w leczeniu anemii zalecane są: czynniki stymulujące erytropoezę m.in.: erytropoetyna; androgeny m.in.: nandrolon; danazol; leki immunomodulujące m.in.: talidomid; steroidy m.in.: prednizon oraz splenektomia – do rozważenia u pacjentów z anemią zależną od transfuzji i oporną na terapie lekowe; w przypadku głębokiej niedokrwistości, może być niezbędne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych;
- w leczeniu bolesnego powiększenia śledziony stosowane mogą być hydroksymocznik, kładrybina, leki immunomodulujące m.in.: talidomid, splenektomia u pacjentów z dużą i

bolesną splenomegalią, u których nie można zastosować inhibitorów JAK oraz radioterapia u chorych niekwalifikujących się do operacji;

- innymi opcjami terapeutycznymi są: inne inhibitory JAK2 w ramach badań klinicznych, interferon-alfa, anagrelid.

Stąd komparatorem dla ruksolitynibu powinna być najlepsza dostępna terapia stosowana w praktyce klinicznej (BAT, ang. *best available therapy*), czyli dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów lub brak terapii.

Wnioskodawca jako komparator zaproponował placebo oraz BAT. W ramach BAT uwzględnił m.in.: hydroksymocznik, anagrelid, prednizon, epoetynę alfa, talidomid, danazol, merkaptopurynę, interferon alfa-2a, cytarabinę i melfalan.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ruksolitynib (substancja czynna produktu Jakavi) jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), uczestniczących w szlaku komórkowym JAK-STAT. Kinazy JAK są mediatorami przesyłania sygnału dla cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego. Ruksolitynib poprzez inhibicję kinazy JAK2 hamuje nadaktywną ścieżkę sygnałową JAK/STAT i tym samym uniemożliwia odpowiedź komórkową na cytokiny po ich związaniu z receptorami. W efekcie po leczeniu ruksolitynibem, wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego takie jak czynnik nekrozy nowotworów alfa, interleukina-6 oraz białko C-reaktywne u pacjentów z mielofibrozą ulegały obniżeniu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Jakavi jest wskazany

- w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF) (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą (nadkrwistością) prawdziwą (ang. *Polycythaemia vera* - PV) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją dotyczy tylko pierwszej części wskazania zarejestrowanego, w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu dorosłych pacjentów z grupy ryzyka: pośredniego 2 lub wysokiego wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System), poza właściwym rozpoznaniem, obejmują łącznie m.in.:

- splenomegalię,
- liczbę płytek krwi > 50 tysięcy/ μ l;
- wystąpienie co najmniej 2 z 6 objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS¹;
- stan sprawności: od 0 do 2, oceniany wg. Eastern Cooperative Oncology Group lub od 1- 2 wg WHO;

¹ **kwestionariusz MPN-SAF** odnosi się do stopnia nasilenia objawów ogólnych ocenianych przez pacjenta i zawiera pytania dotyczące: zmęczenia, koncentracji, wczesnego uczucia sytości, nieaktywności, potów nocnych, świądu, bólu kości, dyskomfortu w jamie brzusznej, utraty masy ciała, gorączki. Każdy z objawów oceniany jest w skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy wyobrażalny). Wskaźnik nasilenia objawów (TSS) stanowi sumę punktów za poszczególne objawy i wynosi od 0-100.

- brak wcześniejszej splenektomii.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do oceny klinicznej produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” wykorzystano dane z:

- 2. wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*), z hipotezą: superiority zaplanowaną wobec zmniejszenia objętości śledziony o co najmniej 35%:

- COMFORT-II (*Harrison 2012, Cervantes 2013, Harrison 2016*) (open-label);
 - porównujące RUX vs BAT;
 - populacją 309 pacjentów (RUX/BAT 146/73);
 - oceną w skali Jadad: 3/5 punktów;
 - okresem obserwacji: mediana 61,1 tyg.;
- COMFORT-I (*Verstovsek 2012a, Verstovsek 2013, Verstovsek 2015*);
 - porównujące RUX vs PLC;
 - populacją 219 pacjentów (RUX/PLC 155/154);
 - oceną w skali Jadad: 5/5 punktów;
 - okresem obserwacji: mediana 32 tyg.

- niekontrolowanych badań klinicznych:

- ROBUST (*Mead 2015*), II fazy metodą otwartą; z populacją 48 pacjentów; okresem obserwacji: mediana 59 tygodni (zakres 5-84); dawkowaniem zgodnym z ChPL;
- Jung 2015, II fazy metodą otwartą; z populacją 120 pacjentów; okresem obserwacji: mediana 8,4 miesiąca (zakres 0,5-21,7); dawkowaniem zgodnym z ChPL;
- Talpaz 2013; populacją 50 pacjentów; okresem obserwacji: 24 tygodnie;
- Verstovsek 2010, Verstovsek 2012b, I/II fazy; z populacją 153 pacjentów; okresem obserwacji: mediana 14,7 miesiąca.

- publikacji dotyczących skuteczności praktycznej ruksolitynibu:

- opracowanie Geyer 2014 po rejestracji leku w USA - 28 pacjentów; dane dot. skuteczności dla 22 pacjentów, po okresie obserwacji o medianie 72 dni (zakres: 4; 144);
- dwa abstrakty konferencyjne prezentujące wyniki badania JUMP – wieloośrodkowego badania otwartej fazy IIIb typu „expanded-access” - 1144 pacjentów, 58,8% (n=673)

stanowiły osoby z pierwotną mielofibrozą, mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 11,1 miesiąca.

Skuteczność

Wyniki dla badania COMFORT-II

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą RUX a grupą BAT w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (pk):

- przeżycie całkowite, zarówno po 48. tyg. obserwacji, jak i po medianie okresu obserwacji wynoszącej 61,1 tyg.;
- przeżycia wolnego od białaczki;
- przeżycia bez progresji choroby.

Istotnie statystycznie większe na korzyść RUX było:

- prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (w grupie BAT nie odnotowano wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego):
 - po 24. tyg. – prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia śledziony w wyniku zastosowania terapii RUX w porównaniu z terapią BAT jest większe blisko 47 razy [RR (95% CI) 46,82 (2,93; 749,02)]; bezwzględna różnica ryzyka wystąpienia zmniejszenia śledziony w wyniku terapii RUX i ryzyka jej zmniejszenia w wyniku terapii BTA wskazuje na przewagę dla grupy RUX [RD (95% CI) 0,32 (0,24; 0,4)];
 - po 48 tyg. terapii prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia śledziony w wyniku zastosowania terapii RUX wzrosło 40 razy w porównaniu z terapią BAT [RR (95% CI) 40,8 (2,54; 653,85)]; bezwzględna różnica ryzyka wystąpienia zmniejszenia śledziony w wyniku terapii RUX i ryzyka jej zmniejszenia w wyniku terapii BAT wskazuje na przewagę dla grupy RUX [RD (95% CI) 0,28 (0,21; 0,35)].

Czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ w obu grupach był porównywalny (mediana dla RUX to 12,3 tygodnia (95%CI: 12,1; 14,4) vs dla BAT to 12 tyg. 80% pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie objętości śledziony w wyniku podawania RUX nadal utrzymywało tę odpowiedź po medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy, podczas gdy u pacjentów z BAT nie zostało utrzymane przez 48 tyg.

Wyniki dot. jakości życia:

- wyniki kwestionariusz EORTC QLQ-C30 - istotną klinicznie różnicę (ponad 10 pkt.) względem poziomu wyjściowego odnotowano w przypadku objawów choroby takich jak bezsenność i zmęczenie; poprawę odnotowano w odniesieniu do 2 domen: ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania w rolach (różnica wynosiła odpowiednio 5,4 i 14,8 pkt); odnotowano poprawę podskal objawowych (zmęczenie, ból, duszność, bezsenność i utrata apetytu);
- wyniki kwestionariusza FACT-Lym - największą średnią zmianę zaobserwowano u pacjentów przyjmujących RUX dla ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-Lym, wskaźnika TOI (suma punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania) oraz podskali LymS.

Wyniki dla fazy otwartej badania COMFORT-II

Przeżycie całkowite w grupie RUX vs BAT było:

- istotne statystycznie dłuższe (względne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie RUX było blisko o połowę większe niż w grupie BAT HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85) w 3-letnim okresie obserwacji; prawdopodobieństwo dożycia 144. tyg. terapii, wyniosło 81% w grupie

RUX vs 61% w grupie BAT; wynik może nie odzwierciedlać w pełni różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy analizowanymi grupami ze względu na możliwość przechodzenia pacjentów z grupy BAT do grupy RUX.

- nieistotne statystycznie w 5-letnim okresie w grupie zrandomizowanej do RUX, choć było ono dłuższe w porównaniu z grupą zrandomizowaną do BAT. Prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego, wyniosło 56% w grupie RUX vs 44% w BAT; przechodzenie pacjentów z grupy BAT do RUX (cross-over) ma zakłócający wpływ na OS; w celu wyeliminowania błędu spowodowanego cross-over przeprowadzono analizę metodą RPSFT² z korektą o efekt cross-over, która wskazała większą przewagę ruksolitynybu nad grupą kontrolną, ale również bez istotności statystycznej (HR=0,44 [95% CI, 0,18–1,04]).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki analizy zbiorczej dla porównania RUX vs BAT lub PLC, jednak z uwagi że grupa kontrolna w takim porównaniu składa się z dwóch różnych interwencji, zaś placebo nie jest właściwym komparatorem w przypadku dostępności aktywnego leczenia, w niniejszej rekomendacji odstąpiono od ich prezentowania.

Wyniki badań niekontrolowanych

- wpływ leczenia na jakość życia
 - wykazano co najmniej 10-punktową zmianę domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tygodniu badania świadcząca o istotności klinicznej wyniku w obrębie domen: ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach, funkcjonowanie kognitywne oraz funkcjonowanie społeczne;
 - średnia procentowa zmiana wyników skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 była największa dla: utraty apetytu; bólu; bezsenności.
- wpływ leczenia na nasilenie objawów mielofibrozy - odsetek pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) zmierzoną kwestionariuszem MFSAF3
 - po 24. tygodniu terapii wynosił od 34% do 62%;
 - po 48. tygodniu terapii 21%.
- wpływ leczenia na wielkość śledziony
 - $\geq 35\%$ redukcja objętości śledziony lub $\geq 50\%$ redukcja długości śledziony (badanie palpacyjne) w 24. tyg. wystąpiła u od 47,8% do 20,0% pacjentów;
 - $\geq 50\%$ redukcja długości śledziony (badanie palpacyjne) wystąpiła u ok. 39,5%.

Skuteczność praktyczna

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony ocenioną w badaniu palpacyjnym w 24. i 48. tygodniu terapii wyniósł odpowiednio 55% (431/782) i 61% (301/497), natomiast redukcję 25-50% osiągnęło odpowiednio 23% (181/782) i 18% (88/497) chorych. W dowolnym momencie terapii $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony względem wartości wyjściowej odnotowano u 69% (733/1062) pacjentów.

² ang. rank-preserving structural fail time; zostaje zachowana pierwotna definicja grup randomizowanych oraz zostaje określony bazujący na randomizacji szacunkowy efekt terapeutyczny skorygowany o błąd wynikający z przechodzenia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy eksperymentalnej;

³ MSAF The Myelofibrosis Symptom Assessment Form - wskaźnik nasilenia objawów klinicznych ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy;

Klinicznie istotna poprawa całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym była obserwowana już ok. 4. tygodnia terapii i utrzymywała się do 48. tygodnia (średnia zmiana względem wartości początkowej: 4. tydzień 11,0; 48 tydzień 9,4; zakres dla minimalnej istotnej różnicy wynosi od 6,5 do 11,2 punktu).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były anemia (33,3%) i trombocytopenia (12,5%), jednak odsetek rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia tych zdarzeń był niewielki (łącznie 5,8%). Podczas terapii ruksolitynibem średnie stężenie hemoglobiny u pacjentów obniżyło się z poziomu początkowego (108 g/l) do najniższej wartości 85 g/l ok. 8.-12. tygodnia terapii, a następnie wróciło do poziomu bliskiego wartości początkowej po 12. tygodniu leczenia. Natomiast średnia liczba płytek krwi obniżyła się od wartości początkowej ($318 \times 10^9/l$) do poziomu najniższego $139 \times 10^9/l$ i pozostała stabilna w trakcie dalszej terapii.

W opracowaniu Geyer 2014 stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziony u 64% pacjentów, natomiast brak wyczuwalnej śledziony w badaniu palpacyjnym stwierdzono u 36% chorych. Odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych, takich jak: 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 zdarzenia niepożądane dotyczyły wszystkich pacjentów: głównie anemii i trombocytopenii. 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 przeszczepu 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.

Bezpieczeństwo

RUX vs BAT

Terapia ruksolitynibem w porównaniu z BAT wiązała się z istotnie statystycznie ponad 2-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia trombocytopenii ogółem w porównaniu z terapią BAT (RR=2,34; 95%CI: 1,59; 3,44).

W zakresie zdarzeń niepożądanych takich, jak: anemia, trombocytopenia, transfuzja co najmniej jednej jednostki KKCz, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczonych ruksolitynibem a grupą leczonych BAT.

RUX vs PLC

Terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązała się z:

- większym ryzykiem wystąpienia anemii ogółem (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19) oraz anemii 3. lub 4. stopnia nasilenia (RR=2,35; 95%CI: 1,62; 3,41);
- prawie 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii ogółem (RR=4,71; 95%CI: 2,01; 11,02) oraz neutropenii 3. lub 4. stopnia nasilenia (RR=3,57; 95%CI: 1,02; 12,55);
- ponad 2-krotnie większym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii ogółem (RR=2,29; 95%CI: 1,76; 2,97);
- prawie 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (RR=2,80; 95%CI: 1,29; 6,07);
- około 2,5-krotnie większym prawdopodobieństwem zawrotów głowy (RR=2,24; 95%CI: 1,10; 4,55);
- 2-krotnie większym ryzykiem wystąpienia wybroczyn (RR=2,02; 95%CI: 1,11; 3,67);

- mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu brzucha ogółem (RR=0,25; 95%CI: 0,15; 0,42) oraz stopnia 3. lub 4. (RR=0,23; 95%CI: 0,08; 0,67).

W zakresie zdarzeń niepożądanych: krwawienia, podbiegnięcia krwawe, nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a placebo. Zaobserwowane większe ryzyko wystąpienia podbiegnięć krwawych ogółem jest na granicy istotności statystycznej (RR=1,59 (0,99; 2,58), p=0,057; RD=0,09 (0; 0,17), p=0,051).

Bezpieczeństwo długookresowe

RUX vs BAT

- hematologiczne zdarzenia niepożądane najczęściej raportowane:
 - w 2-letnim okresie obserwacji to: anemia, leukopenia i trombocytopenia. Nie zaobserwowano różnicy pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie częstości transfuzji czerwonych krwinek krwi;
 - w 3-letnim okresie obserwacji to: anemia i trombocytopenia;
 - w 5-letnim okresie obserwacji (stopnia 3. lub 4.) to: anemia (22,5%), trombocytopenia (15,2%), zapalenie płuc (5,8%), ogólne pogorszenie stanu zdrowia (4,2%) oraz duszność (4,2%).
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane:
 - w 3-letniej obserwacji badania COMFORT-II najczęściej raportowane były zdarzenia o nasileniu 1 lub 2 stopnia. W porównaniu do częstości występowania zdarzenia niepożądanych podczas fazy randomizowanej badania, zaobserwowano redukcję ich występowania w trakcie terapii długoterminowej;
- zdarzenia niepożądane 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, małała wraz z dłuższym okresem przyjmowania leku;
- zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia ruksolitynibem:
 - infekcje (14%);
 - trombocytopenia (10%).

RUX vs PLC

- hematologiczne zdarzenia niepożądane najczęściej raportowane podczas 2- i 3-letniego okresu obserwacji wśród pacjentów przyjmujących ruksolitynib stanowiły: trombocytopenia i anemia.
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane najczęściej raportowane w 3-letnim okresie obserwacji w stopniu 1 i 2 stanowiły: zmęczenie, biegunka, wybroczyny i obrzęk obwodowy.

Według informacji zawartych w ChPL Jakavi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i krwawienia (32,6%). Do najczęstszych hematologicznych działań niepożądanych leku należą: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (15,6%). Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku są wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,0%) i ból głowy (13,9%).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- definicja odpowiedzi na leczenie w badaniach (zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35%), jest niezgodna z definicją odpowiedzi we wnioskowanym programie lekowym (redukcja długości śledziony o co najmniej 50% jej wyjściowego powiększenia);
- wyniki odnośnie jakości życia są słabej jakości; jakość życia oceniana przez pacjenta była eksploracyjnym punktem końcowym. W badaniu porównującym RUX z BAT nie zastosowano skali MFSAF, która jest właściwa do oceny objawów mielofibrozy;
- w podstawowym badaniu porównawczym jest bardzo duży odsetek pacjentów, którzy zmienili leczenie (ang. *cross-over*) w przypadku progresji choroby, co wpływa na wiarygodność analizy przeżycia i uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków; wnioskodawca włączył do analizy „badania bez randomizacji” i „badania niekontrolowane” i powoływał się na ich wyniki wbrew kryteriom wykluczenia nie określił w jaki sposób zidentyfikował badania niekontrolowane, które następnie włączył do analizy.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- ocenę skuteczności klinicznej ruksolitynibu oraz aktywnego komparatora (terapia BAT) oparto tylko na jednym randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym populację z MF;
- w badaniach oceniano też tzw. eksploracyjne punkty końcowe, których wyniki należy więc interpretować z ostrożnością (np. niezależność od przetoczeń krwi oraz jakość życia oceniana przez pacjenta), które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności badanego leku i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badania klinicznego; badania nie były zaprojektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w eksploracyjnych punktach końcowych pomiędzy terapią ruksolitynibem a grupą kontrolną, wobec czego niepewne jest czy takie wyniki są możliwe do uzyskania w rzeczywistej praktyce;
- w części wykorzystanych badań niekontrolowanych dawkowanie RUX nie było zgodne z dawkowaniem we wnioskowanym programie i charakterystyce produktu lekowego;
- brak jest opublikowanych w formie pełnotekstowej danych dotyczących mających kluczowe znaczenie dla kontroli choroby parametrów, takich jak wpływ na włóknienie szpiku oraz obraz krwi, na podstawie których można by wnioskować o działaniu terapeutycznym RUX; dostępne badania wskazują wpływ na surogatowy pk.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), zgodnie, z którym:

[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

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

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z mielofibrozą w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”. przeprowadzono w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT, od ang. *best available treatment*), w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej, z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Wnioskodawca oszacował inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) dla ruksolitynibu w porównaniu z BAT na 567 825 PLN/QALY w wariantcie bez RSS oraz ██████████ PLN/QALY w wariantcie z RSS, co czyni wnioskowaną technologią nieefektywną kosztowo.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku za opakowanie (56 tabletek), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności z perspektywy NFZ wynosi bez uwzględnienia RSS i z jego uwzględnieniem odpowiednio:

- Jakavi, 5 mg – ██████████ PLN i ██████████ PLN;
- Jakavi, 15 mg – ██████████ PLN i ██████████ PLN;
- Jakavi, 20 mg – ██████████ PLN i ██████████ PLN.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazała, że największy wzrost współczynnika ICUR powoduje skrócenie horyzontu czasowego do czasu zgodnego z okresem obserwacji klinicznej – ICUR rośnie wtedy:

- dla okresu obserwacji 48 tyg.

- w wariantcie bez RSS o 189,48% do kwoty 1 643 717,34 PLN/QALY,
- w wariantcie z RSS o ██████████ do kwoty ██████████ PLN/QALY (cena progowa: Jakavi, 5 mg: ██████████ PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: ██████████ PLN);

- dla okresu obserwacji 96 tyg.

- w wariantcie bez RSS o 129,61% do kwoty 1 303 805,70 PLN per QALY,
- w wariantcie z RSS o ██████████ do kwoty ██████████ PLN per QALY (cena progowa: Jakavi, 5 mg: ██████████ PLN, Jakavi, 15 mg i 20 mg: ██████████ PLN).

Wzrost lub spadek wartości ICUR (-/+ 70%) wiąże się także z różnicowaniem dawkowania ruksolitynibu pomiędzy 10 mg/dobę a 50 mg/dobę.

Zmiany (spadek) wartości ICUR o ponad 15% powodują jeszcze modyfikacje stopy dyskontowej (5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych) oraz użyteczności stanów zdrowia (odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie jak u pacjentek z nowotworem piersi).

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ocenianej technologii wynosi 0%.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- w analizie wykorzystano wyniki porównania RUX vs BAT/PLC, które budzi wątpliwości co do zasadności takiego wykorzystania danych, z uwagi na funkcjonowanie w grupie kontrolnej dwóch komparatorów
- wpływ na przeżycie wykazano jedynie w fazach otwartych badań, a nie randomizowanych, więc pozytywne wyniki odnośnie przeżycia są wątpliwe;
- założenie wnioskodawcy o zbieżności parametrów zastosowanych jako punkty końcowe we wnioskowanym programie i dostępnych badaniach klinicznych (odsetka pacjentów z redukcją długości śledziona o min. 50% oraz zmniejszeniem objętości śledziona o co najmniej 35%) przy braku wiarygodnych dowodów potwierdzających równoważność tych parametrów; wnioskodawca nie przedstawił również związku surogatowego pk ze stanem choroby;
- powszechnie przyjęty standard postępowania w szacowaniu efektywności ekonomicznej stanowi analiza intention to treat (ITT), tymczasem wnioskodawca wykorzystał wyniki uzyskane dla populacji per protocol;
- wnioskodawca bez uzasadnienia pominął niektóre ze zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (leukopenia, limfocytopenia) różnicujące grupę ruksolitynibu i BAT;
- wydaje się, że zakres uwzględnienia zdarzeń niepożądanych nie pozwala oddać potencjalnych ryzyk związanych z leczeniem wynikających z analizy bezpieczeństwa dla ruksolitynibu; poprawa kliniczna może być stwierdzona u pacjentów z odpowiedzią śledziona na leczenie, ale tylko jeśli zostanie spełniony warunek braku pogorszenia anemii, trombocytopenii i neutropenii, które zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa istotnie statystycznie częściej występują u pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z placebo i BAT (szczególnie w porównaniu z placebo ruksolitynib zwiększa prawie 10-krotnie ryzyko trombocytopenii 3. i 4. stopnia);
- wnioskodawca wybrał najkorzystniejszy dla ruksolitynibu wynik odnośnie przeżycia; w fazach randomizowanych nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na przeżycie) z korektą o efekt cross-over - HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,63 (wynik bez korekty cross-over to HR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,90; p=0,01); wiarygodność analizy przeżycia jest wątpliwa, ponieważ w fazie otwartej pacjentom umożliwiono przejście z ramion kontrolnych do grup leczonych ruksolitynibem;
- należy też zwrócić uwagę, że dane z badań COMFORT (łączna analiza) wskazują na pozytywny efekt uzyskanej odpowiedzi na przeżycie całkowite, ale nie jest możliwe skalkulowanie HR dla odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z definicją w modelu.

Na niepewność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- uwagę zwraca zbieganie się w analizie klinicznej krzywych Kaplana-Meiera po 144 tyg. okresie obserwacji (opublikowanych w publikacji Vannucchi 2015 raportującej zbiorcze wyniki badań COMFORT dla populacji intention to treat); korzyść z leczenia może być w rzeczywistości zmienna w czasie, a pozytywny wpływ na przeżycie jest niepewny co do jego trwania;
- roczne ryzyko wystąpienia powikłań splenomegalii (splenektomii), naświetlania śledziony, powikłań naczyniowych, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie oszacowano na podstawie opinii ekspertów, co obarcza te dane niepewnością;

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanymi ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, stąd nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii produktem leczniczym Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z mielofibrozą w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” dokonano w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Liczebność populacji w scenariuszu nowym (przyjmujących RUX w ramach wnioskowanego programu w wyniku podjęcia decyzji refundacyjnej) oszacowano na [] [] [] pacjentów w kolejnych latach funkcjonowania programu.

Uwzględniono koszty leku Jakavi, koszty leków w BAT, koszty medyczne (ambulatoryjne i szpitalne, transformacji leukemicznej, splenektomii, radioterapii śledziony, powikłań naczyniowych, leczenia niedokrwistości, działań niepożądanych i opieki paliatywnej).

Pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje według wnioskodawcy, że wydatki na ruksolitynib w wariantcie bez RSS (z uwzględnieniem RSS) wyniosą ok.:

- 28,5 mln PLN ([] mln PLN) w 1. roku trwania programu;
- 44,8 mln PLN ([] mln PLN) w drugim;
- 43,5 mln PLN ([] mln PLN) w trzecim
- 43,1 mln PLN ([] mln PLN) w czwartym roku refundacji.

Wnioskodawca szacował, że inkrementalne wydatki NFZ związane z włączeniem do refundacji produktów leczniczych Jakavi w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniosą bez RSS (z uwzględnieniem RSS) (wariant min ; max) w kolejnych latach odpowiednio ok.:

- 27,1 mln PLN ([] mln PLN) (24,1 mln PLN ([]); 31,9 mln PLN ([]));
- 42,7 mln PLN ([] mln PLN)(35,8 mln PLN ([]); 53,2 mln PLN ([]));
- 41,5 mln PLN ([] mln PLN)(33,6 mln PLN ([]); 53,4 mln PLN ([]));
- 41,2 mln PLN ([] mln PLN)(33,2 mln PLN ([]); 53,2 mln PLN ([] PLN)).

Średni koszt rocznej terapii jednego pacjenta w programie lekowym przy pomocy ruksolitynibu wynosi [] PLN w wariantcie bez RSS oraz [] PLN w wariantcie z RSS.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników:

- przyjęcie założenia, że [] pacjentów przyjmuje mniejszą dawkę leku; w rzeczywistości pacjenci z liczbą płytek krwi w zakresie od 50 do 100 tysięcy/ μ l rozpoczynają leczenie od dawki 5 mg dwa razy na dobę, ale stopniowo ją zwiększają w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych; przyjęcie takiego założenia powoduje oszacowanie wydatków budżetu na niższym poziomie; brak jest danych na temat rozmiaru populacji ze wskazaną wyżej liczbą płytek; tymczasem zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 lub 20 mg (zależnie od liczby płytek) dwa razy na dobę;
- nie przeprowadzono analizy wrażliwości parametrów niepewnych; przeprowadzono jedynie analizę scenariuszy skrajnych; wiele parametrów kluczowych dla analizy i obciążonych znaczną niepewnością (liczba chorych z mielofibrozą w Polsce, odsetki pacjentów przerywających leczenie, udział opakowania Jakavi, 5 mg) nie zostało przetestowanych wcale;
- zestaw leków do BAT może być różny i zindywidualizowany, co utrudnia wiarygodne oszacowanie jego kosztów do porównania z kosztami terapii Jakavi.

Na niepewność oszacowań wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- brak danych pozwalających na oszacowanie populacji docelowej kwalifikowanej do wnioskowanego programu; szacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono w oparciu dane z różnych źródeł, badania o niższej wiarygodności i opinie ekspertów klinicznych; populacja z mielofibrozą ([]) wydaje się być niedoszacowana z uwagi na wskazania eksperta (1154 pacjentów);
- dane przekazane przez NFZ odnośnie wielkości populacji leczonej i stosowanego leczenia są niemożliwe do interpretacji, ponieważ obowiązująca w Polsce Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (Rewizja dziesiąta) nie zawiera kodu

D47.4 (dane odnoszą się do kodu D47 i istniejących podkodów). Można jedynie przypuszczać, że pacjenci z mielofibrozą są klasyfikowani do kodu D47.1, ale może również D47.7 czy D47.9, a także D45 czy D75.2 (zgodnie z opinią ekspertów). W tej sytuacji nie sposób wyodrębnić dane dla grupy pacjentów z populacji docelowej;

- brak jest dobrej jakości danych pozwalających dokładnie określić odsetek pacjentów przerywających leczenie z poszczególnych względów.

Obliczenia własne Agencji

W oparciu o dane Orphanet z 2015 r. oraz opinię eksperta klinicznego oszacowano, że liczba chorych z mielofibrozą w Polsce wynosi ok. 1 200 pacjentów.

Uwzględnienie wskazanej powyżej liczebności populacji powoduje wzrost wydatków płatnika w stosunku do prezentowanych przez wnioskodawcę - inkrementalne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym w wariantach bez RSS wyniosą ok.:

- 32,9 mln PLN ([redacted]);
- 52,9 mln PLN ([redacted]);
- 49,4 mln PLN ([redacted]);
- 47,5 mln PLN ([redacted]).

W powyższych obliczeniach nie zmieniano założenia wnioskodawcy, że [redacted] pacjentów przyjmuje mniejszą dawkę leku.

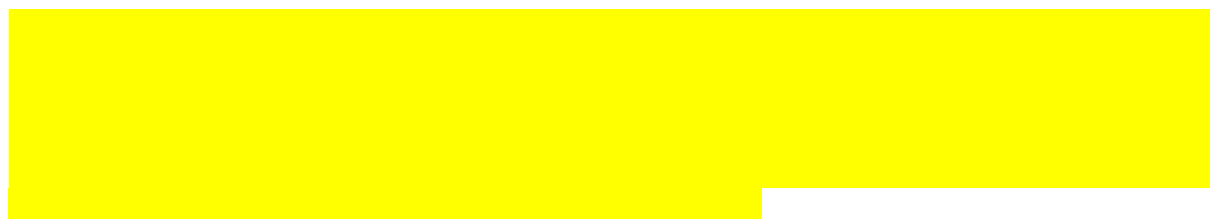
Jeśli dodatkowo uznać, że wszyscy pacjenci przyjmują zwykłą, a nie zmniejszoną dawkę leku, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym wyniosą odpowiednio ok.:

- 34,0 mln PLN ([redacted]);
- 54,6 mln PLN ([redacted]);
- 51,0 mln PLN ([redacted]);
- 49,1 mln PLN ([redacted]).

Na niepewność obliczeń wpływa fakt:

- przyjęcia maksymalnej szacowanej populacji docelowej; należy jednak mieć na uwadze, że pozytywna decyzja refundacyjna zwiększy dostęp do terapii wszystkim pacjentom z mielofibrozą;
- mogą wystąpić fluktuacje zużycia leku ponieważ niewielka/nieznana populacja pacjentów może przyjmować zmienne w czasie dawki, odpowiadające poziomowi płytek.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Należy mieć na uwadze że instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kodsztowej, wobec czego zasadnym byłoby jego pogłębienie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Z uwagi na brak w obowiązującej obecnie w Polsce klasyfikacji ICD-10 kodu D47.4 rozliczenie świadczenia przez płatnika może być utrudnione.

W opinii eksperta klinicznego zaproponowany we wnioskowanym programie lekowym wskaźnik prognostyczny IPSS (International Prognostic Scoring System) został zaproponowany w 2009 r., ale od tego czasu ulegał modyfikacjom i właściwsze wydaje się zastosowanie DIPSS plus, który uwzględnia m. in. również niekorzystny kariotyp.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca rozpatrywał założenie odnośnie redukcji ceny leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W analizie oszacował oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu. Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionej substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników. Trastuzumab jest stosowany w ramach programu lekowego, w związku z czym jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Według obliczeń wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które przewyższą coroczne wydatki płatnika związane z refundacją ocenianej interwencji i wyniosą około 56,6 - 66,1 mln PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF).

- PTOK (Polska) 2013 - w zaleceniach pojawia się informacja o zarejestrowanym do leczenia PMF w grupie ryzyka pośredniego 2 i wysokiego oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji PV lub ET leku - inhibitorze kinazy JAK1 i JAK2 – ruksolitynibie;
- *European Society for Medical Oncology* (Europa) 2015 - ruksolitynib zalecany jest jako I linia leczenia w przypadku niekwalifikujących się do allo-SCT pacjentów pośredniego-2 i wysokiego ryzyka, z objawową splenomegalią i/albo objawami ogólnoustrojowymi choroby; w przypadku występowania splenomegalii i hematopoezy pozaszpikowej, opcje terapeutyczne obejmują: należący do inhibitorów JAK ruksolitynib (poziom I, A), który w znacznym stopniu zastąpił hydroksymocznik, stosowany wcześniej w ramach I linii terapii w przypadku objawowej splenomegalii; mało jest jednak dowodów na działanie modyfikujące przebieg choroby przy leczeniu ruksolitynibem; w odniesieniu do stosowania inhibitorów JAK w zaleceniach zwrócono uwagę na następujące kwestie: często obserwowaną przy stosowaniu leków z tej grupy trombocytopenię; obserwowaną często pogarszającą się anemię – szczególnie na początku leczenia; zwiększone ryzyko infekcji; osiąganie zazwyczaj znacznej redukcji objętości śledziony oraz kontroli objawów, zależnych jednak od leku oraz dawki;

zasadność unikania nagłego przerywania leczenia inhibitorami JAK i wycofywania terapii ze stopniowym zmniejszaniem dawki leku;

- *British Committee for Standards in Haematology* (Wielka Brytania) BCSH 2012, BCSH 2014, w ramach aktualizacji zaleceń w 2014 roku rekomenduje się zastosowanie ruksolitynibu, jako I linię terapii MF - niezależnie od występowania mutacji JAK2 V617F - w przypadku występowania: objawowej splenomegalii (poziom dowodu 1, A), związanych z MF objawów ogólnoustrojowych wpływających na jakość życia (poziom dowodu 1, B), hepatomegalii oraz nadciśnienia wrotnego wynikających z MF (poziom dowodu 2, B); w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu, BCSH zwraca uwagę, że w przypadku terapii tym lekiem można spodziewać się wystąpienia anemii oraz trombocytopenii;
- *National Cancer Institute* (USA) 2015 stwierdza, że ruksolitynib ogranicza splenomegalię (poziom dowodu 1iDiv oraz 1iiDiv) i wyniszczające objawy takie jak utrata masy ciała, zmęczenie, poty nocne u pacjentów z JAK2-pozytywną i JAK2-negatywną mielofibrozą pierwotną jak i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej jak i nadpłytkowości samoistnej. Ruksolitynib nie odwraca zwłóknienia szpiku ani nie indukuje remisji histologicznej czy cytologicznej;
- *Nordic MPN Study Group*, 2013 - Ruksolitynib powinien być rozważony w przypadku pacjentów z grupy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka, z objawową splenomegalią lub ogólnoustrojowymi objawami niepodlegającym kontroli przy konwencjonalnej farmakoterapii hydroksykarbamidem czy interferonem. Jak na razie nie ma jednoznacznych dowodów na wpływ leku na spowolnienie progresji choroby.
- *Prescrire* 2013 – wskazuje, że wiele przypadków MF zdaje się wynikać z mutacji wpływających na ekspresję kinazy Janus (enzymów niezbędnych dla hematopoezy), których inhibitorem jest ruksolitynib.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne 7 instytucji (CADTH⁴, HAS⁵, NCPE⁶, G-BA⁷, PBAC⁸, SMC⁹, NICE¹⁰), przygotowane na potrzeby procesów decyzyjnych w sprawie zasadności finansowania ww. technologii ze środków publicznych. Pierwsze rekomendacje wydawane były na początku 2013 r.; ostatnia rekomendacja (NICE) została wydana w 2016 r.

Na 7 instytucji, 6 wydało ostatecznie pozytywne rekomendacje. Ze względu na wysoki koszt terapii, przekładający się na wysoki inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w 4 rekomendacjach (CADTH, PBAC, SMC, NICE) podkreślano konieczność poprawy użyteczności kosztowej leku do akceptowalnego poziomu poprzez modyfikację proponowanych RSS.

Uzasadnieniem dla jednej zidentyfikowanej negatywnej rekomendacji - wydanej w 2013 r. przez NCPE w Irlandii - był nieakceptowalnie wysoki inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Zgodnie z datowaną na lipiec 2015 r. informacją zamieszczoną pod ww. negatywną rekomendacją NCPE,¹¹ po negocjacjach finansowych, Zarząd Służby Zdrowia (HSE) dopuścił finansowanie przedmiotowego świadczenia.

⁴ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

⁵ Haute Autorité De Santé

⁶ National Centre for Pharmacoeconomics

⁷ Wspólny Komitet Federalny, Niemcy (The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare - IQWiG)

⁸ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

⁹ Scottish Medicines Consortium

¹⁰ The National Institute for Clinical Excellence

¹¹ Komentarz pod podsumowaniem rekomendacji NCPE dla *Ruxolitinib (Jakavi®)* w mielofibrozie <http://www.ncpe.ie/drugs/ruxolitinib-jakavi/> [dostęp dnia 18.07.2016 r.]

Pośród odnalezionych dokumentów, w rekomendacjach 3 instytucji (CADTH, PBAC i NICE) wskazano na zasadność finansowania leku dla pacjentów z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem choroby. Pozostałe zidentyfikowane rekomendacje (HAS, NCPE, G-BA, SMC) odnoszą się do zastosowania ruksolitynibu we wskazaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego, tj. w leczeniu powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą (Post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (Post-ET MF), które jest wskazaniem szerszym niż wskazanie będące przedmiotem oceny przez AOTMiT.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jakavi jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 9 krajach (Włochy, Słowacja, Słowenia, Rumunia, Litwa, Irlandia, Holandia, Francja i Bułgaria) stosowane są instrumenty podziału ryzyka, przy czym w Bułgarii RSS dotyczy jedynie najmniejszej dawki wnioskowanej technologii (5 mg).

Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach (Węgry, Słowacja, Portugalia, Litwa i Grecja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*. Brak jest danych odnośnie Chorwacji).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.05.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.500.2015.4.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; Jakavi, ruksolitynib, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; Jakavi, ruksolitynib, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833 w ramach programu lekowego: „„Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4””, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 77/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053758, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 78/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053789, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 79/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053833, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053758, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053789, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy

pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”

3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053833, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”
4. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.22.2016.