



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

# **Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”**

Opracowanie nr: OT.4320.2.2019

Data ukończenia: 20.03.2019 r.

**Wykaz skrótów**

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i> )
<b>BAT</b>	najlepsza możliwa terapia (ang. <i>Best Available Therapy</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DIPSS</b>	skala prognostyczna dla mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i> )
<b>DIPSS-plus</b>	Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny - Plus (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System - Plus</i> )
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ET</b>	nadpłytkowość samoistna (ang. <i>essential thrombocythemia</i> )
<b>FGF</b>	czynnik wzrostu fibroblastów (ang. <i>Fibroblast Growth Factor</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IPSS</b>	skala prognostyczna dla pierwotnej mielofibrozy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> )
<b>IWG-MRT</b>	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
<b>JAK 2</b>	kinaza Janusowa 2 (ang. <i>Janus kinase 2</i> )
<b>KKCz</b>	koncentrat krwinek czerwonych
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> )
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
<b>MF</b>	włóknienie szpiku, mielofibroza (ang. <i>myelofibrosis</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PDGF</b>	płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. <i>Platelet-Derived Growth Factor</i> )
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PMF</b>	pierwotna mielofibroza (ang. <i>Primary Myelofibrosis</i> )
<b>PV</b>	czerwienica prawdziwa (ang. <i>polycythemia vera</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> )
<b>rhEPO</b>	rekombinowana erytropoetyna (ang. <i>Human Recombinant Erythropoietin</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TGF-β</b>	transformujący czynnik wzrostu beta (ang. <i>Transforming Growth Factor β</i> )
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )

---

## *Spis treści*

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Interwencja oceniania .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji.....</b>	<b>10</b>
<b>4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Opinie ekspertów.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....</b>	<b>16</b>
<b>6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....</b>	<b>16</b>
<b>7. Ocena kliniczna .....</b>	<b>17</b>
<b>8. Finansowanie ze środków publicznych .....</b>	<b>24</b>
<b>8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....</b>	<b>24</b>
<b>8.2. Wydatki płatnika publicznego .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Podsumowanie .....</b>	<b>29</b>
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>32</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>34</b>
<b>11.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....</b>	<b>34</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2019-02-27 PLR.4604.748.2018.NB
---	------------------------------------

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

- Produkty lecznicze:
    - 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
- 

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”

---

Typ zlecenia:

Art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- 

Oceniana technologia medyczna:

- Produkty lecznicze:
    - 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
- 

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Wielka Brytania

---

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), pismem z dnia 20.02.2019 r., znak PLR.4604.748.2018.NB (data wpływu do AOTMiT 27.02.2019) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny populacji pacjentów leczonych produktami leczniczymi Jakavi (rukсолitynib) w ramach programu lekowego: B.81 "Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)", po wprowadzeniu zmian w trzech podpunktach aktualnie finansowanego programu lekowego – szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Proponowane zmiany (źródło: załącznik do pisma PLR.4604.748.2018.NB)

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Uzasadnienie Konsultanta Krajowego – prof. E. Lech-Marańdy
1.	<b>Kryteria wyłączenia:</b> b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia	<b>Kryteria wyłączenia:</b> b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza badań COMFORT-I i COMFORT-II wskazuje, że chorzy ze zmniejszeniem śledziona w przedziale 25-50% odnoszą korzyści ze stosowania leku (wydłużenie całkowitego czasu przeżycia);</li> <li>pacjenci o zmniejszeniu śledziona w przedziale 25-50% uzyskują istotne zmniejszenie tzw. ogólnych objawów mielofibrozy (gorączka, nocne poty, chudnięcie, bóle kostne);</li> <li>odstawienie leku u pacjentów o zmniejszeniu śledziona poniżej 50% powoduje szybką progresję choroby.</li> </ul>
2.	<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ dodatkowo 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>nagle odstawienie leku może wiązać się z wystąpieniem tzw. zespołu uwalniania cytokin mogącym spowodować groźne dla życia powikłania.</li> </ul>
3.	<b>Dawkowanie</b> Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego.	<b>Dawkowanie</b> Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (art. 24 ust. 1 pkt. 1).	

Zakres zlecenia MZ obejmuje zasadność wprowadzenia wyżej opisanych zmian w dotychczasowym programie lekowym oraz ocenę populacji pacjentów włączanych do programu i zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu wyżej opisanej modyfikacji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej charakterystyki produktu leczniczego pod kątem zarejestrowanych wskazań, zalecanego dawkowania oraz działań niepożądanych;
- opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń dotyczących kryteriów kwalifikacji do leczenia produktem Jakavi;
- przeprowadzono ocenę klinicznej zasadności wprowadzenia proponowanych zmian w zapisie programu lekowego na podstawie badań COMFORT-I i COMFORT-II dla preparatów Jakavi;
- przeprowadzono oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na populację objętą programem lekowym, w tym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, na podstawie dostępnych danych.

### 3. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

##### ICD10: D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna

Mielofibroza (z metaplastją szpikową)

Choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona

Mieloskleroza (megakariocytowa) z metaplastją szpikową

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Samoistne zwłóknienie szpiku czyli pierwotna mielofibroza (*Primary Myelofibrosis*, ang. 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. Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku, które może towarzyszyć innym schorzeniom, np. innym nowotworowym układu krwiotwórczego, przerzutom guzów litych do szpiku, kolagenozom, zakażeniom, nadczynności przytarczyc, niedoborowi witaminy D lub w następstwie stosowania agonistów trombopoetyny [Wróbel 2012].

#### 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 [Moulard 2014].

Choroba występuje w każdym wieku, częściej u osób po 50 r.ż., szczyt zachorowań przypada w 6. i 7. dekadzie [Szczeklik 2015]. Średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania mielofibrozy wynosi 67 lat [Komrokji 2012]. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia [PTOK 2013].

#### Etiologia i patogeneza

Rozrostowi klonu nowotworowych macierzystych komórek hematopoetycznych towarzyszy wzmożona synteza cytokin prozapalnych (odpowiadających za objawy ogólne i wyniszczenie), które (głównie interleukina 8) zwiększają liczbę nieprawidłowych megakariocytów. Wytwarzane przez te komórki oraz przez monocyty czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- $\beta$ , ang. *Transforming Growth Factor*  $\beta$ ), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, ang. *Platelet-Derived Growth Factor*), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, ang. *Fibroblast Growth Factor*), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) stymulują proliferację nieklonalnych fibroblastów i angiogenezę. Wytwarzają one włókna retikuliny i kolagenowe, które odkładają się w podścielisku szpiku. Dochodzi do wyparcia prawidłowego tkania szpikowego, z jednoczesnym powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Podłoże molekularne PMF jest niejasne. [Szczeklik 2015]

U 40–50% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej *JAK2 V617F* (ekson 14.). Około 5–10% chorych charakteryzuje się mutacją genu *MPL W515L/K* w receptorze dla trombopoetyny (TPO). Obydwie mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK-STAT. U części pacjentów z PMF stwierdza się mutacje genów odpowiedzialnych za zaburzenia epigenetycznych mechanizmów transkrypcji, takich jak TET2, ASXL1, EZH2. [PTOK 2013]

#### Obraz kliniczny

U większości pacjentów z pierwotną mielofibrozą objawy obejmują: anemię, znaczną splenomegalię, wczesną sytość oraz objawy hiperkataboliczne włączając w to poważne zmęczenie, gorączkę 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 wodobrzuszu [Wróbel 2012].

#### Klasyfikacja i diagnostyka

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

#### I. Kryteria większe („major criteria”):

1. 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 *JAK2 V617F* lub innych markerów klonalności lub wykluczenie odczynowego włóknienia szpiku.

#### II. Kryteria mniejsze („minor criteria”):

1. Leukoerytoblastyczny 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 kariotypu lub obniżenie płytek krwi <100 G/l należą do czynników wskazujących na ryzyko transformacji w ostrą białaczkę [Wróbel 2012].

**Tabela 2. Kryteria diagnostyczne rozpoznania mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PPV-MF) i nadpłytkowości samoistnej (PET-MF) wg Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) [Barosi 2008, ESMO 2015]**

Kryteria	PPV-MF	PET-MF
Wymagane	1. Udokumentowana wcześniejsza diagnoza PV lub ET wg kryteriów WHO 2008, 2. Zwłóknienie szpiku kostnego stopnia 2-3 wg skali 3-stopniowej* lub stopnia 3-4 wg skali 4-stopniowej.**	
Dodatkowe (wymagane spełnienie ≥2)	1. Niedokrwistość lub brak wymogu upuszczania krwi albo leczenia cytoredukcyjnego, 2. Leukoerytoblastoza, 3. Zwiększenie śledziony o ≥5 cm lub nowo wyczuwalne powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, 4. Występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata masy ciała &gt;10%,</li> <li>• poty nocne,</li> <li>• gorączka o nieznanym przyczynie.</li> </ul>	1. Niedokrwistość oraz spadek stężenia hemoglobiny ≥2 mg/ml względem stężenia wyjściowego, 2. Leukoerytoblastoza, 3. Zwiększenie rozmiaru śledziony o ≥5 cm lub nowo wyczuwalne powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, 4. Podwyższenie aktywności LDH powyżej poziomu referencyjnego, 5. Występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata masy ciała &gt;1% w ciągu 6 miesięcy,</li> <li>• poty nocne,</li> <li>• gorączka o nieznanym przyczynie.</li> </ul>

\* Kryteria europejskie Thiele 2005 \*\* Kryteria standardowe Manoharan 1979

### Różnicowanie

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. Przyczyny wtórnego włóknienia szpiku wymieniono w tabeli poniżej. W przebiegu czerwienicy prawdziwej (PV, polycythemia vera) i nadpłytkowości samoistnej (ET, essential thrombocythemia) u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w mielofibrozę (MF, myelofibrosis). Rokowanie i postępowanie w tych postaciach MF nie różni się od PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej. Istotne, przede wszystkim ze względów rokowniczych, jest odróżnienie ET od wczesnej, prefibrotycznej fazy PMF, ponieważ u pacjentów z PMF częściej obserwuje się transformację do AML. Na rozpoznanie PMF mogą wskazywać: współistnienie niedokrwistości, splenomegalia, wzrost aktywności LDH, zwiększony odsetek blastów i leukoerytoblastyczny obraz krwi obwodowej. Ostateczne rozpoznanie opiera się na badaniu histopatologicznym. [PTOK 2013]

**Tabela 3. Przyczyny wtórnej mielofibrozy [PTOK 2013]**

Choroby nowotworowe	Nienowotworowe przyczyny włóknienia
— czerwienica prawdziwa — nadpłytkowość samoistna	— infekcje (gruźlica, kiła) — choroba Pageta

Choroby nowotworowe	Nienowotworowe przyczyny włóknienia
— przewlekła białaczka szpikowa	— kolagenozy
— ostra białaczka megakariocytowa	— nadczynność przytarczyc
— przewlekła białaczka mielomonocytoza	— niedobór witaminy D
— zespoły mielodysplastyczne	— stosowanie agonistów trombopoetyny
— chłoniaki	
— białaczka włochatokomórkowa	
— przerzuty guzów litych do szpiku	

### Wskaźniki prognostyczne

Zaproponowany w 2009 r. wskaźnik prognostyczny **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. W zależności od ilości czynników choroby są kwalifikowani do następujących grup: niskiego ryzyka (0 czynników) z medianą przeżycia 11,3 roku, pośredniego 1 (1 czynnik) – 7,9 roku, pośredniego 2 (2 czynniki) – 4 lata oraz wysokiego ryzyka (≥3 czynniki) – 2,3 roku. Modyfikacją tego wskaźnika jest **Dynamic IPSS (DIPSS)**, który używa tych samych parametrów, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale w trakcie przebiegu choroby. Zwrócono w nim także uwagę na większe niekorzystne znaczenie prognostyczne niedokrwistości. Najnowszą modyfikacją jest **DIPSS plus**, który oprócz ww. obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje, liczbę płytek krwi <100 G/l oraz niekorzystny kariotyp.

Według tego modelu mediana przeżycia chorych niskiego ryzyka (bez niekorzystnych czynników prognostycznych) wynosi ok. 15,4 roku, w grupie pośredniego ryzyka 1 (1 czynnik niekorzystny) ok. 6,5 roku, w grupie pośredniego ryzyka 2 (2 lub 3 czynniki ryzyka) ok. 2,9 roku, natomiast w grupie wysokiego ryzyka (4 lub więcej czynników niekorzystnych) jedynie 1,3 roku. [Wróbel 2012]

**Tabela 4. Systemy prognostyczne u chorych na pierwotne włóknienie szpiku [Helbig 2012]**

IPSS — mediana przeżycia	Parametr	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
<b>Niskie ryzyko (0 pkt.)</b>	Stężenie Hb < 10 g/dl	x	x	x
— mediana OS = 135 mies.	Liczba WBC > 25 G/l	x	x	x
	Odsetek blastów we krwi ≥ 1%	x	x	x
<b>Pośrednie niskie (1 pkt)</b>	Objawy ogólne	x	x	x
— mediana OS = 95 mies.	Wiek > 65 lat	x	x	x
	Niekorzystny kariotyp			x
	Liczba PLT < 100 G/l			x
<b>Pośrednie wysokie (2 pkt.)</b>	Zależność od transfuzji KKCz			x
— mediana OS = 48 mies.				
<b>Wysokie (≥ 3 pkt.)</b>				
— mediana OS = 27 mies.				

IPSS (International Prognostic Scoring System) — Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy; DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) — Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy (model dynamiczny); OS (overall survival) — całkowite przeżycie, Hb — hemoglobina; WBC (white blood cells) — krwinki białe; PLT (platelets) — płytki krwi; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych

### 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, ang. *Human Recombinant Erythropoietin*) 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 [Harrison 2012]. 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. [Wróbel 2012]

#### *Chorzy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka*

We wszystkich przypadkach przy braku przeciwwskazań pacjenci ci powinni być kierowani do **alotransplantacji 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-przeciwno-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 niekwalifikujący 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 uniezależnienia się od przetoczeń, a u większości do ustąpienia innych dolegliwości. Przeciętnie poprawa po splenektomii trwa ok. 12 miesięcy. Śmiertelność okołoperacyjna 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. [Wróbel 2012]

#### **Przebieg naturalny i rokowanie**

Choroba przebiega początkowo bez objawów, następnie pojawiają się objawy kliniczne związane z metaplastją szpikową w śledzionie i wątrobie oraz narastającą niedokrwistością i małopłytkowością. W końcowym etapie dominują objawy niedokrwistości i niewydolności wątroby oraz jej następstwa. Mediana czasu przeżycia wynosi ~5 lat (od ~15 lat w grupie małego ryzyka do 1,3 roku w grupie dużego ryzyka). [Szczeklik 2015]

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 [Wróbel 2012].

Najwięcej chorych umiera z powodu postępującej niewydolności szpiku (np. zakażenia, krwotoki), transformacji białaczkowej i konsekwencji nadciśnienia wrotnego. [Szczeklik 2015]

## 4. Interwencja oceniania

### 4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji

Tabela 5. Charakterystyka ocenianej interwencji

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Jakavi, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758 Jakavi, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789 Jakavi, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833
<b>Kod ATC</b>	L01XE18 – Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej
<b>Substancja czynna</b>	ruksolitynib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<u>Włóknienie szpiku (ang. Myelofibrosis - MF)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanej 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.
<b>Dawkowanie</b>	<u>Dawka początkowa</u> Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu włóknienia szpiku wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm <sup>3</sup> a 200 000/mm <sup>3</sup> oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm <sup>3</sup> . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę. Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm <sup>3</sup> a <100 000/mm <sup>3</sup> . Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności. <u>Modyfikacje dawki</u> Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm <sup>3</sup> lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm <sup>3</sup> . U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi 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. Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej 100 000/mm <sup>3</sup> , mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl. Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększyć dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych. Maksymalna dawka produktu leczniczego Jakavi wynosi 25 mg dwa razy na dobę.
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC <sub>50</sub> 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. Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa należą 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 stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u >95% pacjentów z PV. 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 <sub>50</sub> wahających się od 80 do 320 nM.

PV - czerwienica prawdziwa (ang. Polycythaemia vera)

Źródło: ChPL Jakavi (ostatnia aktualizacja ChPL: 08.06.2018 r.)

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze Jakavi w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej były już przedmiotem oceny w AOTMiT. Ocena ta została przeprowadzona przez Agencję w 2014 i 2016 roku w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla ww. produktów leczniczych [AWA nr AOTM-RK-4351-2/2014 oraz OT.4351.22.2016].

Od stycznia 2017 r. produkty lecznicze Jakavi zostały objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)” – stanowiącego załącznik B.81. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>2016</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> nr 77-79/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie</b> refundacją produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) 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, jako leku dostępnego bezpłatnie, pod warunkiem przyjęcia instrumentu podziału kosztów ryzyka, który zapewni osiągnięcie przyjętego progu efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Mielofibroza jest chorobą o bardzo złym rokowaniu, na którą nie ma obecnie znanego, skutecznego leczenia. Dowody kliniczne umiarkowanej jakości (badania COMFORT-1 i COMFORT-2) wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia niektórych objawów towarzyszących mielofibrozie. Lek jest rekomendowany przez ekspertów, jest refundowany w prawie wszystkich krajach europejskich. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną nie wykazano wpływu pozytywnego na przeżycie całkowite, co może wynikać z oczekiwanego czasu przeżycia około 10 lat. Brak jest opublikowanych w formie pełnotekstowej danych dotyczących parametrów o kluczowym znaczeniu, takich jak wpływ na włóknienie szpiku oraz obraz krwi. Również wyniki dotyczące jakości życia są słabej jakości. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Zdaniem jednego z polskich ekspertów grupa chorych, którzy spełniają kryteria włączenia do programu, nie ma innych opcji leczniczych.</p> <p>Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 D47.4, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 D47.4, wiąże się z trudnościami dla NFZ, jednakże zarządzanie przedmiotową klasyfikacją pozostaje poza właściwością Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i należy do Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia.</p> <p>Niezbyt mocne dowody naukowe dotyczące stopnia skuteczności ruksolitynib pozostają w rażącej dysproporcji z jego ceną. Problem nieakceptowalnego współczynnika kosztów-efektywności wymieniany jest przez autorów zagranicznych rekomendacji refundacyjnych. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jakavi jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA, w tym w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita. W 9 krajach (Włochy, Słowacja, Słowenia, Rumunia, Litwa, Irlandia, Holandia, Francja i Bułgaria) stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Instrumenty zaproponowane przez wnioskodawcę nie są wystarczające.</p>

<p><b>Rekomendacja nr 48/2016 z dnia 5 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</b> produktów leczniczych Jakavi 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.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>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.</p> <p>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 <math>\geq 35\%</math> (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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że maksymalne obciążenie wyniesie 44,8 mln PLN bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka. 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 wariancie bez RSS wyniosą od 34,0 mln PLN w pierwszym roku refundacji, poprzez 54,6 mln PLN do 49,1 mln PLN w czwartym roku.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<b>2014</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134-136/2014 z dnia 12 maja 2014 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją</b> produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”, pod warunkiem takiego dostosowania kosztów leczenia, aby osiągnąć próg efektywności kosztowej. Lek powinien być dostępny w ramach programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Jakavi (ruksolitynib) jest lekiem należącym do grupy inhibitorów kinaz JAK1 i JAK2, które znajdują zastosowanie w leczeniu zespołów mieloproliferacyjnych, w przebiegu których dochodzi do zaburzeń transmisji sygnałów przez JAK1 i JAK2. Według dokumentacji rejestracyjnej, lek jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziona, 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.</p>

	<p>Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości (badania COMFORT-1 i COMFORT-2) wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia innych objawów towarzyszących mielofibrozie. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną wykazano pozytywny wpływ na przeżycie całkowite, chociaż istnieją różnice między badaniami COMFORT-1 i COMFORT-2. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Wytyczne kliniczne także wskazują na ruksolitynib jako cenną opcję terapeutyczną we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że leczenie przy pomocy ruksolitynibu wiąże się z wysokimi obciążeniami dla budżetu płatnika. W związku z tym faktem decyzja o finansowaniu ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu powinna być uzależniona od dostosowania kosztów leczenia do prognozy efektywności kosztowej.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 120/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</b> produktów leczniczych Jakavi (ruksolitynib), w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność finansowania leku we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości (badania COMFORT-1 i COMFORT-2) wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia innych objawów towarzyszących mielofibrozie. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną wykazano pozytywny wpływ na przeżycie całkowite. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Wszystkie odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ruksolitynibu w terapii objawów towarzyszących mielofibrozie.</p>

## 5. Opinie ekspertów

### Opinie i oszacowania ekspertów

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymało się opinię od 2 ekspertów. Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 7. Uzasadnienie zasadności wprowadzenia proponowanych zmian

Proponowana zmiana	Uzasadnienie zasadności wprowadzenia proponowanych zmian	
	<b>dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>	<b>dr n.med. Wojciech Homenda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>
<b>Kryteria wyłączenia:</b> b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia	„Również chorzy reagujący na leczenie, u których zmniejsza się wielkość śledziona o mniej niż 50% (zmniejszenie śledziona w przedziale 25-50%) odnoszą istotną korzyść z terapii pod postacią wydłużenia czasu całkowitego przeżycia. Wskazuje na to analiza wyników badań COMFORT-I i COMFORT-II. Odstawienie leku u chorych z mniejszą niż 50% redukcją wielkości śledziona powoduje szybką progresję choroby.”	„U większości chorych redukcja wielkości śledziona >50% w ciągu 6 mies. jest niemożliwa. Wyniki badań COMFORT pokazują wymierne korzyści u chorych których śledziona zmniejszyła się pomiędzy 25-50%. Dotyczy to wydłużenia przeżycia a także zmniejszania objawów ogólnych.”
<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ dodatkowe 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia.	„Nagłe odstawienie leku wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, co może powodować bezpośrednie zagrożenie życia. Konieczność stopniowego odstawiania leku jest zgodna z danymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.”	„Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leku konieczne jest powolne odstawianie ruxolitynibu. Nagłe przerwanie leczenia prowadzi bowiem do zespołu uwalniania cytokin.”
<b>Dawkowanie</b> Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (art. 24 ust. 1 pkt. 1).	„Proponowana zmiana jest w pełni zasadna”.	-

Tabela 8. Oszacowanie zmian populacji pacjentów (w skali roku) stosujących produkty lecznicze Jakavi w wyniku wprowadzenia do programu lekowego B.81. proponowanych zmian

Proponowana zmiana	Liczba dodatkowych pacjentów	
	<b>dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>	<b>dr n.med. Wojciech Homenda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>
<b>Kryteria wyłączenia:</b> b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia	„ok. 100 pacjentów w ciągu roku.”	„Utrzymanie terapii po 6 miesiącach u ok. 90% chorych. W przypadku dotychczasowego zapisu ok. 40% chorych nie kwalifikowało się do dalszego leczenia po 6 mies. terapii.”
<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ dodatkowe 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia.	„ok. 100 pacjentów rocznie wymagałoby wydłużenia terapii o 1 miesiąc.”	„Wydłużenie terapii o miesiąc po dyskwalifikacji chorego.”
<b>Dawkowanie</b> Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (art. 24 ust. 1 pkt. 1).	„Liczba pacjentów się nie zmieni.”	-

**Dane NFZ**

Informacje uzyskane z NFZ dnia 18.03.2019 r. pismem znak DGL.4450.63.2019 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Dane NFZ dotyczących aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.81.**

	Rok 2017	Rok 2018
<i>Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg kodu ICD-10: D47.1 leczonych w ramach programu lekowego</i>	390	571
<i>Średni czas terapii ruksolitynibem</i>	<i>236 dni (dotyczy to wszystkich terapii, nie tylko zakończonych, obejmuje także nowo włączonych pacjentów)</i>	

Źródło: NFZ, pismo nr DGL.4450.63.2019 z dnia 15.03.2019 r.

## 6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji klinicznych dotyczących:

- 1) kryterium wyłączenia z programu - braku zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziony (o co najmniej 25% lub o co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia)
- 2) określenia czasu leczenia w programie - leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu lub 28 dni po podjęciu przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie na następujących stronach:

- Pubmed - [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov);
- National Guideline Clearinghouse - [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov);
- AHRQ - [www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm);
- strony towarzystw naukowych odpowiednich dla danej specjalności:

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.03.2019 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych dotyczące ocenianych zmian przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje dotyczące ocenianych zmian

Organizacja, rok	Rekomendacje dotyczące ocenianych zmian
<b>ESMO 2015</b> European Society for Medical Oncology (Europa)	W dwóch badaniach RCT III fazy porównywano ruksolitynib z placebo (COMFORT-I) lub najlepszą dostępną terapią (COMFORT-II); w obu badaniach osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. zmniejszenie objętości śledziony o <b>≥35%</b> za pomocą technik obrazowania odpowiednio w 24 lub 48 tygodniu leczenia. Zgodnie z kryteriami IWG-MRT oraz ELN z 2013 r. stwierdzenie odpowiedzi na leczenie ( <i>spleen response</i> ) wymaga potwierdzenia MRI lub CT <b>≥35%</b> zmniejszenia objętości śledziony.
	W publikacji Tefferi 2011 <sup>1</sup> zaraportowano, że nagle odstawienie ruksolitynibu może wywołać zespół podobny do wstrząsu ( <i>shock-like syndrome</i> ), z powodu ponownego <b>pojawienia się stłumionych cytokin zapalnych</b> . Chociaż ten efekt uboczny jest rzadki, należy unikać nagłych przerw w podawaniu leku, a odstawienia leku należy przeprowadzać stopniowo.
<b>BCSH 2015</b> British Committee for Standards in Haematology (Wielka Brytania)	Decyzja o przerwaniu terapii ruksolitynibem powinna być podjęta po rozważeniu czynników takich jak korzyść z leczenia (wpływ na wielkość śledziony oraz na symptomy) oraz obecność toksyczności lub jej brak. Stopień celu leczenia – tj. zmniejszenie śledziony lub objawów – nie został jeszcze jednoznacznie wyznaczony i aktualnie określany indywidualnie dla każdego pacjenta. Jednak w badaniach klinicznych docelowa odpowiedź śledziony ( <i>spleen response</i> ) była określana jako <b>50% redukcja wyczuwalnej długości śledziony</b> (choć może to różnić się w praktyce klinicznej).
	Objawy choroby i powiększenie śledziony będą nawracać po odstawieniu leku, czasami szybko. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu 7–10 dni i unikanie nagłych przerw. W takich okolicznościach stosowano także steroidy ogólnoustrojowe (sugeruje się 20–30 mg prednizolonu) (Harrison 2013 <sup>2</sup> ).
<b>NCCN 2019</b> National Comprehensive Cancer Network (USA)	Należy przerwać leczenie jeśli obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie lub poprawy objawów po <b>6 miesiącach leczenia</b> . Brak odpowiedzi definiowany jest jako brak osiągnięcia <b>50% zmniejszenia namacalnej splenomegalii lub poprawy objawów lub 35% zmniejszenia objętości śledziony, mierzonej za pomocą CT lub MRI</b> . Niewystarczające zmniejszenie powiększenia śledziony określa lekarz prowadzący. Mniej niż 50% zmniejszenie namacalnej splenomegalii może mieć znaczenie kliniczne i uzasadnia dalsze stosowanie ruksolitynibu.
	Objawy mogą powrócić do poziomów sprzed leczenia przez okres około jednego tygodnia po odstawieniu ( <i>discontinuation</i> ) lub przerwaniu ( <i>interruption</i> ) podawania ruksolitynibu. Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki ruksolitynibu w przypadku odstawiania lub przerwania podawania ruksolitynibu z przyczyn innych niż małopłytkowość lub neutropenia.

**IWG-MRT** – International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; **ELN** – European LeukemiaNet; **MRI** – rezonans magnetyczny, **CT** – tomografia komputerowa

W aktualnie obowiązującym programie lekowym kryterium wyłączenia sformułowane jest jako „brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziony, o co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia – po 6 miesiącach leczenia”.

<sup>1</sup> Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011 Dec;86(12):1188-91.

<sup>2</sup> Harrison C, Mesa R, Ross D, Mead A, Keohane C, Gotlib J, Verstovsek S. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Expert Rev Hematol.* 2013 Oct;6(5):511-23.



W odnalezionych wytycznych ww. wymóg definiowano jako zmniejszenia objętości śledziona:

- **o  $\geq 35\%$  (potwierdzone przez badania obrazowe MRI lub CT)** [ESMO 2015, NCCN 2019]
- **o  $\geq 50\%$  (potwierdzone przez wyczuwalne palpacyjnie)** powiększenia śledziona [BCSH 2015, NCCN 2019].

W aktualnie obowiązującym programie lekowym czas leczenia określono jako „leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu”. Wszystkie z odnalezionych wytycznych rekomendują stopniowe odstawienie leku. Wytyczne ESMO 2015 zwracają uwagę, że w rzadkich przypadkach nagłe odstawienie ruksolitynu może wywołać zespół podobny do wstrząsu (*shock-like syndrome*). Wytyczne BCSH 2015 i NCCN 2019 podkreślają, iż w przypadku odstawienia lub nagłego przerwania podawania ruksolitynu objawy choroby i powiększenie śledziona będą nawracać do poziomów sprzed leczenia.

## 7. Ocena kliniczna

Przedmiotem zlecenia MZ była ocena zmian w zapisach programu lekowego B.81. „*Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4*”, dotyczących:

- 1) kryterium wyłączenia z programu – zmiana kryterium wykluczającego pacjenta w programie ze względu na brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona z co najmniej 50% na co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia;
- 2) określenia czasu leczenia w programie – wydłużenie czasu do wyłączenia pacjenta z programu o 28 dni po podjęciu przez lekarza decyzji o zakończeniu terapii, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań po odstawieniu ruksolitynu;
- 3) zmiany zasad dawkowania leku, które odbywałyby się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (zmiana formalno-prawna nie podlegająca ocenie klinicznej)

Ocena ruksolitynu w ramach pierwotnego programu lekowego „*Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4*” (przed proponowanymi zaproponowanymi zmianami) została przeprowadzona przez Agencję w 2016 roku w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833 (AWA nr OT.4351.22.2016).

Procedura rejestracyjna produktów Jakavi u pacjentów z mielofibrozą (pierwotną mielofibrozą, mielofibrozą poprzedzoną czerwienicą prawdziwą lub mielofibrozą poprzedzoną nadpłytkowością samoistną), została przeprowadzona w oparciu o dwa randomizowane badania III fazy (**COMFORT-I i COMFORT-II**).

### Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących oceny zasadności zmian zapisów w programie lekowym wymienionych w zleceniu MZ.

Wyszukiwanie przeprowadzono 8-11 marca 2019 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisaną w Załączniku nr 11.1. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.	Inna niż w kryterium włączenia badań
Interwencja	Ruksolitynib	Inna niż w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano	Nie zdefiniowano
Typ badań	Przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez; RCT. W przypadku braku odnalezienia RCT zdecydowano o włączeniu badań eksperymentalnych jednoramiennych i prospektywnych lub retrospektywnych badań	Przeglądy systematyczne uwzględniające opisy przypadków, przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, serie przypadków, opisy

	kohortowych. W przypadku nieodnalezienia ww. typów badań w postaci pełnych tekstów, dopuszczono możliwość włączenia abstraktów oraz listów do redakcji.	przypadków, rekomendacje.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

W trakcie selekcji badań do przeglądu systematycznego, dokonano pełnotekstowego przeglądu publikacji pod kątem odnalezienia dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednią ocenę zasadności zmian w zapisach programu lekowego wymienionych w zleceniu MZ. W tym celu, w pełnych tekstach odnalezionych publikacji przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących:

- efektów zdrowotnych wynikających ze zmniejszenia śledziony w przedziale od 25 do 50% na skutek leczenia ruksolitynibem.
- konsekwencji zdrowotnych wynikających nagłego przerwania leczenia ruksolitynibem i procedur odstawiania leku u pacjentów w badaniach klinicznych.

Jako źródło informacji wykorzystano również ChPL Jakavi.

### Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, odnaleziono 2 badania randomizowane oceniające ruksolitynib u pacjentów z mielofibrozą: **COMFORT-I (publikacja Verstovsek 2012)** i **COMFORT-II (publikacja Harrison 2012)**.

Do przeglądu systematycznego włączono również 2 publikacje: **Vannucchi 2015** i **Miller 2017**, które stanowią dodatkowe publikacje do głównych badań rejestracyjnych produktów Jakavi u pacjentów z mielofibrozą (COMFORT-I i COMFORT-II):

- **Vannucchi 2015** - zbiorcza analiza całkowitego przeżycia na podstawie danych z 2 randomizowanych badaniach III fazy COMFORT-I i COMFORT-II u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku (mielofibrozą) leczonych ruksolitynibem;
- **Miller 2017** - analiza post hoc badania COMFORT-I, w której oceniano przeżycie całkowite w 3 podgrupach pacjentów leczonych ruksolitynibem ze zmniejszeniem śledziony o 50%, od 25% do <50% lub <25% w porównaniu do wartości wyjściowych. W badaniu oceniano wpływ wcześniejszych zmian wielkości śledziony na długoterminowe wyniki pacjentów.

### Charakterystyka badań COMFORT-I i COMFORT-II na podstawie ChPL Jakavi

U pacjentów z MF (pierwotnym MF, MF poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I i COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żeberowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi.

Badanie COMFORT-I (publikacja Verstovsek 2012) było randomizowanym, podwójnie ślepyim badaniem kontrolowanym placebo z udziałem 309 pacjentów opornych na dostępne leczenie lub niekwalifikujących się do niego. Pierwszorzędownym punktem końcowym w odniesieniu do skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego, stwierdzane w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (CT).

Badanie COMFORT-II (publikacja Harrison 2012) było otwartym, randomizowanym badaniem z udziałem 219 pacjentów. Uczestnicy badania zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ruksolitynib lub do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię. W grupie najlepszej dostępnej terapii 47% pacjentów otrzymywało hydroksymocznik, a 16% pacjentów było leczonych glukokortykoidami. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 35\%$  zmniejszenie objętości śledziony w 48. tygodniu względem stanu wyjściowego, na podstawie badania MRI lub CT.

Tabela 12. Charakterystyka badań COMFORT-I i COMFORT-II

Badanie	Metodyka	Populacja
COMFORT-I <u>Źródło finansowania:</u>	<b>Rodzaj badania:</b> Wieloośrodkowe (89 ośrodków), międzynarodowe (USA, Kanada, Australia), randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane badanie kliniczne	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 18$ lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej,

<p>Incyte Corporation</p>	<p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak;  <b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>  13,5% (N=21) w grupie ruksolitynibu  47,4% (N=73)† w grupie placebo  <b>Skala Jadad:</b> 5/5;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa;  <b>Czas obserwacji:</b> mediana 32 tyg.;  <b>Typ analizy:</b> ITT;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p> <table border="1" data-bbox="338 474 751 734"> <tr> <td data-bbox="338 474 751 515"><u>Interwencje</u></td> <td data-bbox="751 474 892 515"><u>Liczebność:</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 515 751 660"><b>Ruksolitynib</b> (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale 100-200x10<sup>9</sup>/l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek &gt;200x10<sup>9</sup>/l)</td> <td data-bbox="751 515 892 660">n = 155</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 660 751 734"><b>Placebo</b></td> <td data-bbox="751 660 892 734">n = 154</td> </tr> </table>	<u>Interwencje</u>	<u>Liczebność:</u>	<b>Ruksolitynib</b> (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale 100-200x10 <sup>9</sup> /l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek >200x10 <sup>9</sup> /l)	n = 155	<b>Placebo</b>	n = 154	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy,</li> <li>- grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS,</li> <li>- stan ogólny określany na ≤ 3 wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>,</li> <li>- &lt; 10% komórek blastycznych we krwi obwodowej, absolutna liczba komórek CD34+ ≥ 20x10<sup>6</sup>,</li> <li>- powiększenie śledziony o ≥ 5 cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym,</li> <li>- oporność lub nietolerancja dostępnej terapii,</li> <li>- choroba wymagająca terapii lekowej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absolutna liczba neutrofilii (ANC) ≤ 1x10<sup>9</sup>/l, liczba płytek krwi &lt; 100 x10<sup>9</sup>/l, bilirubina związana ≥ 2x powyżej górnej granicy normy, aminotransferaza alaninowa ≥ 2,5x powyżej górnej granicy normy, kreatynina &gt; 2,0 mg/dl,</li> <li>- choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry,</li> <li>- radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.</li> </ul>
<u>Interwencje</u>	<u>Liczebność:</u>							
<b>Ruksolitynib</b> (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale 100-200x10 <sup>9</sup> /l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek >200x10 <sup>9</sup> /l)	n = 155							
<b>Placebo</b>	n = 154							
<p>COMFORT-II  <u>Źródło finansowania:</u>  Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Wieloośrodkowe (62 ośrodki), międzynarodowe (Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, UK), randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, open-label</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak;  <b>Zaślepienie:</b> brak;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>  37,7% (N=55)‡ w grupie ruksolitynibu  57,3% (N=42)‡‡ w grupie BAT  <b>Skala Jadad:</b> 3/5;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa;  <b>Czas obserwacji:</b> mediana 61,1 tyg.;  <b>Typ analizy:</b> ITT;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority*</i></p> <table border="1" data-bbox="338 1220 751 1431"> <tr> <td data-bbox="338 1220 751 1261"><u>Interwencje</u></td> <td data-bbox="751 1220 892 1261"><u>Liczebność</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1261 751 1406"><b>Ruksolitynib</b> (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale 100-200x10<sup>9</sup>/l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek &gt;200x10<sup>9</sup>/l)</td> <td data-bbox="751 1261 892 1406">n = 146</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1406 751 1431"><b>Najlepsza dostępna terapia (BAT)</b></td> <td data-bbox="751 1406 892 1431">n = 73</td> </tr> </table>	<u>Interwencje</u>	<u>Liczebność</u>	<b>Ruksolitynib</b> (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale 100-200x10 <sup>9</sup> /l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek >200x10 <sup>9</sup> /l)	n = 146	<b>Najlepsza dostępna terapia (BAT)</b>	n = 73	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥ 18 lat,</li> <li>- mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej,</li> <li>- przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy,</li> <li>- powiększenie śledziony o ≥ 5 cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym,</li> <li>- grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS,</li> <li>- stan ogólny określany na ≤ 3 wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>,</li> <li>- pacjenci z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego,</li> <li>- pacjenci niekwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- występująca wcześniej liczba płytek krwi &lt; 50x10<sup>9</sup>/l lub absolutna liczba neutrofilii &lt; 0,5x10<sup>9</sup>/l, za wyjątkiem okresu leczenia cytostatykami,</li> <li>- choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry,</li> <li>- ciąża,</li> <li>- zaburzona praca nerek lub wątroby,</li> <li>- radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.</li> </ul>
<u>Interwencje</u>	<u>Liczebność</u>							
<b>Ruksolitynib</b> (15 mg BID jako dawka początkowa dla pacjentów z liczbą płytek w przedziale 100-200x10 <sup>9</sup> /l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek >200x10 <sup>9</sup> /l)	n = 146							
<b>Najlepsza dostępna terapia (BAT)</b>	n = 73							

## Odnalezione dowody naukowe uzasadniające zmiany w programie lekowym

**Ocena zmiany nr 1 - zmiana kryterium wykluczającego pacjenta w programie ze względu na brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziony z co najmniej 50% na co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia.**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, odnaleziono 2 publikacje umożliwiające ocenę zasadności zmian zapisów w programie lekowym wymienionych, dotyczących kryteriów wyłączenia z programu: Vannucchi 2015 i Miller 2017, które stanowią dodatkowe publikacje do głównych badań rejestracyjnych produktów Jakavi u pacjentów z mielofibrozą (COMFORT-I i COMFORT-II).

Należy podkreślić, że pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II odniesieniu do skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano ≥35% zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego, stwierdzone w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (CT).

**Vannucchi 2015**

W publikacji oceniono zależność pomiędzy zmniejszeniem objętości i długości śledziona w 24. tygodniu, a przeżyciem całkowitym (OS) po leczeniu. Wyniki przedstawiono w podziale na kategorie, w których uzyskano zmniejszenie objętości/długości śledziona w przedziałach:

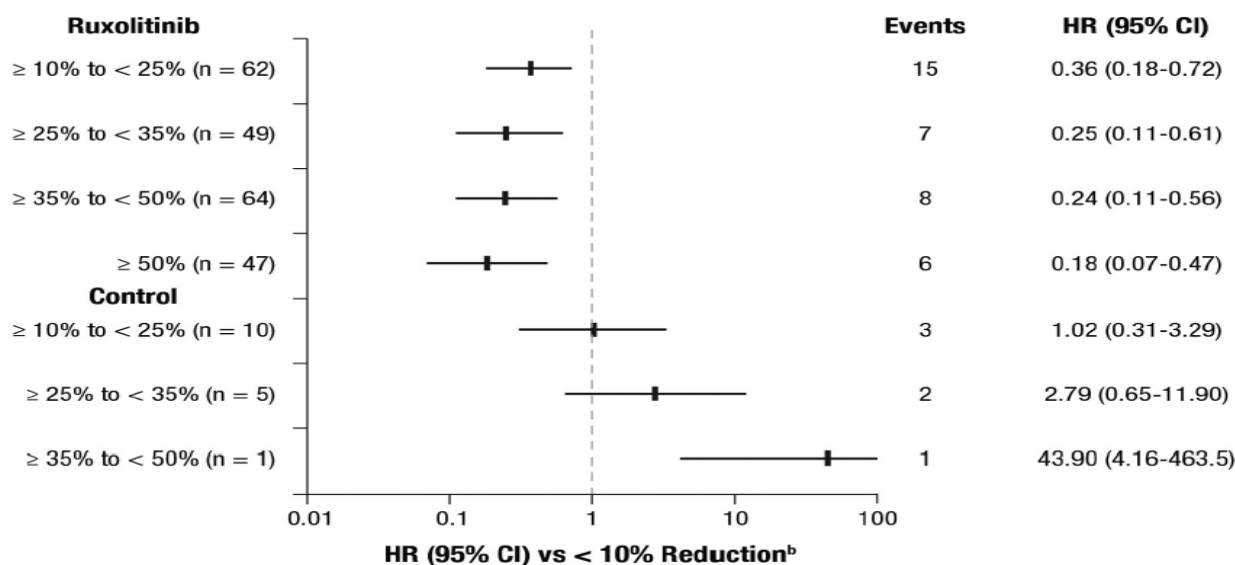
- $\geq 10\%$  do  $< 25\%$ ;
- $\geq 25\%$  do  $< 35\%$ ;
- $\geq 35\%$  do  $< 50\%$ ;
- $\geq 50\%$

w porównaniu do wartości wyjściowej. HR obliczono porównując wyniki OS z wynikami pacjentów, którzy osiągnęli redukcję mniejszą niż 10% w stosunku do wartości wyjściowej lub z wynikami pacjentów bez zmian w długości śledziona/ze wzrostem długości śledziona w stosunku do wartości początkowej w 24. tygodniu lub bez oceny w 24. tygodniu.

Wyniki wykazały, że wszystkie kategorie zmniejszenia objętości śledziona u pacjentów stosujących ruxolitynib były związane z lepszym rokowaniem w porównaniu z redukcją objętości śledziona  $< 10\%$  (rysunek 1).

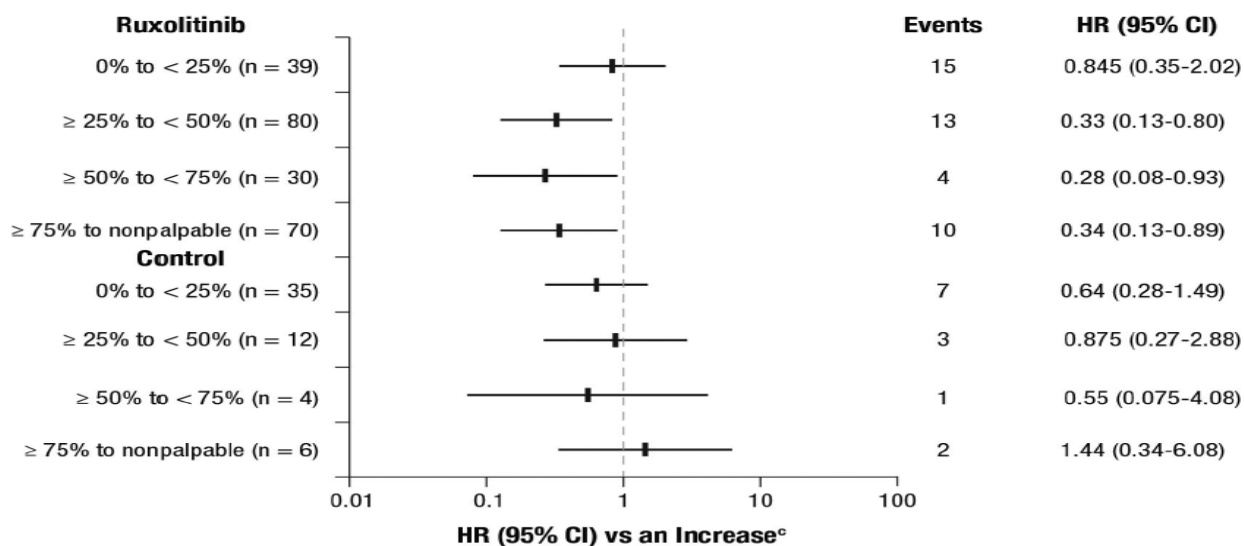
U pacjentów, którzy osiągnęli wyczuwalne zmniejszenie długości śledziona  $\geq 25\%$  po leczeniu ruxolitynibem zaobserwowano przedłużone przeżycie w porównaniu z pacjentami bez zmian w długości śledziona lub ze wzrostem długości śledziona w stosunku do wartości początkowej (rysunek 2).

Nie zaobserwowano związku między zmniejszeniem śledziona, a przeżyciem całkowitym w ramieniu kontrolnym, prawdopodobnie z powodu niewielkiej odpowiedzi na leczenie. Każde 10% zmniejszenie długości śledziona w stosunku do wartości początkowej w 24. tygodniu było związane z 9% zmniejszeniem ryzyka zgonu u pacjentów leczonych ruxolitynibem (HR = 0,91; 95% CI: 0,84-0,99; p = 0,02), jednakże ta tendencja nie była widoczna w grupie kontrolnej.



**Rysunek 1. Zależność pomiędzy zmniejszeniem objętości w 24. tygodniu, a całkowitym przeżyciem (analiza punktowa dla 24 tygodni).**

**b** - Grupa obejmuje pacjentów z redukcją objętości śledziona w 24. tyg.  $< 10\%$  w stosunku do wartości wyjściowej lub bez oceny w 24. tygodniu.

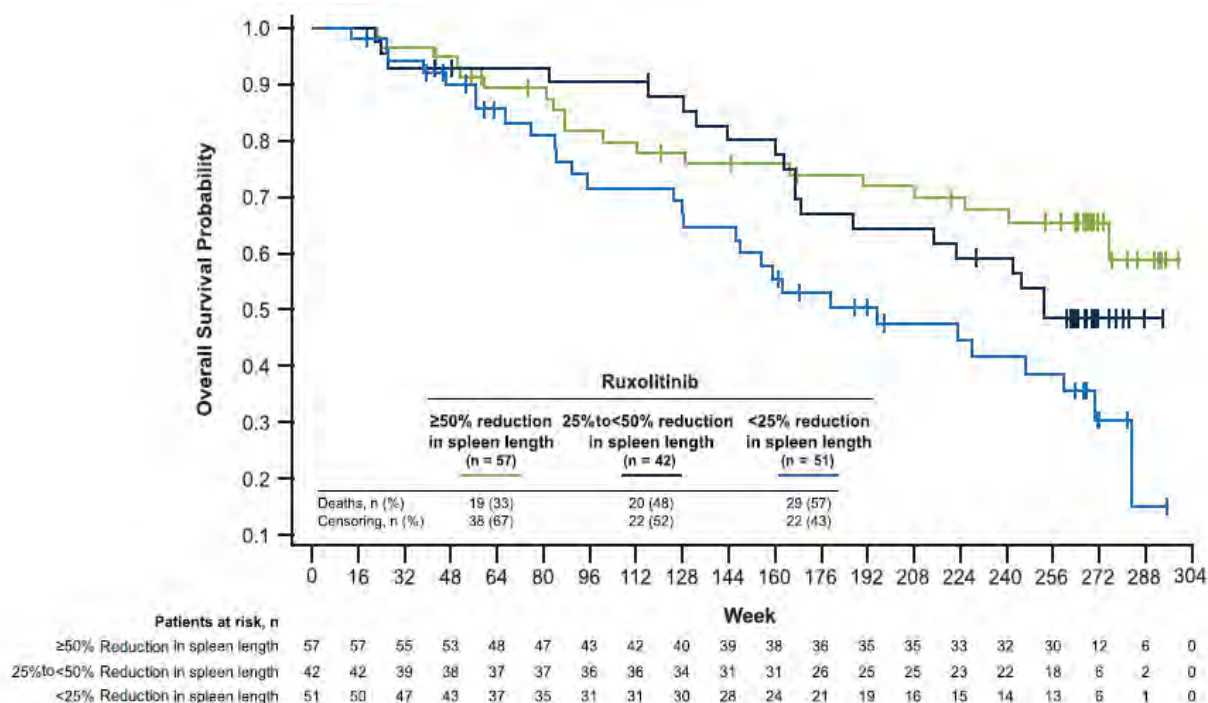


**Rysunek 2. Zależność pomiędzy zmniejszeniem długości śledziony w 24. tygodniu a całkowitym przeżyciem (analiza punktowa dla 24 tygodni).**

c – grupa obejmująca pacjentów bez zmian w długości śledziony lub ze wzrostem długości śledziony w stosunku do wartości początkowej w 24. tygodniu lub bez oceny w 24. tygodniu.

### Miller 2017

Analiza post hoc z 5-letniego okresu obserwacji z badania COMFORT-I wykazała, że zmniejszenie długości śledziony po leczeniu ruxolitynibem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia. Największe prawdopodobieństwo przeżycia obserwowano u pacjentów w grupie pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie długości śledziony ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej (ok. 65% prawdopodobieństwo OS) oraz w grupie pacjentów ze zmniejszeniem długości śledziony w zakresie od 25% do <50% (ok. 50% prawdopodobieństwo OS).



**Rysunek 3. Przeżycie całkowite. Wyniki OS dla pacjentów stosujących ruxolitynib analizowano w 3 podgrupach na podstawie obniżenia długości linii śledziony w 12. tygodniu: ≥ 50%, 25% do <50% i <25% (w tym pogorszenie długości śledziony)**

W publikacji Miller 2017 wykazano również, że pacjenci ze zmniejszeniem wielkości śledziony ≥ 50% oraz pacjenci ze zmniejszeniem wielkości wątroby w przedziale od 25% do <50%, charakteryzowali największą

zmianą procentową ogólnej oceny objawów zwłóknienia szpiku w stosunku do wartości wyjściowej (odpowiednio 44,2% oraz 39,3%).

**Ocena zmiany nr 2 - zmiana zapisów dotyczących określenia czasu leczenia w programie – wydłużenie czasu do wyłączenia pacjenta z programu o 28 dni po podjęciu przez lekarza decyzji o zakończeniu terapii, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań po odstawieniu ruksolitynibu;**

**Verstovsek 2012** (główna publikacja do badania COMFORT-I)

Autorzy publikacji wskazali, że wśród pacjentów objętych badaniem, u których stosowanie ruksolitynibu zostało przerwane, objawy (oceniane za pomocą całkowitej oceny objawów - TSS) powróciły do poziomów wyjściowych w ciągu około 1 tygodnia. Po wznowieniu leczenia TSS ponownie się poprawił, zgodnie z poziomem przed przerwaniem leczenia.

Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u 8 z 49 pacjentów w grupie ruksolitynibu (16,3%) oraz u 7 z 54 pacjentów w grupie placebo (13,0%).

Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  po odstawieniu leczenia wystąpiły u 12 z 21 pacjentów w grupie ruksolitynibu (57,1 %) oraz u 17 z 37 pacjentów w grupie placebo (45,9%).

Analiza występowania zdarzeń niepożądanych po przerwaniu/odstawieniu ruksolitynibu nie wykazała wyraźnego trendu sugerującego konkretny efekt związany wycofaniem stosowania ruksolitynibu.

**Harrison 2012** (główna publikacja do badania COMFORT-II)

Wśród 32 pacjentów, u których odstawiono ruksolitynib, u 19 wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 2 tygodni lub krócej po odstawieniu. Wśród tych 19 pacjentów, 6 pacjentów miało co najmniej jeden objaw odnoszący się do zwłóknienia szpiku, w tym ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (1 pacjent), gorączka (2), jądłowstręt (2), zmęczenie (1), utrata masy ciała (2), nocne poty (1) i świąd (1). Po 12 miesiącach obserwacji odnotowano 10 zgonów: 6 w grupie ruksolitynibu (4%) i 4 w grupie kontrolnej (5%), z czego 7 zgonów (odpowiednio 4 i 3 przypadki, **wystąpiły w ciągu 28 dni po przerwaniu badania.**

**Informacje z ChPL Jakavi dotyczące przerywania/odstawienia leczenia ruksolitynibem**

Przerwanie stosowania leku Jakavi

Po przerwaniu leczenia lekiem Jakavi objawy włóknienia szpiku mogą powrócić. Lekarz może zdecydować o codziennym, stopniowym zmniejszaniu dawki leku Jakavi przed całkowitym odstawieniem leku.

Działania występujące po przerwaniu leczenia

Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Jakavi objawy MF mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Znane są przypadki pacjentów, którzy przegrali leczenie produktem leczniczym Jakavi doświadczając cięższych zdarzeń, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Jakavi przyczyniło się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona.

**Ocena zmiany nr 3 - dotyczącej zmiany zasad dawkowania leku, które odbywałyby się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.**

Agencja podkreśla, że zaproponowana zmiana w zapisach programu lekowego, polegająca na dodatkowym zapisie zobowiązującym świadczeniodawcę do przestrzegania zasad dawkowania leku zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, jest zmianą natury formalno-prawnej i nie podlega ocenie klinicznej.

Charakterystyka Produktu Leczniczego jest to dokument zatwierdzony w ramach procedury dopuszczenia do obrotu każdego leku przez organ rejestrujący w oparciu o dowody naukowe (badania kliniczne). ChPL jest na bieżąco aktualizowana z uwzględnieniem informacji na temat działań niepożądanych, bezpieczeństwa oraz bilansu korzyści i ryzyka stosowania leku.

Wpisanie w program lekowy konkretnej wersji ChPL, zgodnie z którą ma odbywać się dawkowanie leku w programie oznacza, że program nie jest elastyczny i wymagałby wprowadzenia formalnej zmiany w sytuacji jeśli zalecane w ChPL dawkowanie leku ulegnie zmianie, np. w związku z dostępnością nowych dowodów naukowych sugerujących zasadność takiej modyfikacji. Zmiana dawkowania leku może wiązać się oczywiście ze zmianą kosztów jego zużycia, ale podyktowana jest najbardziej aktualnymi danymi

---

o skuteczności i bezpieczeństwie. Obecnie w programach lekowych standardowo stosuje się odwołanie do ChPL jako źródła informacji o dawkowaniu, bez określenia jej konkretnej wersji.

## 8. Finansowanie ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w ramach programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)” finansowane są trzy produkty lecznicze Jakavi.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 13. Produkty lecznicze finansowane w programie lekowym B.81**

Nazwa, postać i dawka leku	Jakavi, tabl., 15 mg	Jakavi, tabl., 20 mg	Jakavi, tabl., 5 mg
Zawartość opakowania	56 szt.	56 szt.	56 szt.
Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	05909991053789	05909991053833	05909991053758
Grupa limitowa	1152.0, Ruksolitynib	1152.0, Ruksolityn b	1152.0, Ruksolitynib
Urzędowa cena zbytu	18 705,32 zł	18 705,32 zł	9 352,66 zł
Cena hurtowa brutto	19 640,59 zł	19 640,59 zł	9 820,29 zł
Wysokość limitu finansowania	14 730,44 zł	19 640,59 zł	4 910,15 zł
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	0 zł	0 zł	0 zł

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r>



## 8.2. Wydatki płatnika publicznego

Przedmiotem zlecenia MZ była ocena populacji pacjentów leczonych w programie oraz zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego: B.81 "Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)", po wprowadzeniu zmian dotyczących:

Lp	Aktualny zapis	Proponowana zmiana
1	<b>Kryteria wyłączenia:</b> b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia	<b>Kryteria wyłączenia:</b> b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia
2	<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ dodatkowo 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia.
3	<b>Dawkowanie</b> Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego.	<b>Dawkowanie</b> Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego <b>obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (art. 24 ust. 1 pkt. 1).</b>

Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę populacji pacjentów leczonych w programie oraz zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu proponowanej modyfikacji.

Na potrzeby realizacji wyżej wymienionych oszacowań wykorzystano:

- Dane z publikacji Miller 2017 dotyczące ilości pacjentów, którzy uzyskali redukcję długości śledziona w przedziale  $\geq 50\%$  i 25% do  $< 50\%$ ;
- Dane z AWA dotyczące wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833 (AWA nr OT.4351.22.2016);
- Dane z modelu BIA załączonego przez wnioskodawcę do wniosku o objęcie refundacją produktów Jakavi w ramach programu lekowego B.81;
- Dane przedstawione w opinii Profesor Małgorzaty Krawczyk-Kuliś oraz Doktora Wojciecha Homendy;
- Dane NFZ (znak pisma: DGL.4450.63.2019).

### Oszacowanie liczby pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego po wprowadzeniu zmian w programie lekowym B.81

**Zmiana nr 1: Kryteria wyłączenia („b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia”):**

Rozważono dwa warianty szacowania populacji, w zależności od wykorzystanych źródeł danych:

- Wariant A (dane pozyskane z NFZ oraz z publikacji Miller 2017)
- Wariant B (dane pozyskane z NFZ oraz dane przedstawione w opinii Profesor Małgorzaty Krawczyk-Kuliś oraz Doktora Wojciecha Homendy).

#### WARIANT A (DANE POZYSKANE Z NFZ ORAZ Z PUBLIKACJI MILLER 2017):

Tabela 14. Dane dotyczące odsetka populacji z odpowiednim zmniejszeniem śledziona z badania Miller 2017

Ruksolitynib – redukcja wielkości śledziona w 12 tygodniu badania (względem pomiaru przy kwalifikacji), (n=150)					
Procent redukcji	$\geq 50\%$	25% do $< 50\%$	10% do $< 25\%$	$< 10\%$	Pogorszenie
Ilość pacjentów z wyższym poziomem redukcji	57	42	25	16	10

**Tabela 15. Obliczenia zmiany populacji po wprowadzeniu zmiany dotyczącej redukcji wielkości śledziona, na podstawie danych z badania Miller 2017.**

Procent redukcji	≥50%	25% do <50%	Suma	Liczebność populacji wg starego zapisu programu lekowego vs nowy zapis (%)
Ilość pacjentów z powyższym poziomem redukcji	57	42	99	173,7%

Na podstawie badania Miller oszacowano, że po wprowadzeniu zmiany do programu lekowego, populacja wzrosłaby o 73,7%.

W badaniu było 42 pacjentów ze zmniejszeniem śledziona  $\geq 25\%$ , którzy zgodnie ze zmianami w zapisach programu lekowego pozostaliby w programie lekowym. Oznacza to, że po dodaniu do pacjentów ze zmniejszeniem śledziona  $\geq 50\%$  - 57 pacjentów, wzrost wyniósłby 73,7%.

**Tabela 16. Oszacowanie populacji na podstawie danych NFZ oraz z publikacji Miller 2017 (Wariant A).**

Wariant	I rok refundacji	II rok refundacji
<b>Pacjenci ze zmniejszeniem śledziona o co najmniej 50% (populacja aktualnie leczona w programie- Dane NFZ)</b>		
Liczba pacjentów leczona w ramach programu lekowego B.81	390	571
<b>Pacjenci ze zmniejszeniem śledziona o co najmniej 25% (oszacowanie populacji po zmianach w programie na podstawie publikacji Miller 2017)</b>		
Liczba pacjentów leczona w ramach programu lekowego B.81	677	992

Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie (390 – I rok refundacji i 571 – II rok) potwierdził Pan Doktor Homenda, szacując, że rocznie leczonych jest około 400 pacjentów w programie.

Wielkość populacji po wprowadzeniu zmiany dotyczącej redukcji długości śledziona, wielkość populacji wzrosła o 73,7%. W wariantcie A populacja docelowa wynosiłaby 677 osób w I roku refundacji i 992 w II roku.

#### **WARIANT B (DANE NFZ ORAZ DANE PRZEDSTAWIONE W OPINII PROFESOR MAŁGORZATY KRAWCZYK-KULIŚ ORAZ DOKTORA WOJCIECHA HOMENDY)**

Pani Profesor Małgorzata Krawczyk-Kuliś stwierdziła, że wszystkie z 3 proponowanych zmian są zasadne. Populację po wprowadzeniu zmiany dotyczącej wielkości śledziona oszacowała na dodatkowe 100 osób ciągu roku. Pan Doktor Homenda, oszacował wzrost populacji na 50-100 osób rocznie.

W poniższym oszacowaniu konserwatywnie przyjęto wzrost o 100 osób, ze względu na zbieżność oszacowań obu ekspertów

**Tabela 17. Oszacowanie populacji na podstawie danych z NFZ i opinii ekspertów (Wariant B).**

Wariant	I rok refundacji	II rok refundacji
<b>Pacjenci ze zmniejszeniem śledziona o co najmniej 50% (populacja aktualnie leczona w programie- Dane NFZ)</b>		
Liczba pacjentów leczona w ramach programu lekowego B.81	390	571
<b>Pacjenci ze zmniejszeniem śledziona o co najmniej 25% (oszacowanie populacji po zmianach w programie na podstawie opinii ekspertów)</b>		
Liczba pacjentów leczona w ramach programu lekowego B.81	490	671

W wariantcie B populacja docelowa wynosiłaby 490 osób w I roku refundacji i 671 w II roku.

**Zmiana nr 2: Określenie czasu leczenia w programie** („Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.”)

W przypadku zmiany nr 2, oszacowanie oparto o dane NFZ oraz dane przedstawione w opinii Profesor Małgorzaty Krawczyk-Kuliś. Pani Profesor Krawczyk-Kuliś stwierdziła, że wszystkie z 3 proponowanych zmian są zasadne. **Populację po wprowadzeniu zmiany dotyczącej czasu leczenia w programie oszacowała na dodatkowe 100 osób ciągu roku, czyli tyle ile w przypadku zmiany nr 1. To oznacza, że wyniki będą takie same jak dla Wariantu B w przypadku zmiany nr 1 (dotyczącej redukcji długości śledziona).**

**Populacja docelowa wynosiłaby 490 osób w I roku refundacji i 671 w II roku.**

**Zmiana nr 3: Dawkowanie („dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego”)**

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie populacji docelowej w przypadku wprowadzania tej zmiany. Jednak Pani Profesor Krawczyk-Kuliś napisała, że „liczba pacjentów nie zmieni się” po wprowadzeniu tej zmiany. W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań.

**➤ OSZACOWANIE ZMIANY OBCIĄŻENIA BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO PO WPROWADZENIU ZMIAN DO PROGRAMU LEKOWEGO B.81**

W celu oszacowania zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu proponowanych modyfikacji wykorzystano:

- Dane z BIA załączonego przez wnioskodawcę do wniosku o objęcie refundacją produktów Jakavi w ramach programu lekowego B.81;
- Dane przedstawione w opinii Profesor Małgorzaty Krawczyk-Kuliś oraz Doktora Wojciecha Homendy;
- Dane NFZ (znak pisma: DGL.4450.63.2019)

**Zmiana nr 1: Kryteria wyłączenia („b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia”):**

Wykorzystując oszacowania populacji z poprzedniego rozdziału, Agencja przeprowadziła obliczenia dotyczące inkrementalnych wydatków płatnika bazując na modelu BIA załączonym przez firmę Novartis do wniosku o objęcie refundacją leku Jakavi w ramach programu lekowego B.81.

Ograniczenia:

- Wykorzystanie modelu BIA wnioskodawcy załączonego do wniosku o objęcie refundacją produktów Jakavi (zlecenie MZ: PLA.4600.500.2015.4.DJ) do obliczeń.
- Odstąpienie od oszacowań po wprowadzeniu zmiany nr 3 ze względu na brak danych.

**Oszacowanie bez RSS**

W wariantcie A (dane z badania Miller 2017), całkowite wydatki inkrementalne płatnika wyniosą 140,15 mln PLN w I roku refundacji po wprowadzeniu zmiany oraz 203,64 mln PLN w II roku.

W wariantcie B (opinie ekspertów), całkowite wydatki inkrementalne płatnika wyniosą 102,46 mln PLN w I roku refundacji po wprowadzeniu zmiany oraz 138,94 mln PLN w II roku.

**Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (wariant podstawowy), bez RSS, w PLN**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)					
	Scenariusz z BIA Jakavi		Wariant A		Wariant B	
	III* rok refundacji (2019 r.)	IV* rok refundacji (2020 r.)	III* rok refundacji (2019 r.)	IV* rok refundacji (2020 r.)	III* rok refundacji (2019 r.)	IV* rok refundacji (2020 r.)
<b>Scenariusz inkrementalny</b>						
ruksolitynib	43 496 845	43 087 595	156 922 940	229 937 306	113 577 903	155 532 190
<b>Całkowite wydatki inkrementalne</b>	<b>41 526 068</b>	<b>41 170 226</b>	<b>140 149 881</b>	<b>203 635 759</b>	<b>102 461 439</b>	<b>138 940 626</b>

\*III i IV rok z modelu BIA przedstawionego we wniosku firmy Novartis. Agencja wykorzystwała do obliczeń III i IV rok z modelu, ponieważ produkt Jakavi jest refundowany od 01.01.2017, a wnioskodawca składał wniosek w 2016 roku. Powyższe oszacowanie dotyczy roku 2019 i 2020, czyli III i IV roku refundacji z wniosku firmy Novartis.

**Zmiana nr 2: Określenie czasu leczenia w programie („Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.”)**

W przypadku zmiany nr 2 , oszacowanie oparto o dane z wniosku firmy Novartis oraz dane przedstawione w opinii Profesor Małgorzaty Krawczyk-Kuliś. Pani Profesor Małgorzata Krawczyk-Kuliś stwierdziła, że wszystkie z 3 proponowanych zmian są zasadne. **Populację po wprowadzeniu zmiany dotyczącej czasu leczenia w programie oszacowała na dodatkowe 100 osób ciągu roku, czyli tyle ile w przypadku zmiany nr 1. To oznacza, że wyniki będą takie same jak dla Wariantu B w przypadku zmiany nr 1 (dotyczącej redukcji długości śledziony).**

**Zmiana nr 3: Dawkowanie („dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego”)**

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie populacji docelowej w przypadku wprowadzania tej zmiany. Jednak Pani Profesor Krawczyk-Kuliś w swojej opinii napisała, że „liczba pacjentów nie zmieni się” po wprowadzeniu tej zmiany. W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań dotyczących zmiany obciążenia płatnika publicznego.

## 9. Podsumowanie

### 9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), pismem z dnia 20.02.2019 r., znak PLR.4604.748.2018.NB (data wpływu do AOTMiT 27.02.2019) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny populacji pacjentów leczonych produktami leczniczymi Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: B.81 "Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)", po wprowadzeniu zmian w trzech podpunktach aktualnie finansowanego programu lekowego – szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Proponowane zmiany (źródło: załącznik do pisma PLR.4604.748.2018.NB)

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana
1.	<b>Kryteria wyłączenia:</b> b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 50% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia	<b>Kryteria wyłączenia:</b> b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia
2.	<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ <b>dotatkowe 28 dni na odstawienie leku</b> ), zgodnie z kryteriami wyłączenia.
3.	<b>Dawkowanie</b> Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego.	<b>Dawkowanie</b> Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego <b>obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (art. 24 ust. 1 pkt. 1).</b>

Zakres zlecenia MZ obejmuje zasadność wprowadzenia wyżej opisanych zmian w dotychczasowym programie lekowym oraz ocenę populacji pacjentów włączanych do programu i zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego po wprowadzeniu wyżej opisanej modyfikacji.

#### Ocena zasadności proponowanych zmian w programie lekowym

##### Ocena zmiany nr 1 - zmiana kryterium wykluczającego pacjenta w programie ze względu na brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona z co najmniej 50% na co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia.

Wyniki badania **Vannucchi 2015** wykazały, że wszystkie kategorie zmniejszenia objętości śledziona u pacjentów stosujących ruksolitynib były związane z lepszym rokowaniem w porównaniu z redukcją objętości śledziona < 10%. U pacjentów, którzy osiągnęli wyczuwalne zmniejszenie długości śledziona ≥ 25% po leczeniu ruksolitynibem zaobserwowano przedłużone przeżycie w porównaniu z pacjentami bez zmian w długości śledziona lub ze wzrostem długości śledziona w stosunku do wartości początkowej.

Analiza post hoc z 5-letniego okresu obserwacji z badania COMFORT-I (**publikacja Miller 2017**) wykazała, że zmniejszenie długości śledziona po leczeniu ruksolitynibem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia. Największe prawdopodobieństwo przeżycia obserwowano u pacjentów w grupie pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie długości śledziona ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej (ok. 65% prawdopodobieństwo OS) oraz w grupie pacjentów ze zmniejszeniem długości śledziona w zakresie od 25% do <50% (ok. 50% prawdopodobieństwo OS).

##### Ocena zmiany nr 2 - zmiana zapisów dotyczących określenia czasu leczenia w programie – wydłużenie czasu do wyłączenia pacjenta z programu o 28 dni po podjęciu przez lekarza decyzji o zakończeniu terapii, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań po odstawieniu ruksolitynibu;

Autorzy publikacji **Verstovsek 2012** (badanie COMFORT-I) wykazali, że wśród pacjentów objętych badaniem, u których stosowanie ruksolitynibu zostało przerwane, objawy (oceniane za pomocą całkowitej oceny objawów - TSS) powróciły do poziomów wyjściowych w ciągu około 1 tygodnia. Po wznowieniu leczenia TSS ponownie się poprawił, zgodnie z poziomem przed przerwaniem leczenia.

Analiza występowania zdarzeń niepożądanych po przerwaniu/odstawieniu ruksolitynibu nie wykazała wyraźnego trendu sugerującego konkretny efekt związany wycofaniem stosowania ruksolitynibu.

Wśród 32 pacjentów, u których odstawiono ruksolitynib w badaniu COMFORT-II (publikacja Harrison 2012), u 19 wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 2 tygodni lub krócej po odstawieniu. Po 12 miesiącach obserwacji odnotowano 10 zgonów: 6 w grupie ruksolitynibu (4%) i 4 w grupie kontrolnej (5%), z czego 7 zgonów (odpowiednio 4 i 3 przypadki), wystąpiły w ciągu 28 dni po przerwaniu badania.

Informacje z ChPL Jakavi dotyczące przerywania/odstawienia leczenia ruksolitynibem potwierdzają zasadność stopniowego zmniejszania dawki leku Jakavi przed całkowitym odstawieniem leku.

**Ocena zmiany nr 3 - dotyczących zmiany zasad dawkowania leku, które odbywałyby się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.**

Agencja podkreśla, że zaproponowana zmiana w zapisach programu lekowego, polegająca na dodatkowym zapisie zobowiązującym świadczeniodawcę do przestrzegania zasad dawkowania leku zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, **jest zmianą natury formalno-prawnej i nie podlega ocenie klinicznej.**

Charakterystyka Produktu Leczniczego jest to dokument zatwierdzony w ramach procedury dopuszczenia do obrotu każdego leku przez organ rejestrujący w oparciu o dowody naukowe (badania kliniczne). ChPL jest na bieżąco aktualizowana z uwzględnieniem informacji na temat działań niepożądanych, bezpieczeństwa oraz bilansu korzyści i ryzyka stosowania leku.

Wpisanie w program lekowy konkretnej wersji ChPL, zgodnie z którą ma odbywać się dawkowanie leku w programie oznacza, że program nie jest elastyczny i wymagałby wprowadzenia formalnej zmiany w sytuacji jeśli zalecane w ChPL dawkowanie leku ulegnie zmianie, np. w związku z dostępnością nowych dowodów naukowych sugerujących zasadność takiej modyfikacji. Zmiana dawkowania leku może wiązać się oczywiście ze zmianą kosztów jego zużycia, ale podyktowana jest najbardziej aktualnymi danymi o skuteczności i bezpieczeństwie. Obecnie w programach lekowych standardowo stosuje się odwołanie do ChPL jako źródła informacji o dawkowaniu, bez określenia jej konkretnej wersji.

**Wpływ na populację**

Wielkość populacji po wprowadzeniu zmiany dotyczącej redukcji długości śledziona, wielkość populacji wzrosnie o 73,7%. **W wariantcie A populacja docelowa wynosiłaby 677 osób w I roku refundacji i 992 w II roku. W wariantcie B populacja docelowa wynosiłaby 490 osób w I roku refundacji i 671 w II roku.**

W przypadku zmiany nr 2 (dotyczącej czasu leczenia w programie), populacja po wprowadzeniu zmiany będzie równa populacji z wariantu B zmiany nr 1 (dotyczącej redukcji długości śledziona). **Populacja docelowa wynosiłaby 490 osób w I roku refundacji i 671 w II roku.**

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie populacji docelowej w przypadku wprowadzania trzeciej zmiany (dotyczącej dawkowania).

**Wpływ na wydatki płatnika publicznego**

**Zmiana nr 1: Kryteria wyłączenia („b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia”):**

**Oszacowanie bez RSS**

W wariantcie A (dane z badania Miller 2017), całkowite wydatki inkrementalne płatnika wyniosą 140,15 mln PLN w I roku refundacji po wprowadzeniu zmiany oraz 203,64 mln PLN w II roku.

W wariantcie B (opinie ekspertów), całkowite wydatki inkrementalne płatnika wyniosą 102,46 mln PLN w I roku refundacji po wprowadzeniu zmiany oraz 138,94 mln PLN w II roku.

**Zmiana nr 2: Określenie czasu leczenia w programie („Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.”)**

W przypadku zmiany nr 2, oszacowanie oparto o dane z wniosku firmy Novartis oraz dane przedstawione w opinii Profesor Małgorzaty Krawczyk-Kuliś. Pani Profesor Małgorzata Krawczyk-Kuliś stwierdziła, że wszystkie z 3 proponowanych zmian są zasadne. **Populację po wprowadzeniu zmiany dotyczącej czasu leczenia w programie oszacowała na dodatkowe 100 osób ciągu roku, czyli tyle**

**ile w przypadku zmiany nr 1. To oznacza, że wyniki będą takie same jak dla Wariantu B w przypadku zmiany nr 1 (dotyczącej redukcji długości śledziona).**

**Zmiana nr 3: Dawkowanie („dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego”)**

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie populacji docelowej w przypadku wprowadzania tej zmiany. Jednak Pani Profesor Krawczyk-Kuliś w swojej opinii napisała, że „liczba pacjentów nie zmieni się” po wprowadzeniu tej zmiany. W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań dotyczących zmiany obciążenia płatnika publicznego.

## 10. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
<b>Barosi 2008</b>	Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. International Working Group for Myelofibrosis Re-search and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. <i>Leukemia</i> . 2008;22:437-438.
<b>ESMO 2015</b>	Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4.
<b>Helbig 2012</b>	Helbig G. Inhibitory JAK — czy jesteśmy świadkami przełomu w leczeniu włóknienia szpiku? <i>Hematologia</i> 2012, tom 3, nr 3, 193–200.
<b>Komrokji 2012</b>	Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, List AF. Advances in the management of myelofibrosis. <i>Cancer Control</i> . 2012 Oct;19(4 Suppl):4-15.
<b>Manoharan 1979</b>	Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. <i>Br J Haematol</i> . 1979 Oct;43(2):185-90.
<b>Moulard 2014</b>	Moulard O., et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States, <i>Eur J Haematol</i> . 2014 Apr;92(4):289-97
<b>PTOK 2013</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Góra-Tybor J. Pierwotna mielofibroza. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_pierwotna.pdf">onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_pierwotna.pdf</a>
<b>Szczeklik 2015</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
<b>Thiele 2005</b>	Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. <i>Haematologica</i> . 2005; 90 (8):1128-1132.
<b>Wrobel 2012</b>	Wrobel T. Współczesne leczenie pierwotnej mielofibrozy. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2012; 43(2a):107–112.
Badania pierwotne	
<b>Verstovsek 2012 (COMFORT-I)</b>	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Mar 1;366(9):799-807. Suplement do Verstovsek 2012. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. <a href="http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110557&amp;viewType=Popup&amp;viewClass=Suppl">http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110557&amp;viewType=Popup&amp;viewClass=Suppl</a>
<b>Harrison 2012 (COMFORT-II)</b>	Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Mar 1;366(9):787-98. <a href="http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110556">http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110556</a> Suplement do Harrison 2012. JAK Inhibition with Ruxolitin b versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. <a href="http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110556&amp;viewType=Popup&amp;viewClass=Suppl">http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110556&amp;viewType=Popup&amp;viewClass=Suppl</a>
<b>Vannucchi 2015</b>	Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, Sarlis NJ, Peng W, Sandor V, Gopalakrishna P, Hmissi A, Stalbovska V, Gupta V, Harrison C, Verstovsek S; COMFORT Investigators. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. <i>Haematologica</i> . 2015 Sep;100(9):1139-45. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800694/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800694/</a>
<b>Miller 2017</b>	Miller CB, Komrokji RS, Mesa RA, Sun W, Montgomery M, Verstovsek S. Practical Measures of Clinical Benefit With Ruxolitinib Therapy: An Exploratory Analysis of COMFORT-I. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2017 Aug;17(8):479-487. <a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152-2650(17)30163-5">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152-2650(17)30163-5</a>
Rekomendacje kliniczne	
<b>ESMO 2015</b>	Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99 źródło: <a href="https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v85.full.pdf+html">https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v85.full.pdf+html</a> [dostęp 08.07.2016 r.]
<b>BCSH 2014</b>	Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe AS, Green AR, Mikhaeel G, Gilleece MH, Knapper S, Mead AJ, Mesa RA, Sekhar M, Harrison CN. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012. <i>Br J Haematol</i> . 2014 Nov;167(3):418-20 źródło: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12985/full">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12985/full</a> [dostęp 08.07.2016 r.]
<b>NCCN 2019</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloproliferative Neoplasms. Version 2.2019 — October 29, 2018. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf</a>



<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
<b>AWA Jakavi</b>	AWA dotycząca wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833 (AWA nr OT.4351.22.2016).
<b>Inne</b>	
<b>Obw. MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
<b>ChPL Jakavi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego <b>Jakavi</b> (z 08.06.2018 r.) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>Dane NFZ</b>	Dane NFZ otrzymane przez AOTMiT pismem znak: DGL.4450.63.2019 z dnia 15.03.2019 r.
<b>Program lekowy B.81</b>	„Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 12.03.2019)**

1.	"primary myelofibrosis" [mesh]	6 028
2.	primary myelofibros* [tw]	6 670
3.	bone marrow f bros* [tw]	627
4.	nonleukemic myelos* [tw]	4
5.	myelofibros* [tw]	8 343
6.	myeloid metaplasia* [tw]	1 166
7.	myeloscleros* [tw]	198
8.	idiopathic myelofibros* [tw]	847
9.	agnogenic myeloid metaplasia* [tw]	360
10.	osteomyelof bros* [tw]	138
11.	secondary myelofibros* [tw]	155
12.	post polycythemia vera myelofibrosis [tw]	41
13.	post essential thrombocythemia myelofibrosis [tw]	35
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	8 673
15.	"INCB018424" [Supplementary Concept]	581
16.	ruxolitinib [tw]	963
17.	INCB-018424 [tw]	3
18.	Jakavi [tw]	8
19.	Jakafi [tw]	22
20.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1 075
21.	#14 AND #20	514
	Limit to: Full text	495

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 12.03.2019)**

1.	INCB018424:ti,ab,kw OR INCB-01842:ti,ab,kw	21
2.	ruxolitinib:ti,ab,kw	284
3.	jakavi:ti,ab,kw	0
4.	jakafi:ti,ab,kw	3
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	295

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.03.2019)**

1.	'myeloid metaplasia'/exp OR 'myeloid metaplasia'	4 576
2.	'myelof brosis'/exp OR 'myelofibrosis'	7 833
3.	'nonleukemic myelosis' OR 'nonleukemic myeloses'	0
4.	'idiopathic myelof broses'	2
5.	'agnogenic myeloid metaplasias'	0
6.	'osteomyelofibrosis' OR 'osteomyelofibroses'	128
7.	'secondary myelofibrosis' OR 'secondary myelofibroses'	297
8.	'post polycythemia vera myelof brosis'	85
9.	'post essential thrombocythemia myelofibrosis'	95
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	11 173
11.	ruxolitinib/ exp	3 546
12.	'jakavi' OR 'jakafi' OR 'ruxolitinib'	3 660
13.	#11 OR #12	3 657
14.	#10 AND #13	1 531
	limit to full text	1 194