



## Opinia nr 29/2020

z dnia 13 marca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019, poz. 784 z późn. zm ) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ruksolitynibu we wskazaniu przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji w genach STAT1 oraz NCF1.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 5 opisów przypadków, gdzie zastosowano ruksolitynib w leczeniu osób ze zidentyfikowaną mutacją w genie STAT1. Cztery spośród wymienionych opisów przypadków wskazują na ustępowanie objawów kandydozy skórno-śluzówkowej po zastosowaniu wnioskowanej technologii lekowej oraz nawroty objawów po zaprzestaniu stosowania terapii.

W trzech spośród odnalezionych publikacji, które odnosiły się do bezpieczeństwa podczas leczenia ruksolitynibem u pacjentów z kandydozą skórno-śluzówkową i mutacją w genie STAT1, stwierdzono wystąpienie infekcji bądź nasilenie infekcji współistniejących, wywołanych przez drobnoustroje inne niż *Candida spp.*

Wyniki te jednak należy traktować z ostrożnością, ponieważ przytoczone doniesienia są dowodami naukowymi niskiej jakości. Dodatkowo odnoszą się one jedynie do zastosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów, u których zidentyfikowano tylko mutację genu STAT1. Ograniczenia te wynikają z rzadkiego charakteru choroby. Częstość występowania ściśle



określonej jednostki chorobowej, której dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia zostało określone jako nieznanne przez bazę chorób rzadkich ORPHANET. Informacje dotyczące występowania samej mutacji w genie STAT1 wskazują na jej występowanie rzadziej niż u 1 pacjenta na 1 000 000. Mając na uwadze powyższe, należy uznać że występowanie pacjentów ze zidentyfikowaną mutacją zarówno w genie STAT1, jak i NCF1, będzie jeszcze radsze.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do zastosowania ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi, (ruksolitynib), tabletki 20 mg we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Niedobory odporności (ang. *immune deficiency*; ICD-10: D80–D84, w tym D84.8 – inne określone niedobory odporności) to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Ze względu na etiopatogenezę dzieli się na: pierwotne (wrodzone) – przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego oraz na wtórne (nabyte) – spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą.

Geny STAT1 i NCF1 ujęte są w bazie danych o opisanych chorobach uwarunkowanych genetycznie występujących u człowieka (*Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM*) mają znaczenie kliniczne jako geny związane z pierwotnymi niedoborami odporności.

Gen STAT1 związany jest z mendlowską podatnością na choroby mykobakteryjne z powodu częściowego niedoboru białka STAT1, podatnością na zakażenia wirusowe oraz zespołem enteropatii autoimmunologicznej (podatnością na przewlekłe infekcje). Najczęstszą mutacją genetyczną zidentyfikowaną u pacjentów z fenotypem przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej jest autosomalna dominująca mutacja nabycia funkcji w genie STAT1. Mutacje nabycia funkcji w genie STAT1 powodują fenotyp kandydozy skórno-śluzówkowej i inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym kokcydioidomikozy i histoplazmozy.

Gen NCF1 koduje wytwarzanie białka zwanego neutrofilowym czynnikiem cytozolowym 1. Mutacje w genie NCF1 stanowią około 25% przypadków przewlekłej choroby ziarniniakowej. Osoby z tym zaburzeniem są narażone na zwiększone ryzyko nawracających epizodów infekcji i stanów zapalnych z powodu osłabionego układu odpornościowego.

Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych (ang. *chronic mucocutaneous candidiasis, CMCC, CMC*, brak kodu w klasyfikacji ICD-10, nr 1334 w bazie ORPHA) jest związana z występowaniem wad na szlakach komórkowych, które prowadzą do pierwotnych niedoborów odporności. U pacjentów z fenotypem pierwotnej przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej, z kilkoma innymi poważnymi podatnościami zakaźnymi, stwierdzono jedną z kilku wad genetycznych prowadzących do izolowanego zaburzenia TH17, w tym mutację nabycia funkcji w genie STAT1, mutacje IL-17F lub IL-17RA/RC, mutację ACT1 i mutację receptora sierocego C związanego z kwasem retinowym (RORC). Złożone zespoły z kandydozą śluzówkowo-skórną jako główną cechą zakaźną obejmują: autoimmunologiczną poliendokrynopatię, kandydozę i dysplazję ektodermalną (APECED) oraz autosomalny dominujący zespół hiper-IgE.

Według ORPHANET rozpowszechnienie przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej jest nieznanne. Jednakże biorąc pod uwagę opis historii choroby oraz zawarty w nim opis objawów, który odpowiada obrazowi klinicznemu charakterystycznemu dla zespołu enteropatia autoimmunologiczna i endokrynopatia – podatność na przewlekłe infekcje (ORPHA: 391487, OMIM: #614162), spowodowanego mutacją w genie STAT1, na stronie internetowej ORPHANET odnaleziono informację mówiącą o tym, że rozpowszechnienia tego zespołu wynosi:  $<1 / 1\ 000\ 000$ .

Przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa może prowadzić do przedwczesnej śmierci z powodu rozlanego zakażenia *Candida spp.*, posocznicy, zapalenia płuc lub tętniaków grzybiastych. U pacjentów występuje wyższe ryzyko zachorowania na raka skóry oraz raka ucha, nosa i przełyku.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie przeanalizowanych wytycznych praktyki klinicznej (ECIL-6 2017, IDSA 2015, AAAAI 2015, ESCMID 2012) do potencjalnych komparatorów dla ruksolitynibu u pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową należą: mykafungina i anidulafungina.

Wskazana w zleceniu historia leczenia mówi o wcześniejszym nieskutecznym leczeniu kaspofunginą. Z uwagi na fakt, iż mykafungina i anidulafungina należą do tej samej grupy terapeutycznej oraz mają ten sam mechanizm działania co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu, tj. kaspofungina, można założyć, że zastosowanie ww. substancji nie będzie uzasadnione klinicznie i nie będą one stanowiły technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Złożony wniosek nie dotyczy leczenia objawowego kandydozy przy użyciu leków przeciwgrzybiczych, lecz leczenia przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej z obecnością mutacji w genach STAT1 i NCF1 przy pomocy ruksolitynibu, który nie jest lekiem przeciwgrzybiczym, a jego działanie polega na kompensowaniu skutków mutacji w genie STAT1. W związku z powyższym oraz zgodnie z udokumentowanym nieskutecznym leczeniem przeciwgrzybiczym przedstawionym w historii choroby pacjenta, a także z występującą z definicji lekoopornością na leczenie przeciwgrzybicze w przebiegu zespołu enteropatia autoimmunologiczna i endokrynopatia – podatność na przewlekłe infekcje (ORPHA: 391487), w tym w przewlekłej kandydozie skórno-śluzówkowej, wydaje się niezasadne przyjęcie leków przeciwgrzybiczych jako potencjalnych komparatorów.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Jakavi zawiera substancję czynną ruksolitynib 20 mg a 56 tabletek. Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC50 wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

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 IC50 wahających się od 80 do 320 nM.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania produktu leczniczego Jakavi obejmują:

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

Wnioskowane wskazanie, przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1, nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Jakavi, zatem będzie on zastosowany off-label.

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

Do analizy klinicznej w ramach oceny zastosowania ruksolitynibu we wnioskowym wskazaniu, włączono następujące dowody naukowe:

- 1 seria przypadków:
  - Zimmerman 2017 – spośród 6 pacjentów jedynie jeden spełniał kryteria włączenia do przeglądu; ruksolitynib był podawany przez 1 miesiąc 6 pacjentom z mutacją w genie STAT1.
- 4 opisy przypadków:
  - AlShehri 2019 – ruksolitynib podawany przez 6 miesięcy pacjentowi pediatrycznemu (10 lat) z mutacją w genie STAT1;
  - Bloomfield 2018 – ruksolitynib podawany przez 6 miesięcy pacjentowi pediatrycznemu (12 lat) z mutacją w genie STAT1 oraz przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową;
  - Mossner 2016 – ruksolitynib podawany przez 5 miesięcy pacjentowi z mutacją w genie STAT1 oraz przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową;
  - Higgins 2015 – ruksolitynib podawany przez 6 miesięcy pacjentowi z mutacją w genie STAT1, łysieniem plackowatym i przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową.

#### *Skuteczność*

##### Zimmerman 2017

Stan stóp uległ pogorszeniu w trakcie leczenia ruksolitynibem, dlatego przerwano terapię już po jednym miesiącu podawania (na stopach nie znajdowała się kandydoza).

W publikacji brak informacji, czy zaczęła ustępować kandydoza skórno-śluzówkowa.

##### AlShehri 2019

Odnotowano ustąpienie zmęczenia i objawów aftowego zapalenia jamy ustnej.

Po zakończeniu leczenia ruksolitynibem zapadła decyzja o zakwalifikowaniu pacjenta do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych.

### Bloomfield 2018

Objawy kandydozy zaczęły ustępować po podaniu ruksolitynibu.

Gdy pacjent przestał przyjmować lek w 12. tygodniu, objawy choroby szybko powróciły. Wznowienie leczenia w 14. tygodniu przyniosło poprawę, jednak efekt był słabszy niż po pierwszym podaniu.

### Mossner 2016

Nasilenie kandydozy jamy ustnej i przełyku zmniejszyło się, jednak nawet po 5 miesiącach podawania ruksolitynibu objawy kandydozy nie ustąpiły całkowicie.

Nie nastąpiło gojenie się wrzodziejących zmian, jednak pacjent deklarował mniej trudności w przyjmowaniu pokarmu i zwiększyła się jego masa ciała oraz poprawił ogólny stan fizyczny.

### Higgins 2015

Objawy kandydozy w ustach ustąpiły całkowicie. Nawrót nastąpił już w 2. tygodniu po zakończeniu leczenia, pomimo przyjmowania przez pacjentkę flukonazolu.

W 2. tygodniu leczenia rozpoczął się intensywny odrost włosów. Efekt utrzymał się do 6. miesiąca po zakończeniu leczenia.

### *Bezpieczeństwo*

#### Zimmerman 2017

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

#### AlShehri 2019

W trakcie leczenia ruksolitynibem wystąpiły liczne infekcje, w tym głównie epizody półpaśca oraz infekcje dolnych dróg oddechowych.

#### Bloomfield 2018

Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia.

#### Mossner 2016

Wystąpiło 1 zdarzenie niepożądane (nie określono stopnia) – w 2. tygodniu leczenia doszło do ciężkiej infekcji górnych dróg oddechowych.

#### Higgins 2015

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Jakavi należą:

- u pacjentów z włóknieniem szpiku:

zakażenia układu moczowego; niedokrwistość – stopnia 4. wg CTCAE (klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) ( $< 6,5$  g/dl), stopnia 3. wg CTCAE ( $< 8,0$ – $6,5$  g/dl), dowolnego stopnia wg CTCAE; małopłytkowość – dowolnego stopnia wg CTCAE; neutropenia – dowolnego stopnia wg CTCAE; krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia), w tym: wylewy podskórne; przyrost masy ciała; hipercholesterolemia – stopnia 1. i 2. wg CTCAE; zawroty głowy; bóle głowy; wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej – dowolnego stopnia wg CTCAE; wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej – dowolnego stopnia wg CTCAE;

- u pacjentów z czerwienicą prawdziwą:  
niedokrwistość – dowolnego stopnia wg CTCAE; małopłytkowość – dowolnego stopnia wg CTCAE; krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia), w tym: wylewy podskórne, inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz); hipercholesterolemia – stopnia 1. i 2. wg CTCAE; hipertriglicydemia – stopnia 1. wg CTCAE; zawroty głowy; wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej – dowolnego stopnia wg CTCAE; wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej – dowolnego stopnia wg CTCAE; nadciśnienie

Zawarte w CHPL Jakavi informacje dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w kontekście zakażeń przedstawiają się następująco:

- U pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi występowały ciężkie zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne, grzybicze, wirusowe i inne zakażenia oportunistyczne. Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń;
- U pacjentów przyjmujących Jakavi zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami;
- U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu.

Na stronach internetowych URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i FDA (ang. *Food and Drug Administration*). Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dokumentów w odniesieniu do ww. komunikatów.

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, publikującej informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 13 289 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii substancją czynną ruksolitynib (dane do 22.02.2020 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (n = 5 554), konieczność wykonania dodatkowych badań diagnostycznych (n = 3 608), obrażenia, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 3 204), choroby zakaźne i pasożytnicze (n = 2 965) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 2 694).

W bazie VigiAccess, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 30 310 chorych leczonych ruksolitynibem. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 10 565), konieczność wykonania dodatkowych badań diagnostycznych (n = 8 627), obrażenia, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 8 592), choroby zakaźne i pasożytnicze (n = 5 258), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 5 548) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 5 203).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wnioskowane wskazanie jest odmienne od wskazania rejestracyjnego. Doświadczenie związane ze stosowaniem przedmiotowego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone – odnaleziono jedynie kilka opisów przypadków. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Jakavi w przedmiotowym przypadku.

Ponieważ wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Jakavi, tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono doniesień naukowych wysokiej jakości dotyczących zastosowania ryksolitunibu we wskazanym wskazaniu. Ponadto odnaleziona seria oraz opisy przypadków odnoszą się do pacjentów ze zidentyfikowaną mutacją STAT1, natomiast nie odnaleziono doniesień dotyczących zastosowania ryksolitunibu u pacjentów z mutacją NCF1.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie dotyczy.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.81. we wskazaniu: leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1).

Według zlecenia Ministra Zdrowia cena brutto produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) za opakowanie jednostkowe wynosi [REDAKTOWANO] brutto. Mając na uwadze powyższe, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Jakavi wynosi [REDAKTOWANO] zł netto ([REDAKTOWANO] zł brutto).

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

Mając na uwadze brak odnalezionych danych epidemiologicznych dotyczących występowania w Polsce przewlekłej kandydozy skórno-słuzówkowej u pacjentów, u których jednocześnie występują mutacje w genach STAT1 i NCF1 oraz braku otrzymanych opinii ekspertów klinicznych, nie ma możliwości oceny wpływu finansowania wnioskowanej technologii lekowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Warto jednak mieć na uwadze, że zgodnie z danymi podanymi w bazie chorób rzadkich ORPHANET schorzenie, którego dotyczy przedmiotowy wniosek (nr ORPHA: 391487), występuje z częstością mniejszą niż 1/1 000 000 i jak dotychczas opublikowano w literaturze informacje o zidentyfikowanych pięciu przypadkach (ORPHANET 2020). Zatem wydaje się zasadne uznanie, iż wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych należy rozpatrywać wyłącznie dla przypadku klinicznego, którego dotyczy przedmiotowy wniosek.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, w których opisywano leczenie, zarówno objawowe, jak i przyczynowe, przewlekłej kandydozy skórno-słuzówkowej u pacjentów z niedoborami odporności z obecnością mutacji w genach STAT1 oraz NCF1.

W związku z powyższym do analizy włączano wytyczne opisujące leczenie dowolnego typu kandydozy w dowolnej populacji pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem wrodzonych niedoborów odporności.

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów ze zdiagnozowanym ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych:

- European Conference on Infections in Leukemia – ECIL-6 2017 – wytyczne europejskie;
- Infectious Diseases Society of America – IDSA 2015;
- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology – AAAAI 2015;
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID 2012.

Powyższe wytyczne nie odnoszą się do zastosowania wnioskowanej technologii lekowej.

Na podstawie przeanalizowanych wytycznych praktyki klinicznej (ECIL-6 2017, IDSA 2015, AAAAI 2015, ESCMID 2012) u pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową można zastosować takie substancje czynne jak: mykafungina i anidulafungina, będące lekami o działaniu przeciwgrzybiczym.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.287.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 9 marca roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 oraz opracowania nr WS.422.4.2020 Jakavi, (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1. Data ukończenia: 4 marca 2020 r.