



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 24/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
leku JAKAVI (ruksolitynib) we wskazaniu: ostra białaczka
limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib), 5 mg, 56 tabl., we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Komórki blastyczne zasiedlają głównie krew i szpik (ostre białaczki limfoblastyczne, ALL) lub, rzadziej, głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne, LBL).

Wśród genetycznych kryteriów ryzyka praktyczne znaczenia ma zidentyfikowanie postaci ALL z t(9;22) BCR-ABL1+ (Ph+), w której konieczne jest zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych. Postać z chromosomem Philadelphia (Ph+) stanowi do 30% ALL; zachorowalność rośnie wraz z wiekiem. Ph+ wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem, jednak wprowadzenie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), spowodowało w ostatnich latach przełom w leczeniu ALL Ph+ (CR >90%, 5-letnie przeżycie ~50%), z wyjątkiem postaci opornych na TKI. Wyróżnia się również postać ALL „podobną do ALL Ph+” (Ph-like ALL, BCR-ABL1-like B-cell ALL) stanowiącą do 27% przypadków B-ALL u młodych dorosłych.

Produkt leczniczy Jakavi (Ruksolitynib) jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC50 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.

Jakavi, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów



występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczy niezarejestrowanego wskazania tj. ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10 C91.0).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskowane wskazanie jest odmienne od wskazania rejestracyjnego. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Jakavi w ALL Ph-. Dodatkowo, część publikacji dotyczących stosowania ruksolitynibu u pacjentów z ALL dotyczy postaci ALL „podobnej do ALL Ph+” (Ph-like ALL, BCR-ABL1-like B-cell ALL. W piśmiennictwie światowym znaleziono tylko wzmiankę o 5 pacjentach z oporną na leczenie B-ALL Ph- (JAK2+).

Wyniki leczenia 3 pacjentów z pracy Eghtedara 2012 nie zostały podane. Z kolei w publikacji Bhalla 2017 opisano 2 przypadki pacjentów z oporną na leczenie B-ALL Ph- (JAK2+), u której włączono leczenie ruksolitynibem po wcześniej zastosowanych schematach chemioterapii i dwóch alloHSCT. Pomimo początkowej dobrej tolerancji ruksolitynibu, przerwano podawanie leku z powodu niewydolności oddechowej i pogorszenia stanu psychicznego. Pacjentka zmarła dwa tygodnie później w związku z powikłaniami po infekcji lub progresji choroby.

Drugi pacjent był 65-letnim mężczyzną z nawrotową B-ALL Ph- (JAK2+, t(8,9)) po chemioterapii i allogenicznym HSCT, który rozpoczął leczenie ruksolitynibem w trybie ambulatoryjnym, i u którego w związku z tym leczeniem wykazano cztery tygodnie poprawy klinicznej i wyraźne zmniejszenie liczby blastów (1. dzień terapii 76% blastów, 7. dzień - 7%, 14. - 1%, 21. - 1%, 28. - 8%, 35. - 31%). Pacjent zmarł sześć tygodni po rozpoczęciu terapii ruksolitynibem; przyczyną śmierci było zdarzenie kardiologiczne, spowodowane współistniejącymi chorobami. Autorzy wskazują, że obecnie nie ma standardu opieki nad leczeniem ratunkowym w przypadku nawrotu ALL, a często stosowane są różne schematy chemioterapii.

Bezpieczeństwo stosowania

Lek ma silne i groźne działania uboczne, które u pacjentów w zaawansowanej, opornej na leczenie ostrą białaczką limfatyczną może powodować zgon. Narasta ryzyko zakażeń i zwiększenie stężenia lipidów. 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 były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,0%) i ból głowy (13,9%). Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (26,9%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,3%) oraz hipercholesterolemia (16,6%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie natomiast dotyczy stosowania leku Jakavi w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10 C91.0). Tym samym wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została jeszcze oceniona przez EMA.

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone. Brak jest jakichkolwiek dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Jakavi w ALL Ph-.

Konkurencyjność cenowa

Wnioskowany koszt netto 56 dni terapii wynosi [REDAKTOWANO] (4 opakowania à 56 tabl.), [REDAKTOWANO] za opakowanie 56 tabl. à 5 mg. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO].

Jakavi jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną ruksolitynib. Zdaniem Rady, stosowanie ruksolitynibu nie jest efektywne kosztowo w omawianym wskazaniu: wysoki koszt leczenia nie ma aktualnie uzasadnienia wobec braku jakiegokolwiek udokumentowanego wpływu stosowania leku na przeżycia całkowite chorych. Dwaj opisywani chorzy zmarli w ciągu dwóch miesięcy od chwili zapoczątkowania leczenia.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z opracowaniem AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Jakavi we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph-, wydatki inkrementalne podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w przypadku finansowania leku Jakavi, stanowiłyby poważne obciążenie płatnika, zarówno z uwagi na wysoką cenę leku jak i szacowaną liczebność populacji chorych oraz brak skuteczności leku w tym schorzeniu.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako technologię alternatywną uznano blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny oraz dodatkowo tisagenlecleucel. Koszt terapii blinatumomabem, znacznie przewyższa koszt terapii ruksolitynibem.

Aktualnie brak jest dowodów naukowych wskazujących na zysk w przeżyciach całkowitych przy stosowaniu powyższych leków.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr OT.422.1.2018, „Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 30.01.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 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 i Taryfikacji.

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