



Opinia nr 3/2018
z dnia 8 lutego 2018 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka
limfoblastyczna Ph-, w ramach ratunkowego dostępu do
technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph-, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph-.

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dowodzących skuteczności wnioskowanego leku. W ramach analizy klinicznej wskazano dwie publikacje. Jedna z nich dotyczyła jednoramiennego badania, do którego włączono 38 pacjentów, ale tylko dwóch z nich odpowiadało wnioskowanej populacji. Jednakże w ramach przedstawionych wyników nie odniesiono się do skuteczności wnioskowanej technologii. Drugą publikację stanowił abstrakt opisujący 2 pacjentów z oporną na leczenie B-ALL Ph- (JAK2+). U pierwszego pacjenta włączono leczenie ruksolitynibem po wcześniej zastosowanych schematach chemioterapii i dwóch allogenicznym przeszczepach krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT). U pacjentki przerwano podawanie leku z powodu niewydolności oddechowej i pogorszenia stanu psychicznego. Natomiast u drugiego pacjenta wykazano cztery tygodnie poprawy klinicznej i wyraźne zmniejszenie liczby blastów. Jednakże pacjent zmarł sześć tygodni po rozpoczęciu terapii ruksolitynibem. Przyczyną śmierci było zdarzenie kardiologiczne, spowodowane współistniejącymi chorobami.

Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wymieniają wnioskowanej technologii jako interwencji możliwej do zastosowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Ph-.



Mając na uwadze powyższe, należy wskazać, że brakuje jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo omawianej technologii w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostrobiałaczka limfoblastyczna Ph-, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 Ph (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+ (odpowiedź całkowita >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.

Zapadalność 1,6 na 100 tys. w USA i 1,3 w Europie. ALL stanowi 75% wszystkich białaczek u dzieci i 20% u dorosłych. Zapadalność na ALL wzrasta ponownie >55 rż.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 129 z późn. zm.) a także fakt, iż oceniana jest sytuacja, gdy u danego świadczeniobiorcy wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, jako ewentualne technologie alternatywne dla leku Jakavi należy uznać produkty lecznicze zawierające: blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny oraz dodatkowo tisagenlecleucel.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ruksolitynib (substancja czynna produktu Jakavi) jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), uczestniczących w szlaku komórkowym JAK-STAT. Ruksolitynib poprzez inhibicję kinazy JAK2 hamuje nadaktywną ścieżkę sygnałową JAK/STAT i tym samym uniemożliwia odpowiedź komórkową na cytokiny po ich związaniu z receptorami.

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.

Wnioskowane wskazanie jest pozarejestrycyjne i dotyczy leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph-.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- publikację Eghtedar 2012: badanie jednoramienne II fazy (NCT00674479), oceniające stosowanie ruksolitynibu u pacjentów z opornymi na leczenie białaczkami (N=38), w tym u pacjentów z ALL (n=3; w tym 2 pacjentów Ph-);
- abstrakt Bhalla 2017 opisujący 2 pacjentów z oporną na leczenie B-ALL Ph- (JAK2+), u której włączono leczenie ruksolitynibem po wcześniej zastosowanych schematach chemioterapii i dwóch alloHSCT.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa włączono badania w których część z uczestników stanowili pacjenci z nawrotową i/lub oporną na leczenie ALL.:

- Pemmaraju 2015 – jednoramienne badanie I/II fazy; populacja dorosłych pacjentów, N=27 (w tym 1 pacjent z B-ALL).
- Loh 2015 – jednoramienne badanie I fazy; populacja pediatryczna, N=49 (w tym 4 pacjentów z ALL). Badanie przeprowadzono w celu ustalenie maksymalnej tolerowanej i rekomendowanej w badaniu II fazy, kryterium toksyczności ograniczającej dawkę (DLT; dose limiting toxicity), a także farmakokinetyki i farmakodynamiki leku u dzieci z nawrotowymi / opornymi na leczenie guzami litymi, białaczkami, nowotworami mieloproliferacyjnymi.

Skuteczność

W publikacji Eghtedar 2012 nie przedstawiono wyników dla wyodrębnionej grupy pacjentów z ALL. W wynikach wskazano, że:

- 3 pacjentów (wyłącznie pacjenci z AML) uzyskało CR/ CRi (całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej);
- 1 pacjent z MDS który otrzymał 3 cykle terapii został z powodzeniem poddany przeszczepowi komórek macierzystych.

Zgodnie z publikacją publikacją Bhalla 2017:

- 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. Autorzy uważają, że dodatkowe wyniki badań klinicznych (np. trwające badanie NCT02723994), prawdopodobnie pokażą, że terapia

ruksolitynibem może być uzasadniona w podgrupie pacjentów z JAK2+ ALL; podobnie jak sorafenib w FLT3+ AML i terapia TKI w ALL Ph+, ruksolitynib może służyć jako uzupełnienie chemioterapii i HSCT.

Bezpieczeństwo

W publikacji Eghtedar 2012 autorzy wskazali, że ruksolitynib (w dawce 25 mg b.i.d., eskalacja dawki do 50 mg b.i.d.) był ogółem dobrze tolerowany, jedynie u 4 pacjentów wystąpiły zw. z leczeniem działania niepożądane ≥ 3 stopnia. U trzech pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia, jednak nie przypisano ich bezpośrednio działaniu badanego leku. U większość pacjentów, u których stwierdzono poważne cytopenie, stwierdzono je już przed rozpoczęciem terapii, a u żadnego z nich nie nastąpiło pogorszenie w trakcie trwania badania. Trzech pacjentów wymagało redukcji dawki ruksolitynibu.

Zgodnie z publikacją Pemmaraju 2015 najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym (ZN) 3. lub 4. stopnia było zakażenie (n=26, najczęściej zapalenie płuc - 58%); większość z nich wystąpiła u pacjentów otrzymujących dwa razy dziennie (b.i.d – łac. *bis in die*) dawkę 200 mg. Najczęściej występującymi hematologicznymi ZN ≥ 3 stopnia były: małopłytkowość (n=10, 1 prawdopodobnie spowodowana leczeniem hydroksymocznikiem) i neutropenia (n = 9, 1 prawdopodobnie spowodowana leczeniem hydroksymocznikiem). Inne zdarzenia 3 lub 4 stopnia obejmowały udar (n = 3), obrzęk mózgu (n=1), zmęczenie (n=1), zapalenie błon śluzowych (n=1) i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (n=1).

Autorzy publikacji Loh 2015 wskazali, że ruksolitynib był dobrze tolerowany. U 11 z 21 pacjentów z białaczką lub nowotworami mieloproliferacyjnymi wystąpiła szybka progresja choroby i nie ukończyli oni pierwszego cyklu leczenia. Odnotowano natomiast, że u 4 pacjentów z tej grupy odnotowano stabilną postać choroby (w tym dwóch z młodzieńczą białaczką mielomonocytową); jeden pacjent z czerwienicą prawdziwą uzyskał odpowiedź częściową (pacjentka przerwała leczenie ruksolitynibem po 18 cyklu leczenia, po wystąpieniu progresji choroby).

U jednego pacjenta (otrzymującego 39 mg/m² ruksolitynibu) z grupy pacjentów z białaczką lub nowotworami mieloproliferacyjnymi nastąpił wzrost poziomu kreatyniny i ostre uszkodzenie nerek (3 stopnia); pacjent ten zmarł w związku z progresją choroby.

Zgodnie z 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 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%).

Aktualnie w bazie ADR Reports dostępne są dane dotyczące 1 897 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leków Jakavi (do grudnia 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (557 pacjentów [29,4%]), zaburzenia krwi i układu chłonnego (546 pacjentów [28,8%]) oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (510 pacjentów [26,9%]).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Jakavi został zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- Włóknienie szpiku (ang. Myelofibrosis – MF) - Produkt leczniczy Jakavi 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 czerwienicą

(nadkrwistością) prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

- Czerwieńca prawdziwa (ang. Polycythaemia vera – PV) – Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwieńcą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Wnioskowane wskazanie natomiast dotyczy stosowania leku Jakavi w ostrej białaczce limfoblastycznej 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 dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Jakavi w ALL Ph-.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wnioskowanych analiz jest fakt iż brak jest randomizowanych badań odnoszących się do wnioskowanej technologii. Dlatego też nie jest poznana efektywność ruksolitynibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Ph-.

Efektywność technologii alternatywnych

Blinatumomab

- Badanie MT103-211 – jednoramienne badania fazy II (189 pacjentów):
 - u osiemdziesięciu jeden spośród 189 (42,9%) pacjentów uzyskano CR/CRh (remisję całkowitą/remisję całkowitą z częściową regeneracją hematopoezy) w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, przy czym w większości przypadków (64 z 81) odpowiedź na leczenie wystąpiła już w 1. cyklu.
 - w grupie osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia uzyskano CR/CRh u 11 spośród 25 pacjentów (44,0%)
 - u czterech pacjentów uzyskano CR w cyklach terapii konsolidacyjnej, w związku z czym odsetek CR wyniósł łącznie 35,4% (67/189; 95% CI: 28,6% - 42,7%);
 - u trzydziestu dwóch spośród 189 (17%) pacjentów wykonano alogeniczny HSCT po uzyskaniu CR/CRh po leczeniu produktem BLINCYTO. Czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) w przypadku CR/CRh wynosił 5,9 miesiąca [4,8-8,3]. Całkowity czas przeżycia = 6,1 miesiąca.
- Badanie TOWER (Kantarjian 2017) – badanie z randomizacją, porównujące blinatumomab (BLI) z 1 z 4 schematów leczenia standardowego:
 - mediana czasu przeżycia całkowitego była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu BLI w porównaniu z ramieniem komparatora (7,7 vs 4,0 miesięcy);
 - zarówno w odniesieniu do remisji całkowitej (ang. complete remission, CR), jak i remisji całkowitej/remisji całkowitej z częściową regeneracją hematopoezy/remisji całkowitej z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CR/CRh/CRI) stwierdzono istotnie statystycznie lepszą odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej BLI w porównaniu z grupą stosującą standardowe leczenie (odpowiednio 34% vs 16% oraz 44% vs 25%);
 - mediana czasu trwania remisji wyniosła 7,3 mies. w ramieniu blinatumomabu oraz 4,6 mies. po stronie leczenia standardowego;

- o dla 6 mies. okresu obserwacji odsetek przeżycia wolnego od zdarzeń był istotnie statystycznie wyższy po stronie ocenianej interwencji w porównaniu do standardowego leczenia (odpowiednio 31% vs 12%);
- o 24% pacjentów zarówno w grupie BLI jak i chemioterapii zostało poddanych allo-HSCT;
- o wśród pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą, częściową lub niekompletną remisję i przeszli allo-HSCT, 10/38 (26%) pacjentów z grupy BLI oraz 3/12 (25%) badanych w grupie chemioterapii zmarło w czasie okresu follow-up (mediana tego okresu wynosiła odpowiednio 206 i 207 dni).

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (31,7%), incydenty neurologiczne (16,4%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (15,3%), zespół uwalniania cytokin (0,5%) i zespół rozpadu guza (0,5%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: działania niepożądane związane z infuzją leku (67,2%), zakażenia (63,0%), gorączka (59,8%), ból głowy (34,4%), gorączka neutropeniczna (28%), obrzęk obwodowy (25,9%), nudności (24,3%), hipokaliemia (23,8%), zaparcie (20,6%), niedokrwistość (20,1%), kaszel (18,5%), biegunka (18,0%), drżenie (17,5%), neutropenia (17,5%), ból brzucha (16,9%), bezsenność (15,3%), zmęczenie (15,3%) i dreszcze (15,3%).

Inotuzumab ozogamycyny

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu BESPONSA oceniano w jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu I/II fazy. Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B. Uzyskane wyniki były następujące:

- o Odpowiedź na leczenie (CRa/Cri): n(%) [95% CI] = 24 (68,6%) [50,7%–83,2%];
- o Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące [95% CI]= 2,2 [1,0 do 3,8];
- o Mediana przeżycia wolnego od progresji, miesiące [95% CI]= 3,7 [2,6 do 4,7];
- o Mediana przeżycia całkowitego, miesiące [95% CI]= 6,4 [4,5 do 7,9].
- o W fazie II badania 8/35 (22,9%) pacjentów zostało poddanych HSCT.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi były: małopłytkowość (51%), neutropenia (49%), zakażenia (48%), niedokrwistość (36%), leukopenia (35%), zmęczenie (35%), krwawienie (33%), gorączka (32%), nudności (31%), ból głowy (28%), gorączka neutropeniczna (26%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26%), ból brzucha (23%), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (21%) oraz hiperbilirubinemia (21%).

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt BESPONSA najczęstszymi ($\geq 2\%$) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zakażenia (23%), gorączka neutropeniczna (11%), krwotok (5%), ból brzucha (3%), gorączka (3%), choroba żylna- okluzyjna wątroby (2%) i zmęczenie (2%).

Tisagenlecleucel

Skuteczność leku KYMIRAH w populacji pediatrycznej i u młodych osób z nawrotową/oporną na leczenie ALL oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu otwartym, do którego włączono 88 pacjentów:

- o wśród 63 pacjentów, 52 (83%) osiągnęło CR/CRi, z czego wszystkie były MRD-negative;
- o przy medianie czasu obserwacji 4,8 miesiąca od odpowiedzi, mediana czasu trwania CR/CRi nie została osiągnięta [zakres: 1,2 - >14,1 miesiący];
- o mediana czasu do wystąpienia CR/CRi wynosiła 29 dni z początkiem CR/CRi między 26 a 31 dniem dla 50/52 (96%) odpowiadających;

- o odsetek wykonanych transplantacji komórek macierzystych wśród osób, które osiągnęły CR/CRi wynosił 12% (6/52).

Najczęstsze działania niepożądane (częstość występowania większa niż 20%) leku KYMIRAH to: zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia, nieokreślone zakażenia, gorączka, zmniejszenie apetytu, ból głowy, encefalopatia, niedociśnienie, epizody krwawienia, tachykardia, nudności, biegunka, wymioty, wirusowe choroby zakaźne, niedotlenienie, zmęczenie, ostre uszkodzenie nerek.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt netto 56 dni terapii (zgodnie z wnioskiem) wynosi [REDAKT] (4 opakowania à 56 tabl.), tj. [REDAKT] za opakowanie 56 tabl. à 5 mg. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDAKT] i [REDAKT].

Nie odnaleziono ceny dla produktów leczniczych zawierających w swoim składzie: inotuzumab ozogamycyny, tisagenlecleucel.

Natomiast koszt 56 dni terapii lekiem Blincyto wynosi [REDAKT] PLN (brutto), uwzględniając koszt za opakowanie wynoszący [REDAKT] PLN (brutto).

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

Roczną liczbę dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph- oszacowano na podstawie raportu odnoszącego się do zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W scenariuszu podstawowym odsetek pacjentów z Ph- przyjęto za ww. opracowaniem w wysokości 75% (pozostali pacjenci cierpią na ALL Ph+). W scenariuszu minimalnym i maksymalnym odsetek pacjentów z Ph- przyjęto arbitralnie w wysokości odpowiednio 70 i 80%. Ostatecznie roczną liczbę pacjentów z ALL Ph- kwalifikujących się do terapii ratunkowej oszacowano na 48 [min 45; max 51] osób.

Dwumiesięczne wydatki NFZ (zgodnie z wnioskiem) związane z refundacją leku Jakavi oszacowano [REDAKT]. Wydatki NFZ w ujęciu rocznym oszacowano na [REDAKT].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph-:

- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie wymieniają ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie w Internie Szczeklika 2017 wskazano na możliwość zastosowania inhibitorów kinaz JAK2 w leczeniu postaci ALL „podobnej do ALL Ph+” (Ph-like ALL, BCR-ABL1-like B-cell ALL).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.01.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5780.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie 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)) oraz raportu nr OT.422.1.2018 Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych