



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Jakavi,  
(ruksolitynib)  
we wskazaniu:  
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa  
w przebiegu innych określonych niedoborów odporności  
(ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji *STAT1* oraz *NCF1*\***

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: WS.422.4.2020

*\* – pierwotne brzmienie wskazania ze zlecenia Ministra Zdrowia zostało zmodyfikowane w zakresie przypisania brzmienia jednostki chorobowej do kodu ICD-10 oraz korekty omyłki pisarskiej dotyczącej nazwy genu NCF1. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale Problem decyzyjny (str. 10).*

Data ukończenia: 4 marca 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Pharma GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte (Novartis Pharma GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Novartis Pharma GmbH).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APECED</b>	autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruźlicowej typu 1 (ang. <i>autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy</i> )
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AmB</b>	amfoterycyna B
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CMC / CMCC</b>	przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych (ang. <i>chronic mucocutaneous candidiasis</i> )
<b>CTCAE</b>	klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B
<b>CVID</b>	pospolity zmienny niedobór odporności (ang. <i>Common Variable Immunodeficiency</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )
<b>HIES</b>	zespół hiper-IgE (ang. <i>hyper-IgE syndrome</i> )
<b>IC50</b>	połowa maksymalnego stężenia hamującego (ang. <i>half maximal inhibitory concentration</i> )
<b>ICD4L</b>	samoistny niedobór limfocytów CD4 (ang. <i>idiopathic CD4 lymphocytopenia</i> )
<b>ICF</b>	zespół niedobór odporności-niestabilność regionu centromerowego-nieprawidłowości twarzy (ang. <i>immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome</i> )
<b>IFN</b>	interferon
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	interferon $\gamma$
<b>IgE</b>	immunoglobuliny typu E
<b>IGGSD</b>	niedobór podklas IgG (ang. <i>IgG subclass deficiency</i> )
<b>IL</b>	interleukina
<b>IL-17F</b>	interleukina 17 podtyp F
<b>IL-17RA/RC</b>	receptor A lub C interleukiny 17
<b>IL-27</b>	interleukina 27
<b>IUIS</b>	International Union of Immunological Societies
<b>JAK</b>	kinazy janusowe (ang. <i>Janus kinase</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MF</b>	włóknienie szpiku (ang. <i>Myelofibrosis</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCF1 / p47phox</b>	neutrofilowy czynnik cytozolowy 1 (ang. <i>neutrophil cytosolic factor 1</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NG<math>\kappa</math>B</b>	zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego $\kappa$ B (ang. <i>nuclear factor <math>\kappa</math>B</i> )
<b>OPA</b>	opinia Prezesa Agencji
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

<b>ORP</b>	opinia Rady Przejrzystości
<b>PNO</b>	pierwotne niedobory odporności
<b>PV</b>	czerwieńca prawdziwa (ang. <i>Polycythaemia vera</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RORC</b>	zależny od retinoidów sierocy receptor gamma (ang. <i>Retinoid-Related Orphan Receptor Gamma</i> )
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SAD</b>	niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (ang. <i>specific antibody deficiency</i> )
<b>SIGAD</b>	selektywny niedobór immunoglobuliny A (ang. <i>Selective IgA Deficiency</i> )
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>STAT1</b>	przebieżnik sygnału i aktywator transkrypcji (ang. <i>signal transducer and activator of transcription 1</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>TH17</b>	limfocyty Th17
<b>THI</b>	przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (ang. <i>transient hypogammaglobulinemia of infancy</i> )
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>WHIM</b>	brodawki-hipogammaglobulinemia-infekcje-mielokateksja (ang. <i>Warts-Hypogammaglobulinemia-Infections-Myleokathexis</i> )
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	3
1. Podsumowanie .....	6
2. Problem decyzyjny .....	10
2.1. Problem zdrowotny .....	12
2.1.1. Pierwotne niedobory odporności.....	12
2.1.2. Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych .....	15
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek .....	16
2.3. Oceniana technologia .....	17
3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....	18
3.1. Przegląd Agencji .....	18
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	18
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	18
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	19
3.1.4. Dodatkowe informacje .....	20
3.1.5. Komentarz do analizy klinicznej.....	22
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	23
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	24
6. Konkurencyjność cenowa .....	28
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	29
8. Piśmiennictwo .....	30
9. Załączniki.....	33
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	33
9.2. Diagram selekcji badań .....	35
9.3. Wykluczone publikacje .....	35
9.4. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia .....	36

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.02.2020 r. znak PLD.4530.287.2020.AK (data wpływu do AOTMiT 12.02.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku *Jakavi (ruksolitynib), tabletka, 20 mg* we wskazaniu: *przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1*, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu pacjent był dotychczas leczony: flukonazolem, itraconazolem, worikonazolem, kaspofunginą, immunoglobulinami, leczeniem miejscowym, G-CSF.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od lekarza prowadzącego wniosek dotyczy:

[Redacted text block]

Komentarz analityczny: Na podstawie analizy treści przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia oraz załączonego wniosku wynika, że podstawowym celem podania leku jest leczenie przewlekłej kandydozy skórno-słuzówkowej. Jednocześnie należy zauważyć, że podany w przedmiotowym zleceniu kod ICD-10 (D84.8) odnosi się do „Innych określonych zaburzeń odporności”. Ponadto na podstawie analizy literatury tematu oraz dodatkowych informacji przekazanych przez lekarza prowadzącego analitycy Agencji stwierdzili omyłkę pisarską w zapisie genu NCF1, która polegała na zamianie liter: w zleceniu MZ jest NFC1, powinno być – NCF1.

Uwzględniając powyższe, celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- *Jakavi (ruksolitynib), tabletka, 20 mg*, we wskazaniu: *przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa* w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji *STAT1* oraz *NCF1* w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových (RDTL).

Powyzsza zmiana ma jedynie charakter doprecyzowujacy oryginalne brzmienie wskazania i nie wpływa istotnie na wyniki analizy problemu zdrowotnego.

Dodatkowe informacje. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Jakavi (ruksolitynib)* jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu włóknienia szpiku i czerwienicy prawdziwej. W przedmiotowym wniosku lek ma być zastosowany poza jego wskazaniami zarejestrowanymi.

Produkt leczniczy *Jakavi (ruksolitynib)* we wskazaniu: „*przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa* w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji *STAT1* oraz *NCF1*”, nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

## Problem zdrowotny

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.

Pierwotne niedobory odporności (PNO) w odróżnieniu od wtórnych niedoborów odporności występują przez cały okres życia, nie są powodowane przez współistniejące okoliczności, nigdy nie ustępują całkowicie. Stanowią one grupę ponad 350 defektów genetycznych, które prowadzą do nieprawidłowo funkcjonującego układu odpornościowego. Pierwotne niedobory odporności są chorobami rzadko występującymi; pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń. Objawy skórne są częste w PNO – dotyczą od 40% do 70% pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności. Zmiany skórne w PNO często stanowią charakterystyczny objaw w momencie stawiania początkowej diagnozy niedoboru odporności w dzieciństwie.

Geny *STAT1* i *NCF1* ujęte są w bazie danych o opisanych chorobach uwarunkowanych genetycznie występujących u człowieka (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM<sup>1</sup>). Są to geny o udokumentowanym znaczeniu klinicznym jako geny związane z pierwotnymi niedoborami odporności.

Gen *STAT1* związany jest z mendelowską 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<sup>2</sup> w genie *STAT1*. Mutacje nabycia funkcji w genie *STAT1* powodują fenotyp kandydozy skórno-śluzówkowej i inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym kokcydioidomikozę i histoplazmozę.

Gen *NCF1* koduje wytwarzanie białka zwanego neutrofilowym czynnikiem cytozolowym 1 (inaczej: p47-phox). 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*, mutację 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.

Wg informacji zawartych na stronie internetowej w bazie chorób rzadkich ORPHANETu, rozpowszechnienie przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej jest nieznane. Jednakże biorąc pod uwagę opis historii choroby oraz zawarty w nim opis objawów, który odpowiada obrazowi klinicznemu charakterystycznemu dla zespołu enteropatii autoimmunologicznej i endokrynopatii – 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.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z pięciu ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

Przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa może prowadzić do przedwczesnej śmierci z powodu rozsianego zakażenia *Candida* spp., posocznicy, zapalenia płuc lub tętniaków grzybiastych. Pacjenci mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka skóry oraz raka ucha, nosa i przełyku.

<sup>1</sup> <https://www.omim.org/>

<sup>2</sup> Jest to mutacja, która nadaje białku nietypową aktywność. Ze względu na ich charakter mutacje nabycia funkcji są zwykle dominujące. [Brown 2007]

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

Ze względu na wnioskowane wskazanie, odmienne od zarejestrowanego, liczba odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczona. Do analizy włączono cztery opisy przypadków (AIShehri 2019, Bloomfield 2018, Mossner 2016, Higgins 2015) oraz opis serii przypadków (Zimmerman 2017), w których w leczeniu zastosowano ruksolitynib łącznie u pięciu pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową i mutacją w genie *STAT1*.

W czterech opisach przypadku (AIShehri 2019, Bloomfield 2018, Mossner 2016, Higgins 2015) leczenie ruksolitynibem skutkowało ustąpieniem objawów kandydozy skórno-śluzówkowej i poprawą ogólnego stanu pacjenta. W pracach Bloomfield 2018 oraz Higgins 2015 wskazano, że przerwanie leczenia ruksolitynibem, skutkowało szybkim nawrotem objawów kandydozy skórno-śluzówkowej (w przedziale czasowym od kilku do kilkunastu dni od zaprzestania podawania leku). W trzech odnalezionych pracach (AIShehri 2019, Zimmerman 2017, Mossner 2016) 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 kandydoza.

Nie odnaleziono żadnej publikacji, w których stosowano by ruksolitynib u pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową, u których stwierdzono równocześnie występujące mutacje w genach *STAT1* i *NCF1*.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wnioskowane wskazanie jest odmienne od wskazań rejestracyjnych. 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.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna**

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**.

Wg informacji przekazanych przez lekarza prowadzącego, [REDACTED]

W dotychczasowym leczeniu pacjentka otrzymywała kaspofunginę, jednak zgodnie z przekazanymi informacjami żadne zastosowane leczenie nie skutkowało uzyskaniem istotnej stałej poprawy stanu zdrowia. 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 dla pacjenta i nie będą one stanowić technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Złożony wniosek nie dotyczy leczenia objawowego kandydozy przy użyciu leków przeciwgrzybiczych, natomiast 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), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię 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.



**Konkurencyjność cenowa**

Wnioskowany koszt netto 3-miesięcznej terapii wynosi [REDACTED] (3 opakowania po 56 tabl.), tj. [REDACTED] za opakowanie 56 tabl. po 20 mg. Koszt terapii brutto to [REDACTED]. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (58 921,77 zł brutto).

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

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.

## 2. Problem decyzyjny

**Przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia.** Pismem z dnia 12.02.2020 r., znak PLD.4530.287.2020.AK (data wpływu do Agencji 12.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- *Jakavi (ruksolitynib)<sup>3</sup>, tabletka, 20 mg, we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).*

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- dotychczasowe leczenie obejmowało: flukonazol, itraconazol, worikonazol, kaspofungina, immunoglobuliny, leczenie miejscowe, G-CSF.

W dniu 24.02.2020 r. w korespondencji elektronicznej wystąpiono do Departamentu Polityki Lekowej w Ministerstwie Zdrowia z prośbą o doprecyzowanie brzmienia wskazania do ww. zlecenia. Do dnia przekazania raportu nie otrzymano odpowiedzi.

Komentarz analityczny: Na podstawie analizy treści przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia oraz załączonego wniosku wynika, że podstawowym celem podania leku jest leczenie przewlekłej kandydozy skórno-słuzówkowej. Jednocześnie należy zauważyć, że podany w przedmiotowym zleceniu kod ICD-10 (D84.8) odnosi się do „Innych określonych zaburzeń odporności”. Ponadto na podstawie analizy literatury tematu oraz dodatkowych informacji przekazanych przez lekarza prowadzącego analitycy Agencji stwierdzili omyłkę pisarską w zapisie genu NCF1, która polegała na zamianie liter: w zleceniu MZ jest NFC1, powinno być – NCF1.

Uwzględniając powyższe, celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- *Jakavi (ruksolitynib), tabletka, 20 mg, we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).*

Powyższa zmiana ma jedynie charakter doprecyzowujący oryginalne brzmienie wskazania i nie wpływa istotnie na wyniki analizy problemu decyzyjnego.

**Dodatkowa korespondencja w sprawie.** W dniu 14.02.2020 r. przesłano formularz z zestawem pytań dotyczących stanu zdrowia pacjenta do lekarza prowadzącego, [REDAKTOWANE]. Dnia 17.02.2020 r. otrzymano odpowiedź drogą elektroniczną. Ponadto z lekarzem prowadzącym chorego kontaktowano się telefonicznie.

W dniu 19.02.2020 r. wysłano prośbę o wydanie opinii dotyczącej przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia do 5 ekspertów klinicznych:

- Prof. dr hab. med. Sylwia Kołtan – Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej,
- Prof. dr hab. med. Joanna Narbutt – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii,

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Do dnia przekazania raportu nie otrzymano opinii od żadnego eksperta.

<sup>3</sup> Kod EAN: 05909991053833

(na podstawie [Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r.](#) w sprawie wykazu refundowanych leków (...) na 1 marca 2020 r.)

**Dodatkowe informacje o pacjencie, którego dotyczy wniosek o RDTL.** W toku korespondencji elektronicznej z lekarzem prowadzącym uzyskano dodatkowe informacje na temat pacjenta:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W przebiegu choroby u dorosłej pacjentki [Redacted] stwierdzono [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Korespondencja z lekarzem prowadzącym]

**Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji.** Produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji *STAT1* oraz *NCF1*, nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Jednakże Agencja oceniała produkt leczniczy Jakavi w latach 2014, 2016 i 2018 w odrębnych od wnioskowanego, następujących wskazaniach:

- ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0) – RDTL, 2018 r.

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [OPA 2018<sup>4</sup>, ORP 2018<sup>5</sup>]

- leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4 – AWA, 2016 r.

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [RPA 2016<sup>6</sup>, SRP 2016<sup>7 8 9</sup>]

- leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – AWA, 2014 r.

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [RPA 2014<sup>10</sup>, SRP 2014<sup>11 12 13</sup>]

## 2.1. Problem zdrowotny

### 2.1.1. Pierwotne niedobory odporności

#### Klasyfikacja ICD-10:

- D80 – Niedobory odporności z przewagą defektu odporności humoralnej (10);
- D81 – Mieszane niedobory odpornościowe (8)
  - Nie obejmuje: autosomalna recesywna agammaglobulinemia (typu szwajcarskiego) (D80.0)*
- D83 – Pospolity zmienny niedobór odporności (5)
- D84 – Inne niedobory odporności (4), w tym:
  - **D84.8 – Inne określone niedobory odporności** (ICD-10 wskazane w zleceniu MZ)

#### Definicja

Niedobory odporności (ang. *immune deficiency*) to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Ze względu na etiopatogenezę dzieli się na:

1. Pierwotne (wrodzone) – przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego;
2. Wtórne (nabyte) – spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą.

[Szczeklik 2018]

Pierwotne niedobory odporności w odróżnieniu od wtórnych niedoborów odporności występują przez cały okres życia, nie są powodowane przez współistniejące okoliczności, nigdy nie ustępują całkowicie. Z uwagi na heterogenny charakter choroby ich aktywność kliniczna jest zróżnicowana. Aktywność choroby charakteryzuje się szerokim spektrum objawów od ciężkich złożonych niedoborów odporności, które nieleczone doprowadzają do śmierci w wieku niemowlęcym lub wczesnodziecięcym, do łagodnie przebiegających niedoborów odporności, które czasami mogą być zdiagnozowane w wieku dorosłym.

[Kotyła 2015]

<sup>4</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/009/REK/RdtI\\_3\\_2018\\_Jakavi.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/009/REK/RdtI_3_2018_Jakavi.pdf)

<sup>5</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/009/ORP/U\\_7\\_42\\_180205\\_opinia\\_24\\_JAKAVI\\_ruksolitynib\\_RDTL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/009/ORP/U_7_42_180205_opinia_24_JAKAVI_ruksolitynib_RDTL.pdf)

<sup>6</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/135/REK/RP\\_48\\_2016\\_Jakavi\\_do%20podpisu\\_JTM.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/REK/RP_48_2016_Jakavi_do%20podpisu_JTM.pdf)

<sup>7</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/135/SRP/U\\_286\\_20160801\\_stanowisko\\_77\\_Jakavi\\_ruksolitynib\\_5mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_286_20160801_stanowisko_77_Jakavi_ruksolitynib_5mg_w_ref.pdf)

<sup>8</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/135/SRP/U\\_287\\_20160801\\_stanowisko\\_78\\_Jakavi\\_ruksolitynib\\_15mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_287_20160801_stanowisko_78_Jakavi_ruksolitynib_15mg_w_ref.pdf)

<sup>9</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/135/SRP/U\\_288\\_20160801\\_stanowisko\\_79\\_Jakavi\\_ruksolitynib\\_20mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_288_20160801_stanowisko_79_Jakavi_ruksolitynib_20mg_w_ref.pdf)

<sup>10</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/047/REK/RP\\_120\\_2014\\_Jakavi\\_\(ruksolitynib\).pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/REK/RP_120_2014_Jakavi_(ruksolitynib).pdf)

<sup>11</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/047/SRP/U\\_17\\_265\\_140512\\_stanowisko\\_134\\_Jakavi\\_5\\_mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_265_140512_stanowisko_134_Jakavi_5_mg_w_ref.pdf)

<sup>12</sup>

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/047/SRP/U\\_17\\_266\\_140512\\_stanowisko\\_135\\_Jakavi\\_15\\_mg\\_w\\_ref\\_poprawne.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_266_140512_stanowisko_135_Jakavi_15_mg_w_ref_poprawne.pdf)

<sup>13</sup> [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/047/SRP/U\\_17\\_267\\_140512\\_stanowisko\\_136\\_Jakavi\\_20\\_mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_267_140512_stanowisko_136_Jakavi_20_mg_w_ref.pdf)

Wg IUIS (2014) pierwotne niedobory odporności można podzielić na:

1. Złożone niedobory odporności (komórek B i T):  
*ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X; ciężki złożony niedobór odporności o nieznanym przyczynie; zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego  $\kappa B$  (NG $\kappa B$ ); samoistny niedobór limfocytów CD4 (ICD4L)*
2. Złożone niedobory odporności z objawami towarzyszącymi lub zespołowymi (dobrze zdefiniowane zespoły z niedoborem odporności):  
*zespół Wiskotta i Aldricha; zespół ataksja-teleangiektazja; zespół DiGeorg'a (hipoplazja grasicy); zespół hiper-IgE (HIES); zespół upośledzonej odporności, zaburzeń rozwoju twarzoczaszki i niestabilności centromerów (ICF)*
3. Niedobory w przeważającym stopniu przeciwciał (niedobory odporności humoralnej):  
*wrodzona agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X; agammaglobulinemia autosomalna recesywna – zespół hiper-IgM; pospolity zmienny niedobór odporności (CVID); niedobór IgA (SIGAD); defekt różnicowania limfocytów B w komórki IgA<sup>+</sup>; niedobór podklas IgG (IGGSD); niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (SAD); przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (THI)*
4. Choroby dysregulacji immunologicznej:  
*zespół Chediaka i Higashiego (zaburzenia formowania lizosomów); zespół Griscellego; zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (XLP); rodzinna limfohistocytoza hemofagocytarna*
5. Wrodzone defekty komórek fagocytujących (ich liczby i/lub funkcji):  
*przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD; upośledzenie zdolności do wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów); niedobór cząsteczek adhezyjnych (LAD); zespół Kostmanna (wrodzona cykliczna lub przewlekła neutropenia – zahamowanie dojrzewania granulocytów na poziomie promielocyta); neutropenia sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją genu WASP; Zespół Shwachmanna-Diamonda; zespół Bartha; zaburzenia osi IL-12/IFN- $\gamma$  (np. defekt receptora  $\alpha$  lub  $\beta$  IFN- $\gamma$ , defekt receptora  $\beta_1$  IL-12); neutropenia cykliczna*
6. Defekty odporności wrodzonej:  
***przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (CMCC)***; zespół WHIM; niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych NK
7. Zaburzenia autozapalne:  
*rodzinna gorączka śródziemnomorska; zespół Muckl'a i Wellsa*
8. Niedobory składników dopełniacza:  
*wrodzony obrzęk naczyń ruchomy; wrodzony atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy*
9. Fenokopie pierwotnych niedoborów odporności – będące w rzeczywistości wynikiem mutacji somatycznych.

[Szczeklik 2018]

## Epidemiologia

Pierwotne niedobory odporności są chorobami rzadko występującymi. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń. W Polsce ok. 50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% – zaburzenia odpowiedzi komórkowej, 10% – zaburzenia fagocytozy, 3% – niedobory dopełniacza; pozostałe (m.in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie interferonów) są bardzo rzadkie.

[Szczeklik 2018]

Pierwotne niedobory odporności (PNO) stanowią grupę ponad 350 defektów genetycznych, które prowadzą do nieprawidłowo funkcjonującego układu odpornościowego. Objawy skórne są częste w PNO – dotyczą od 40% do 70% pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności. Zmiany skórne w PNO często stanowią charakterystyczny objaw w momencie stawiania początkowej diagnozy niedoboru odporności w dzieciństwie.

Infekcje skórne są najczęstszym objawem skórnym występującym w PNO, a wypryskowe zapalenie skóry (*eczematous dermatitis*) jest drugim najczęstszym objawem skórnym zgłaszanym w PNO.

[Lehman i Gordon 2019]

Część chorób z niedoboru odporności dziedziczy się jednogenowo, a ich transmisje i ryzyko przeniesienia na potomstwo można przewidzieć na podstawie genetyki Mendelowskiej. Częściej jednak niedobory odporności dziedziczone są autosomalnie recesywnie, o różnorodnej penetracji objawów. Pierwotne niedobory odporności zwykle objawiają się ciężkimi, nawracającymi zakażeniami.

[Kotyła 2015]

### **Mutacje w genach *STAT1* i *NCF1* a niedobory odporności**

Geny *STAT1* i *NCF1* ujęte są w bazie danych o opisanych chorobach uwarunkowanych genetycznie występujących u człowieka (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM<sup>14</sup>). Są to geny o udokumentowanym znaczeniu klinicznym jako geny związane z pierwotnymi niedoborami odporności.

Gen *STAT1* (OMIM: 600555) wiązany jest z mendelowską podatnością na choroby mykobakteryjne z powodu częściowego niedoboru białka *STAT1*, podatnością na zakażenia wirusowe oraz zespołem enteropatii autoimmunologicznej (podatnością na przewlekłe infekcje).

[ORPHANET]

Najczęstszą mutacją genetyczną zidentyfikowaną u pacjentów z fenotypem CMCC jest autosomalna dominująca mutacja nabycia funkcji<sup>15</sup> w genie *STAT1*. *STAT1* jest czynnikiem transkrypcyjnym ważnym dla rozwoju komórek TH1. Odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi komórkowej na interferony i odgrywa kluczową rolę w wielu szlakach angażujących hormony, interleukiny i czynniki wzrostu. Mutacje nabycia funkcji w genie *STAT1* znaleziono w domenie cewki zwojowej lub w domenie wiążącej DNA *STAT1*. Mutacje te powodują przedłużoną fosforylację białka *STAT1*, co prowadzi do przedłużonej aktywności czynnika transkrypcyjnego w odpowiedzi na IFN- $\alpha$ /b, IFN- $\gamma$  i IL-27, które hamują rozwój komórek TH17, a także w odpowiedzi na IL-6 i IL-21, które normalnie aktywują czynnik transkrypcyjny *STAT3* zamiast *STAT1*.

Mutacje nabycia funkcji w genie *STAT1* powodują fenotyp kandydozy skórno-śluzówkowej i inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym kokcydioidomikozę i histoplazmozę. Ponadto pacjenci są narażeni na zwiększoną podatność na bakteryjne zakażenia rodzinno-płucne, prątkowe i herpeswirusowe. Autoimmunizacja jest często związana z mutacją nabycia funkcji w genie *STAT1*, przy czym autoimmunologiczna choroba tarczycy jest zgłaszana u 44% z 1 dużej grupy pacjentów. Inne zgłaszane stany autoimmunologiczne obejmują autoimmunologiczne cytopenie, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, bielactwo i łysienie. Zgłaszano również nowotwory złośliwe oraz tętniaki aorty i mózgu.

[Lehman i Gordon 2019]

Gen *NCF1* koduje wytwarzanie białka zwanego neutrofilowym czynnikiem cytozolowym 1 (znanym również jako p47-phox). Białko to jest jedną częścią (podjednostką) grupy białek, które tworzą kompleks enzymów zwany oksydazą NADPH, która odgrywa istotną rolę w układzie odpornościowym.

Mutacje w genie *NCF1* stanowią około 25% przypadków przewlekłej choroby ziarniniakowej<sup>16</sup>. Osoby z tym zaburzeniem są narażone na zwiększone ryzyko nawracających epizodów infekcji i stanów zapalnych z powodu osłabionego układu odpornościowego. Mutacje, które powodują to zaburzenie, występują w obu kopiach genu *NCF1* w każdej komórce. Dziewięćdziesiąt pięć procent dotkniętych osób ma mutację znaną jako deltaGT, która usuwa dwa bloki strukturalne DNA z genu *NCF1* w obszarze zwanym eksonem 2 (zapisanym jako 75\_76delGT). Ta zmiana genetyczna prowadzi do wytworzenia anormalnie krótkiej, niefunkcjonalnej wersji czynnika cytozolowego neutrofilu 1. Inne, rzadziej występujące mutacje zakłócają także funkcję lub wytwarzanie czynnika cytosolowego neutrofilu 1. Bez tego białka oksydaza NADPH nie może się prawidłowo zgromadzić lub

<sup>14</sup> <https://www.omim.org/>

<sup>15</sup> Jest to mutacja, która nadaje białku nietypową aktywność. Ze względu na ich charakter mutacje nabycia funkcji są zwykle dominujące [Brown 2007]

<sup>16</sup> Średnią częstość urodzeń osób z przewlekłą chorobą ziarniniakową na całym świecie szacuje się na 1/217 000 [ORPHANET: Przewlekła choroba ziarniniakowa, Źródło: [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Przewlekla\\_choroba\\_ziarniniakowa\\_PL\\_pl\\_PRO\\_ORPHA379.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Przewlekla_choroba_ziarniniakowa_PL_pl_PRO_ORPHA379.pdf) dostęp: 21.02.2020 r.]

funkcjonować. Fagocyty nie są w stanie wytwarzać reaktywnych form tlenu w celu zabicia drobnoustrojów inwazyjnych, a aktywność neutrofilii nie jest regulowana. Brak oksydazy NADPH powoduje zwiększenie podatności na wiele rodzajów infekcji oraz na rozwój nadmiernego stanu zapalnego.

[NIH GHR 2020]

## 2.1.2. Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych

### Klasyfikacja ICD-10:

- brak jasno zdefiniowanego kodu dla wskazania pn. „przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa”<sup>17</sup>

### Klasyfikacja ICD-11:

- 1F23.1 Candidosis of skin or mucous membranes

### Klasyfikacja ORPHANETu rzadkich chorób genetycznych<sup>18</sup>:

➤ Rzadkie choroby genetyczne (ORPHA: 98053)

↳ Rzadka choroba immunologiczna uwarunkowana genetycznie (ORPHA: 183770)

↳ Pierwotny niedobór odporności (ORPHA: 101997)

↳ Pierwotny niedobór odporności z powodu defektu odporności wrodzonej (ORPHA: 101988)

↳ Genetyczna podatność na infekcje wywołane przez szczególne patogeny (ORPHA: 183710)

↳ **Przewlekła kandydoza błon śluzowych i skóry (ORPHA: 1334, przypisano kod ICD-10: B37.2)**

### Klasyfikacja ORPHANETu rzadkich chorób immunologicznych<sup>19</sup>:

➤ Rzadkie choroby autoimmunologiczne (ORPHA: 98004)

↳ Pierwotny niedobór odporności (ORPHA: 101997)

↳ Pierwotny niedobór odporności z powodu defektu odporności wrodzonej (ORPHA: 101988)

↳ Genetyczna podatność na infekcje wywołane przez szczególne patogeny (ORPHA: 183710)

↳ **Przewlekła kandydoza błon śluzowych i skóry (ORPHA: 1334, przypisano kod ICD-10: B37.2)**

## Definicja

Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych (ang. *chronic mucocutaneous candidiasis*, CMCC, CMC) 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 oraz mutację receptora sierociego C związanego z kwasem retinowym (RORC). Złożone zespoły z kandydozą

<sup>17</sup> Komentarz Analityków: Istnieje możliwość zakwalifikowania wnioskowanego rozpoznania pod kodami ICD-10:

- B37 – kandydoza (Candidosis) – łącznie 11 rozszerzeń:  
B37.0 – Zapalenie jamy ustnej wywołane przez *Candida*, B37.1 – Kandydoza płucna; **B37.2 – Kandydoza skóry i paznokci**, B37.3 – Kandydoza sromu i pochwy (N77.1\*); B37.4 – Kandydoza umiejscowiona w innych częściach okolicy moczowo-płciowej; B37.5 – Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez *Candida* (G02.1\*); B37.6 – Zapalenie wsierdzia wywołane przez *Candida* (I39.8\*); B37.7 – Posocznica wywołana przez *Candida*; B37.8 – Kandydoza o innym umiejscowieniu; B37.9 – Kandydoza, nieokreślona.
- B89 – Choroby pasożytnicze, nieokreślone.

<sup>18</sup> [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Classif.php?lng=PL&data\\_id=156&PatId=18312&search=Disease\\_Classif\\_Simple&new=1](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=PL&data_id=156&PatId=18312&search=Disease_Classif_Simple&new=1), dostęp: 25.02.2020 r.

<sup>19</sup> [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Classif.php?lng=PL&data\\_id=195&PatId=18312&search=Disease\\_Classif\\_Simple&new=1](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=PL&data_id=195&PatId=18312&search=Disease_Classif_Simple&new=1), dostęp: 25.02.2020 r.

śluzówkowo-skórną jako główną cechą zakaźną obejmującą: autoimmunologiczną poliendokrynopatię, kandydozę i dysplazję ektodermalną (APECED) oraz autosomalny dominujący zespół hiper-IgE.

[Lehman i Gordon 2019]

Nie istnieje standardowa klasyfikacja kandydozy skóry i błon śluzowych, wystarczy znać następujące jej postaci:

- **przewlekła rodzinna kandydoza skóry i błon śluzowych,**
- przewlekła rodzinna kandydoza skóry i błon śluzowych ze współistniejącą chorobą tarczycy (OMIM 606415),
- przewlekła rodzinna kandydoza paznokci przebiegająca z niedoborem ICAM-1 (OMIM 607644),
- autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogrudkowej typu 1 (OMIM 240300),
- przewlekła późna kandydoza skóry i błon śluzowych,
- przewlekła rozlana kandydoza skóry i błon śluzowych,
- zespół endokrynopatii drożdżakowej.

[Korting 2010]

Typową manifestacją kliniczną przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej jest kandydoza skórno-śluzówkowa z endokrynopatią z autoimmunizacji.

[Szczeklik 2018]

## Epidemiologia

### Komentarz analityczny:

- Wg informacji zawartych na stronie internetowej w bazie chorób rzadkich ORPHANETu, rozpowszechnienie przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej jest nieznane.  
[ORPHANET 1334]
- 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<sup>20</sup> (ORPHA: 391487, OMIM: 614162), spowodowanego mutacją w genie *STAT1*, na stronie internetowej ORPHANET odnaleziono informację mówiącą o tym, że rozpowszechnienie tego zespołu wynosi: <1 / 1 000 000.  
[ORPHANET 391487]

W związku z powyższym oraz ze względu na specyfikę choroby rzadkiej, oszacowanie występowania przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej w przebiegu niedoborów odporności z potwierdzonymi mutacjami w genach *STAT1* oraz *NCF1* w populacji polskiej jest utrudnione.

## Rokowanie

Przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa może prowadzić do przedwczesnej śmierci z powodu rozsianego zakażenia *Candida* spp., posocznicy, zapalenia płuc lub tętniaków grzybiastych.

Pacjenci mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka skóry oraz raka ucha, nosa i przełyku.

[Hon i Oakley 2017]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z pięciu ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

<sup>20</sup> [Źródło: [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PL&data\\_id=22628&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Zespe--a-enteropatia-autoimmunologiczna-i-endokrynopatia---podatno-u---na-przewlek-ae-infekcje&title=Zespe--a-enteropatia-autoimmunologiczna-i-endokrynopatia---podatno-u---na-przewlek-ae-infekcje&search=Disease\\_Search\\_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=22628&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Zespe--a-enteropatia-autoimmunologiczna-i-endokrynopatia---podatno-u---na-przewlek-ae-infekcje&title=Zespe--a-enteropatia-autoimmunologiczna-i-endokrynopatia---podatno-u---na-przewlek-ae-infekcje&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0), dostęp: 28.02.2020 r.



Zgodnie z literaturą, skutkiem następstw ocenianego stanu zdrowia jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia, jak również zwiększone ryzyko zachorowania na raka skóry oraz raka ucha, nosa i przełyku [Hon i Oakley 2017].

Ponadto zgodnie z przekazaną od lekarza prowadzącego historią choroby wskazano, że

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Jakavi].

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Jakavi, ruksolitynib, tabletki, 20 mg, 56 tabletek, kod EAN: 05909991053833
<b>Wnioskowane wskazanie*</b>	przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji <i>STAT1</i> oraz <i>NCF1</i> **
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p><u>1. Włóknienie szpiku (ang. Myelofibrosis – MF)</u> Produkt leczniczy Jakavi 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 czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.</p> <p><u>2. Czerwieńca prawdziwa (ang. Polycythaemia vera – PV)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	20 mg, 2 x dziennie
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Objaśnienia:

\* – pierwotne brzmienie wskazania ze zlecenia Ministra Zdrowia zostało zmodyfikowane w zakresie przypisania brzmienia jednostki chorobowej do kodu ICD-10 oraz korekty omyłki pisarskiej dotyczącej nazwy genu *NCF1*. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale Problem decyzyjny (str. 10)

\*\* - **Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych (patrz: ChPL Jakavi).**

### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Jakavi

1. Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE18

2. Mechanizm działania:

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC50 wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

MF i PV należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 i 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 eksonie12) 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 IC50 wahających się od 80 do 320 nM.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu dokonano przeszukiwania baz Medline, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.02.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9. *Załączniki*.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z kandydozą skórno-słuzówkową w przebiegu wrodzonych niedoborów odporności*	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	ruksolitynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny, z wykluczeniem leków we wcześniejszym leczeniu pacjenta	lek wcześniej stosowany u pacjenta
Punkty końcowe (O)	dowolne	brak
Rodzaj badania (S)	- w pierwszej kolejności poszukiwano badań RCT, w razie ich braku wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności, - publikacje w pełnym tekście, - publikacje w języku angielskim lub polskim	- publikacje w postaci abstraktu, - publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

\* - dowolna mutacja genetyczna; nie ograniczono do mutacji w genach wskazanych w zleceniu MZ (tj. *STAT1*, *NCF1*)

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: AlShehri 2019 (opis przypadku), Bloomfield 2018 (opis przypadku), Zimmerman 2017 (seria przypadków), Mossner 2016 (opis przypadku), Higgins 2015 (opis przypadku), których szczegółową charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.**

Badanie	Cel i metodyka	Populacja
<p><b>AlShehri 2019</b> <b>UK</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy DL i TAS wynagradzani za prowadzenie badania przez Medical Research Council Confidence in Concept Grant (Grant No. BH152850). Autor TAS wynagradzany przez King Faisal Specialist Hospital &amp; Research Centre grant, Saudi Arabia. Autor FG wynagradzany przez Deutsche Forschungsgemeinschaft.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV D</p>	<p><u>Cel:</u> Charakterystyka mutacji w genie <i>STAT1</i> znalezionej u 10-letniego chłopca</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opis przypadku</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> Ruksolitynib – podawany przez 6 miesięcy, 25 mg dwa razy dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Mutacja w genie <i>STAT1</i></p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> brak</p> <p><u>Charakterystyka pacjenta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10-letni chłopiec narodowości irlandzkiej z pierwotnym niedoborem odporności. Nawracające infekcje dróg oddechowych. Choroby wirusowe, takie jak: półpasiec i mięczak zakaźny miały ciężki przebieg. Występowała przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa. Wystąpiło lekooporne aftowe zapalenie jamy ustnej.</li> </ul>
<p><b>Bloomfield 2018</b> <b>Czechy</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Finansowanie w ramach grantu nr NV18-05-00162 i 15-28541A oba przyznane przez Ministerstwo Zdrowia Republiki Czeskiej, grant nr 954218 i</p>	<p><u>Cel:</u> Opis efektów leczenia ruksolityn b em u 12-letniego chłopca z mutacją w genie <i>STAT1</i> i przewlekłą kandydozą skórno-słuzówkową.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opis przypadku</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Mutacja w genie <i>STAT1</i></p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> brak</p> <p><u>Charakterystyka pacjenta:</u></p>

Badanie	Cel i metodyka	Populacja
460218 oba przyznane przez Charles University Grant Agency, grant nr P302/12/G101 przyznany przez Grant Agency Republiki Czeskiej, oraz wsparcie instytucjonalne z University Hospital Motol nr 00064203  <u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV D	<u>Interwencja:</u> Ruksolitynib podawany przez 6 miesięcy, zmienne dawki od 0 do 20 mg/m <sup>2</sup> /dzień.	12-letni chłopiec narodowości czeskiej z przewlekłą kandydozą skórno-słuzówkowa od drugiego miesiąca życia. Występowało lekooporne aftowe zapalenie jamy ustnej.
<b>Zimmerman 2017</b> <b>USA, Holandia</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Badanie finansowane przez Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. FvdV wynagradzany przez the European Research Area (ERA)-Net for Research Programs on Rare Diseases "EURO-CMC." MGN wynagradzany w ramach grantu European Research Council (ERC) Consolidator Grant (#310372).  <u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV B	<u>Cel:</u> Opis sześciu przypadków pacjentów z wykrytą mutacją w genie <i>STAT1</i> .  <u>Informacje o badaniu:</u> • Opis serii przypadków. • Tylko <b>jeden z pacjentów</b> spełniał kryteria przeglądu sporządzanego na potrzeby niniejszego raportu tj. występowała przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa i zastosowano leczenie ruksolitynibem.  <u>Interwencja:</u> Ruksolitynib – podawany przez 1 miesiąc, 20 mg dwa razy dziennie.	<u>Kryteria włączenia:</u> Mutacja w genie <i>STAT1</i>  <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak  <u>Charakterystyka pacjenta:</u> 42-letni mężczyzna z ciężkim przypadkiem grzybicy stóp spowodowaną przez <i>Trychophyton interdigitale/mentagrophytes</i> i przewlekłą kandydozą skórno-słuzówkową.
<b>Mossner 2016</b> <b>UK</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Badanie finansowane przez the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF 01EO1303, CCI) oraz the European Union's Marie-Curie Initial Training Network 'IMRESFUN' (MC-ITN-606786)  <u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV D	<u>Cel:</u> Opis efektów leczenia ruksolitynibem u pacjenta z mutacją w genie <i>STAT1</i> i przewlekłą kandydozą skórno-słuzówkową.  <u>Informacje o badaniu:</u> • Opis przypadku  <u>Interwencja:</u> Ruksolitynib – podawany przez 5 miesięcy. Dawkowanie: - początkowo 20 mg dziennie, - po 60 dniach od rozpoczęcia terapii zwiększone do 40 mg.	<u>Kryteria włączenia:</u> Mutacja w genie <i>STAT1</i>  <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak  <u>Charakterystyka pacjenta:</u> Dorosły pacjent (nie określono wieku), u którego pomimo leczenia od ponad 25 lat występowała kandydoza jamy ustnej i przełyku, co doprowadziło do rozwoju owrzodzenia języka i przełyku utrudniającego polykanie.
<b>Higgins 2015</b> <b>Irlandia</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych  <u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV D	<u>Cel:</u> Opis efektów leczenia ruksolitynibem u 28-letniej kobiety z mutacją w genie <i>STAT1</i> , łysieniem plackowatym i przewlekłą kandydozą skórno-słuzówkową.  <u>Informacje o badaniu:</u> • Opis przypadku  <u>Interwencja:</u> Ruksolitynib – podawany przez 6 miesięcy, 20 mg dwa razy dziennie	<u>Kryteria włączenia:</u> Mutacja w genie <i>STAT1</i>  <u>Charakterystyka pacjenta:</u> 28-letnia kobieta z łysieniem plackowatym i przewlekłą kandydozą skórno-słuzówkową. Oporna na leczenie kandydoza ust występująca od dzieciństwa.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Szczegółowy opis wyników leczenia ruksolitynibem (opisy przypadku: AIShehri 2019, Bloomfield 2018, Mossner 2016, Higgins 2015; seria przypadków: Zimmerman 2017).

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>AIShehri 2019</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustąpienie zmęczenia i objawów aftowego zapalenia jamy ustnej.</li> <li>• Po zakończeniu leczenia ruksolitynibem zapadła decyzja o zakwalifikowaniu pacjenta do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W trakcie leczenia ruksolitynibem wystąpiły liczne infekcje, w tym głównie epizody półpaśca oraz infekcje dolnych dróg oddechowych.</li> </ul>

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>Bloomfield 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy kandydozy wyraźnie zaczęły ustępować po podaniu ruksolitynibu.</li> <li>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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia.</li> </ul>
<b>Zimmerman 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stan stóp uległ pogorszeniu w trakcie leczenia ruksolitynibem, dlatego przerwano terapię już po jednym miesiącu podawania (na stopach nie znajdowała się kandydoza).</li> <li>W publ kacji brak informacji, czy zaczęła ustępować kandydoza skórno-śluzówkową.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>
<b>Mossner 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nasilenie kandydozy jamy ustnej i przełyku zmniejszyło się, jednak nawet po 5 miesiącach podawania ruksolitynibu objawy kandydozy nie ustąpiły całkowicie.</li> <li>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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wystąpiło 1 zdarzenie niepożądane (nie określono stopnia) – w 2. tygodniu leczenia doszło do ciężkiej infekcji górnych dróg oddechowych.</li> </ul>
<b>Higgins 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy kandydozy w ustach ustąpiły całkowicie. Nawrót nastąpił już w 2. tygodniu po zakończeniu leczenia, pomimo przyjmowania przez pacjentkę flukonazolu.</li> <li>W 2. tygodniu leczenia rozpoczął się intensywny odrost włosów. Efekt utrzymał się do 6. miesiąca po zakończeniu leczenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>

### Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego:

- Odnaleziono łącznie pięć publikacji: cztery opisy przypadku (AIShehri 2019, Bloomfield 2018, Mossner 2016, Higgins 2015) i jeden opis serii przypadków (Zimmerman 2017), w których w leczeniu zastosowano ruksolitynib łącznie u pięciu pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową i mutacją w genie *STAT1*:
  - w czterech opisach przypadku (AIShehri 2019, Bloomfield 2018, Mossner 2016, Higgins 2015) leczenie ruksolitynibem skutkowało ustąpieniem objawów kandydozy skórno-śluzówkowej i poprawą ogólnego stanu pacjenta;
  - w pracach Bloomfield 2018 oraz Higgins 2015 wskazano, że przerwanie leczenia ruksolitynibem, skutkowało szybkim nawrotem objawów kandydozy skórno-śluzówkowej (w przedziale czasowym od kilku do kilkunastu dni od zaprzestania podawania leku);
  - w trzech odnalezionych pracach (AIShehri 2019, Zimmerman 2017, Mossner 2016) 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 kandydoza.

### 3.1.4. Dodatkowe informacje

#### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z pięciu ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

#### Informacje na podstawie ChPL

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<sup>21</sup> (<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;

<sup>21</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE wersja 3.0 [ChPL Jakavi]

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 krwimocz); 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. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych 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. Badania powinny uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i (lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub), jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność.
- 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. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

W dniu 24.02.2020 r. przeprowadzono wyszukanie dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) na stronach internetowych URPL, EMA i FDA. 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).

[EudraVigilance – <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>, dostęp: 20.02.2020]

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).

[VigiAccess – <http://www.vigiaccess.org/>, dostęp: 22.02.2020]

### 3.1.5. Komentarz do analizy klinicznej

W związku z powyższą analizą skuteczności i bezpieczeństwa stwierdzono następujące ograniczenia:

- Nie odnaleziono badań klinicznych wysokiej jakości (randomizowane badania kliniczne, badania komparatywne, badania jednoramienne, inne) czy opracowań wtórnych dotyczących leczenia ruksolitynibem pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową w przebiegu innych określonych niedoborów odporności z obecnością mutacji w genach *STAT1* i *NCF1*.
- Analizę kliniczną oparto o jedyne dostępne dowody naukowe w postaci opisów przypadków. Przy czym należy zaznaczyć, że dotyczyły one leczenia ruksolitynibem pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową w przebiegu niedoborów odporności, u których raportowano jedynie mutację w genie *STAT1*. Na podstawie analizy problemu zdrowotnego należy stwierdzić, że jest mutacja w genie *STAT1* jest powiązana z wystąpieniem m. in. przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej.
- Nie odnaleziono żadnej publikacji, w której stosowano ruksolitynib u pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową w przebiegu niedoborów odporności z jednocześnie występującymi mutacjami w genach *STAT1* i *NCF1*.
- Nie odnaleziono publikacji dotyczącej przedmiotowej interwencji u pacjentów, u których niedobór odporności oraz przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową warunkowany byłby wyłącznie mutacją w genie *NCF1*.
- Na podstawie analizy włączonych opisów przypadków odnaleziono skąpe informacje w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu u opisywanych pacjentów z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową i niedoborami odporności z obecnością mutacji w genie *STAT1*.

## **4. 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.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z pięciu ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Do dnia publikacji raportu nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej zawierającej informacje w zakresie istnienia alternatywnej technologii medycznej.

W dniu 25.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła pod kątem zarówno niedoborów odporności, w tym mutacji w genach *STAT1* i *NCF1*, jak również pod kątem leczenia kandydoz dowolnego typu:

- polskie: Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/>)
- ogólnoeuropejskie: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (<https://www.escmid.org/>)
- światowe: Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>)
- amerykańskie: Infectious Diseases Society of America (<https://www.idsociety.org/>)
- inne: <https://www.tripdatabase.com/>, [www.google.com](http://www.google.com).

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, w których opisywano leczenie, zarówno objawowe, jak i przyczynowe, przewlekłej kandydozy skórno-śluzówkowej 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ECIL-6 2017</b> <b>Europa</b></p>	<p>Rekomendacje dla pierwszej linii leczenia kandydemii dla <i>C. albicans</i> (tożsame substancje lecznicze wskazano dla pozostałych gatunków <i>Candida spp.</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– echinokandyny (stopień AI)</li> <li>– flukonazol (stopień AI)</li> <li>– kompleks lipidowy amfoterycyny B (stopień AII)</li> <li>– dyspersja koloidalna amfoterycyny B (stopień AII)</li> <li>– deoksyholan amfoterycyny B (stopień CI)</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u> A – Dobre dowody na poparcie zalecenia dotyczącego stosowania; C – Słabe dowody na poparcie zalecenia dotyczącego stosowania</p> <p><u>Poziom jakości dowodów:</u> I – Dowody z <math>\geq 1</math> prawidłowo randomizowanego, kontrolowanego badania; II – Dowody pochodzące z <math>\geq 1</math> dobrze zaplanowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych przypadków badań analitycznych</p>
<p><b>IDSA 2015</b> <b>USA</b></p>	<p>Zgodnie z wytycznymi IDSA 2015, pacjenci z odpornymi na flukonazol zakażeniami <i>Candida</i> powinni być traktowani tak samo jak pacjenci z AIDS, u których rozwijają się odporne na azole zakażenia.</p> <p><u>Leczenie kandydozy u pacjentów bez neutropenii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Echinokandyna (kaspofungina):</b> dawka początkowa 70 mg, następnie 50 mg dziennie; <b>mikafungina:</b> 100 mg na dobę; <b>anidulafungina:</b> dawka początkowa 200 mg, następnie 100 mg na dobę) jest zalecana jako terapia wstępna (silna rekomendacja; dowody wysokiej jakości),</li> <li>• <b>Flukonazol</b>, dożylnie lub doustnie, 800 mg (12 mg/kg), następnie 400 mg (6 mg/kg) dziennie jest dopuszczalną alternatywą dla <b>echinokandyny</b> jako wstępna terapia u wybranych pacjentów, także tych, którzy nie są krytycznie chorzy i u których uważa się za mało prawdopodobne, aby mieli odporny na flukonazol gatunek <i>Candida</i>, (silna rekomendacja; dowody wysokiej jakości),</li> <li>• Przejście z <b>echinokandyny</b> na <b>flukonazol</b> (zwykle w ciągu 5–7 dni) jest zalecane u pacjentów, którzy są stabilni klinicznie, mają izolaty wrażliwe na flukonazol (np. <i>C. albicans</i>) i mają ujemne wyniki powtarzalnych posiewów krwi po rozpoczęciu terapii przeciwgrzybiczej (silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości),</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku zakażeń wywołanych przez <i>C. glabrata</i>, przejście na wyższą dawkę <b>flukonazolu</b> 800 mg (12 mg/kg) dziennie lub <b>worykonazolu</b> 200–300 (3–4 mg/kg) dwa razy na dobę powinno być rozważane tylko u pacjentów z izolatami podatnymi na <b>flukonazol</b> lub <b>worykonazol</b> (silna rekomendacja; dowody niskiej jakości),</li> <li>Preparat lipidowy <b>amfoterycyna B</b> (AmB) (3–5 mg/kg dziennie) jest rozsądną alternatywą w przypadku nietolerancji, ograniczonej dostępności lub odporności na inne środki przeciwgrzybicze (silna rekomendacja; dowody wysokiej jakości),</li> <li>Przejsię z <b>AmB</b> na <b>flukonazol</b> jest zalecane po 5–7 dniach u pacjentów, którzy posiadają izolaty wrażliwe na flukonazol, które są klinicznie stabilne, a u których powtarzane hodowle w terapii przeciwgrzybiczej są negatywne (silna rekomendacja; dowody wysokiej jakości),</li> <li>Wśród pacjentów z podejrzeniem zakażenia <i>Candida</i> odpornym na azole i echinokandyne zalecany jest preparat lipidowy <b>AmB</b> (3–5 mg/kg dziennie) (silna rekomendacja; dowody niskiej jakości).</li> <li><b>Worykonazol</b> 400 mg (6 mg/kg) dwa razy na dobę w 2 dawkach, następnie 200 mg (3 mg/kg) dwa razy na dobę jest skuteczny w leczeniu kandydemii, ale ma niewielką przewagę nad <b>flukonazolem</b> jako terapią wstępną (silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości). <b>Worykonazol</b> jest zalecany jako stopniowa terapia doustna (redukcja dawki w czasie) w wybranych przypadkach kandydozy z powodu <i>C. krusei</i> (silna rekomendacja; dowody niskiej jakości).</li> </ul> <p><u>Leczenie u pacjentów z neutropenią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Echinokandyna (kaspofungina):</b> dawka początkowa 70 mg, następnie 50 mg na dobę; <b>mykafungina:</b> 100 mg na dobę; <b>anidulafungina:</b> dawka początkowa 200 mg, a następnie 100 mg na dobę) jest zalecana jako terapia początkowa (silna rekomendacja; dowody o umiarkowanej jakości).</li> <li>Preparat lipidowy <b>AmB</b>, 3–5 mg/kg dziennie, jest skuteczną, ale mniej atrakcyjną alternatywą ze względu na potencjalne działanie toksyczne (silna rekomendacja; dowody o umiarkowanej jakości).</li> <li><b>Flukonazol</b> w dawce początkowej 800 mg (12 mg/kg), a następnie 400 mg (6 mg/kg) na dobę, stanowi alternatywę dla pacjentów, którzy nie są krytycznie chorzy i nie przyjmowali wcześniej na azol (słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości).</li> <li><b>Flukonazol</b> w dawce 400 mg (6 mg/kg) na dobę może być stosowany w jako stopniowa terapia (redukcja dawki w czasie) podczas uporczywej neutropenii u klinicznie stabilnych pacjentów z podatnymi izolatami i udokumentowanym klirensen krwi (słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości).</li> <li><b>Worykonazol</b>, 400 mg (6 mg/kg) dwa razy na dobę dla 2 dawek, a następnie 200–300 mg (3–4 mg / kg) dwa razy na dobę, można stosować w sytuacjach, w których pożądane jest dodatkowe pokrycie pleśni (słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości). <b>Worykonazol</b> może być również stosowany jako stopniowa terapia (redukcja dawki w czasie) u klinicznie stabilnych pacjentów, u których udokumentowano klirens krwi i izolaty podatne na worykonazol (słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości).</li> <li>W przypadku zakażeń wywołanych przez <i>C. krusei</i> zaleca się <b>echinokandyne</b>, preparat lipidowy <b>AmB</b> lub <b>worykonazol</b> (silna rekomendacja; dowody niskiej jakości).</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Silna rekomendacja – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</p> <p>Słaba rekomendacja – choć dane przemawiają za (przeciw) stosowaniu interwencji, autorzy, nie są pewni istotnej przewagi (słabości) interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</p> <p><u>Poziom jakości:</u></p> <p>Wysoka – przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań; Umiarkowana – umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić; Niska – zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego.</p>												
<p>AAAAI 2015 USA</p>	<p><b>Środki przeciwgrzybicze powinny być podstawą leczenia CMCC. (C)</b></p> <p>Wytyczne nie wskazują na konkretne substancje czynne, które należy użyć w leczeniu przeciwgrzybiczym u pacjentów z CMCC.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>C – Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii III lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I lub II</p> <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p>Ia – Dowody z meta-analizy RCT; Ib – Dowody z co najmniej 1 RCT; IIa – Dowody pochodzące z co najmniej jednego badania kontrolowanego bez randomizacji; IIb – Dowody pochodzące z co najmniej 1 innego rodzaju badań quasi-eksperymentalnych; III – Dowody pochodzące z niedoświadczalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania przypadków</p>												
<p>ESCMID 2012 Europa</p>	<p>Zalecenia dotyczące wstępnego ukierunkowanego leczenia kandydemii i kandydozy inwazyjnej u dorosłych pacjentów.</p> <table border="1" data-bbox="335 1832 1444 2042"> <thead> <tr> <th data-bbox="335 1832 678 1870">Interwencja/ dawkowanie</th> <th data-bbox="678 1832 790 1870">SoR/GoE</th> <th data-bbox="790 1832 1444 1870">Uwaga</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="335 1870 678 1937">Anidulafungina 200/100 mg</td> <td data-bbox="678 1870 790 1937">A/I</td> <td data-bbox="790 1870 1444 1937">Należy uwzględnić gatunek (<i>Candida parapsilosis</i>, <i>Candida krusei</i>), mniej interakcji lekowych niż w przypadku kaspofunginy.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="335 1937 678 1993">Kaspofungina 70/50 mg</td> <td data-bbox="678 1937 790 1993">A/I</td> <td data-bbox="790 1937 1444 1993">Należy uwzględnić gatunek (<i>C. parapsilosis</i>)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="335 1993 678 2042">Mikafungina 100 mg</td> <td data-bbox="678 1993 790 2042">A/I</td> <td data-bbox="790 1993 1444 2042">Należy uwzględnić gatunek (<i>C. parapsilosis</i>), mniej interakcji pomiędzy lekami niż przy kaspofunginie, weź pod uwagę etykieter ostrzegawczą EMA</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja/ dawkowanie	SoR/GoE	Uwaga	Anidulafungina 200/100 mg	A/I	Należy uwzględnić gatunek ( <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida krusei</i> ), mniej interakcji lekowych niż w przypadku kaspofunginy.	Kaspofungina 70/50 mg	A/I	Należy uwzględnić gatunek ( <i>C. parapsilosis</i> )	Mikafungina 100 mg	A/I	Należy uwzględnić gatunek ( <i>C. parapsilosis</i> ), mniej interakcji pomiędzy lekami niż przy kaspofunginie, weź pod uwagę etykieter ostrzegawczą EMA
Interwencja/ dawkowanie	SoR/GoE	Uwaga											
Anidulafungina 200/100 mg	A/I	Należy uwzględnić gatunek ( <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida krusei</i> ), mniej interakcji lekowych niż w przypadku kaspofunginy.											
Kaspofungina 70/50 mg	A/I	Należy uwzględnić gatunek ( <i>C. parapsilosis</i> )											
Mikafungina 100 mg	A/I	Należy uwzględnić gatunek ( <i>C. parapsilosis</i> ), mniej interakcji pomiędzy lekami niż przy kaspofunginie, weź pod uwagę etykieter ostrzegawczą EMA											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Amfoterycyna B liposomalna 3mg/kg	B/I	Podobna skuteczność jak mikrofungina, wyższa toksyczność nerkowa niż mikrofungina
	Worykonazol 6/3 mg/kg/dzień	B/I	Ograniczone spektrum w porównaniu z echinokandynami, interakcje lek-lek, ograniczenie formuły dożylniej w zaburzeniach czynności nerek, rozważyć monitorowanie leków terapeutycznych
	Flukonazol 400–800 mg	C/I	Ograniczone spektrum, gorsze niż anidulafungina (szczególnie w podgrupie o wysokiej punktacji APACHE), może być lepsze niż białowce przeciwko <i>C. parapsilosis</i>
	Kompleks lipidowy amfoterycyny B 5 mg/kg	C/II <sup>a</sup>	–
	Deoksycholan amfoterycyny B 0,7–1,0 mg/kg	D/I	Znacząca toksyczność nerkowa i związana z infuzją
	Deoksycholan amfoterycyny + flukonazol	D/I	Skuteczne, ale zwiększone ryzyko toksyczności u pacjentów OIT Brak korzyści związanych z przeżyciem
	Deoksycholan amfoterycyny + fluorocytozyna	D/II	–
	Efungumab + amfoterycyna związana z lipidami B	D/II	–
	Dyspersja koloidalna amfoterycyny B	D/II <sup>a</sup>	–
	Intrakonazol	D/II <sup>a</sup>	–
	Pozakonazol	D/III	–
	<sup>a</sup> – Opublikowany abstrakt (przedstawione na międzynarodowym sympozjum lub spotkaniu) SoR – siła rekomendacji QoE – poziom jakości dowodów		
	<b>Siła rekomendacji:</b> A – Zdecydowanie popiera zalecenie dotyczące stosowania; B – Umiarkowanie popiera zalecenie dotyczące stosowania; C – Marginalne poparcie dla rekomendacji stosowania; D – Popiera zalecenie dotyczące niestosowania <b>Poziom jakości dowodów:</b> I – Dowody z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaplanowanego badania klinicznego, bez randomizacji, z kohortowych lub kontrolowanych przypadków badań analitycznych (najlepiej z >1 ośrodka); z serii przypadków lub z wyników niekontrolowanych doświadczeń; III – Dowody z opinii szanowanych organów, oparte na doświadczeniu klinicznym, studiach przypadków lub sprawozdaniach komitetów ekspertów.		

*Objaśnienia:* ECIL-6 – European Conference on Infections in Leukemia, IDSA – Infectious Diseases Society of America, AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie substancji leczniczych wskazanych w wytycznych praktyki klinicznej z leczeniem, jakie według wskazań lekarza prowadzącego, zostało wykorzystane u pacjentki.

**Tabela 6. Zestawienie substancji leczniczych wskazanych w wytycznych praktyki klinicznej z przebyłym leczeniem pacjentki.**

Wytyczne praktyki klinicznej	Przebyte leczenie	Potencjalny komparator
<b>Azole</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– flukonazol,</li> <li>– worykonazol,</li> <li>– intrakonazol,</li> <li>– posakonazol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– flukonazol,</li> <li>– worikonazol,</li> <li>– itrakonazol,</li> <li>– posakonazol,</li> <li>– klotrimazol (miejscowo)</li> </ul>	Brak
<b>Polieny</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– amfoterycyna B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– amfoterycyna B</li> </ul>	Brak
<b>Echinokandyny</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– kaspofungina,</li> <li>– mykafungina,</li> <li>– anidulafungina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kaspofungina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– mykafungina,</li> <li>– anidulafungina</li> </ul>
<b>Analogi nukleozydów</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– flucytozyna</li> </ul>	Brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>– flucytozyna</li> </ul>

Wytyczne praktyki klinicznej	Przebyte leczenie	Potencjalny komparator
<b>Inne</b>		
Brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>- immunoglobuliny (IVIG),</li> <li>- Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF),</li> <li>- lewofloksacyna</li> </ul>	Brak

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-słuzówkową należą: **mykafungina i anidulafungina**.

Wg informacji przekazanych przez lekarza prowadzącego, [REDACTED]

W dotychczasowym leczeniu pacjentka otrzymywała kaspofunginę, jednak zgodnie z przekazanymi informacjami żadne zastosowane leczenie nie skutkowało uzyskaniem istotnej stałej poprawy stanu zdrowia. 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 dla pacjenta i nie będą one stanowić technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Złożony wniosek nie dotyczy leczenia objawowego kandydozy przy użyciu leków przeciwgrzybiczych, natomiast leczenia przewlekłej kandydozy skórno-słuzówkowej 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-słuzówkowej, 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), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię 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.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib), który jest aktualnie refundowany 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).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 *ustawy o świadczeniach*, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 7. Ceny i koszty produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib), 20 mg, 56 tabletek.**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt trzymiesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
według obwieszczenia MZ z 18 lutego 2020 r.	19 640,59 <sup>B</sup>	58 921,77 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt trzech miesięcy terapii wynosi: ██████████ Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące ceny zakupu produktu leczniczego przez szpitale.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Ze względu na brak informacji epidemiologicznych odnoszących się do skali rozpowszechnienia przewlekłej kandydozy skórno-słuzówkowej u pacjentów, u których jednocześnie występują mutacje w genach *STAT1* i *NCF1*, oszacowanie liczebności populacji docelowej jest utrudnione. Zatem koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL należy rozpatrywać w kontekście kosztów jednostkowych terapii, wskazanych w rozdziale 6. *Konkurencyjność cenowa*.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- AlShehri 2019 Al Shehri, T., Gilmour, K., Gothe, F., et al., 2019. Novel Gain-of-Function Mutation in Stat1 Sumoylation Site Leads to CMC/CID Phenotype Responsive to Ruxolitinib. *Journal of clinical immunology*, 39(8), 776-785.
- Bloomfield 2018 Bloomfield, M., Kanderová, V., Paračková, Z., et al., 2018. Utility of ruxolitinib in a child with chronic mucocutaneous candidiasis caused by a novel STAT1 gain-of-function mutation. *Journal of clinical immunology*, 38(5), 589-601.
- Higgins 2015 Higgins, E., Al Shehri, T., McAleer, M. A., et al., 2015. Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(2), 551-553.
- Mössner 2016 Mössner, R., Diering, N., Bader, O., et al., (2016). Ruxolitinib induces interleukin 17 and ameliorates chronic mucocutaneous candidiasis caused by STAT1 gain-of-function mutation. *Clinical Infectious Diseases*, 62(7), 951-953.
- Zimmerman 2017 Zimmerman, O., Rösler, B., Zerbe, et al., 2017. Risks of ruxolitinib in STAT1 gain-of-function-associated severe fungal disease. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 4, No. 4, p. ofx202). US: Oxford University Press.

### Rekomendacje kliniczne

- AAAAI 2015 The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) and the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI), Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency, 2015  
[Źródło: <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/PID-Nov-2015.pdf>, dostęp: 28.02.2020]
- ECIL-6 2017 The European Conference on Infections in Leukemia, ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients, 2017  
[Źródło: <http://www.haematologica.org/content/102/3/433.full.pdf+html>, dostęp: 28.02.2020]
- ESCMID 2012 European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients, 2012  
[Źródło: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1198743X14607655?token=2298354707EAC830DE7F0084EF73D209F3CF681B7FBC7301BB52A66FBDC68E6DAB0E2A764AEFC7B6CA0109BA226CC19B>, dostęp: 28.02.2020]
- IDSA 2016 Infectious Diseases Society of America, Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, 2016  
[Źródło: <https://academic.oup.com/cid/article/62/4/e1/2462830>, dostęp: 28.02.2020]

### Pozostałe publikacje

- Brown 2007 Brown TA, 2007. *Genomy*. Wydawnictwo Naukowe PWN SA, Warszawa (2018 – dodruk)
- ChPL Jakavi Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2017 r.)
- Hon i Oakley 2017 Hon A i Oakley A, 2003. Chronic mucocutaneous candidiasis. Updated by Dr Jannet Gomez, August 2017. [Źródło: <https://dermnetnz.org/topics/chronic-mucocutaneous-candidiasis/> dostęp: 21.02.2020]
- Korting 2010 Korting HC, 2010. Grzybice. w: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, Braun-Falco O: Braun-Falco. *Dermatologia*. t. 1–3, Redakcja naukowa wydania polskiego: Gliński W, Czarnecka-Operacz M, Krasowska D, Serwin AB, Wolska H, Wydawnictwo Czelej sp. z o.o., Lublin,
- Kotyła 2015 Kotyła PJ, 2015. Pierwotne niedobory odpornościowe – wstęp do chorób autoimmunizacyjnych. *Forum Reumatologiczne*, Vol. 1, No. 1, pp. 30–37.
- Lehman i Gordon 2019 Lehman H i Gordon C, 2019. The Skin as a Window into Primary Immune Deficiency Diseases: Atopic Dermatitis and Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT* MARCH 2019, pp. 788–798
- NIH GHR 2020 NIH U.S. National Library of Medicine – Genetics Home Reference, 2020. NCF1 gene. [Źródło: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NCF1#conditions> dostęp: 21.02.2020]

- OPA 2018 Opinia nr 3/2018 z dnia 8 lutego 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph-, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP 9/2018)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/009/REK/Rdtl\\_3\\_2018\\_Jakavi.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/009/REK/Rdtl_3_2018_Jakavi.pdf)
- ORP 2018 Opinia Rady Przejrzystości nr 24/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku JAKAVI (ruksolitynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0) (nr w BIP 9/2018)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/009/ORP/U\\_7\\_42\\_180205\\_opinia\\_24\\_JAKAVI\\_ruksolitynib\\_RDTL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/009/ORP/U_7_42_180205_opinia_24_JAKAVI_ruksolitynib_RDTL.pdf)
- ORPHANET ORPHANET – Portal o chorobach rzadkich i lekach sierocych. Wykaz, klasyfikacje i encyklopedia chorób rzadkich wraz z zaangażowanymi genami [Źródło: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PL>, dostęp: 21.02.2020]
- ORPHANET 2020 Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – January 2020 – Number 1)  
[Źródło: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf), dostęp: 28.02.2020]
- ORPHANET 1334 Przewlekła kandydoza błon śluzowych i skóry. W: ORPHANET – Portal o chorobach rzadkich i lekach sierocych. Wykaz [Źródło: [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PL&data\\_id=432&disease=Przewlek-aa-kandydoza-b-aon--uluzowych-i-ske-ry&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=432&disease=Przewlek-aa-kandydoza-b-aon--uluzowych-i-ske-ry&search=Disease_Search_Simple), dostęp: 25.02.2020]
- RPA 2014 Rekomendacja nr 120/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi Ruksolitynib, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (nr w BIP 047/2014)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/047/REK/RP\\_120\\_2014\\_Jakavi\\_\(ruksolitynib\).pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/REK/RP_120_2014_Jakavi_(ruksolitynib).pdf)
- RPA 2016 Rekomendacja nr 48/2016 z dnia 5 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; Jakavi, ruksolitynib, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; Jakavi, ruksolitynib, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833 w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” (nr w BIP 135/2016)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/135/REK/RP\\_48\\_2016\\_Jakavi\\_do%20po%20pisu\\_JTM.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/REK/RP_48_2016_Jakavi_do%20po%20pisu_JTM.pdf)
- SRP 2014 1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053758, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” (nr w BIP 135/2016)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/135/SRP/U\\_286\\_20160801\\_stanowisko\\_77\\_Jakavi\\_ruksolitynib\\_5mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_286_20160801_stanowisko_77_Jakavi_ruksolitynib_5mg_w_ref.pdf)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053789, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” (nr w BIP 135/2016)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/135/SRP/U\\_287\\_20160801\\_stanowisko\\_78\\_Jakavi\\_ruksolitynib\\_15mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_287_20160801_stanowisko_78_Jakavi_ruksolitynib_15mg_w_ref.pdf)
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053833, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” (nr w BIP 135/2016)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/135/SRP/U\\_288\\_20160801\\_stanowisko\\_79\\_Jakavi\\_ruksolitynib\\_20mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_288_20160801_stanowisko_79_Jakavi_ruksolitynib_20mg_w_ref.pdf)

- SRP 2014
1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000899) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (nr w BIP 047/2014)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/047/SRP/U\\_17\\_265\\_140512\\_stanowisko\\_134\\_Jakavi\\_5\\_mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_265_140512_stanowisko_134_Jakavi_5_mg_w_ref.pdf)
  2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000905) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (nr w BIP 047/2014)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/047/SRP/U\\_17\\_266\\_140512\\_stanowisko\\_135\\_Jakavi\\_15\\_mg\\_w\\_ref\\_poprawne.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_266_140512_stanowisko_135_Jakavi_15_mg_w_ref_poprawne.pdf)
  3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000929) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (nr w BIP 047/2014)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/047/SRP/U\\_17\\_267\\_140512\\_stanowisko\\_136\\_Jakavi\\_20\\_mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_267_140512_stanowisko_136_Jakavi_20_mg_w_ref.pdf)
- Szczeklik 2017
- Szczeklik A i Gajewski P: Interna Szczeklika 2017. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2017, s. 1848–1855
- Szczeklik 2018
- Roliński J i Sacha T: Niedobory odporności. w: Szczeklik A, Gajewski P: Interna Szczeklika 2017. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2017, s. 1861–1868



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.02.2020 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search (((((((("Candidiasis"[Mesh]) OR Candidiases[Text Word]) OR Moniliasis[Text Word]) OR Moniliases[Text Word]) OR Candidiasis[Text Word]) OR Candidosis[Text Word])) AND (((((((jakafi[Text Word]) OR INCB018424[Text Word]) OR ruxolitinib[Text Word]) OR INCA24[Text Word]) OR INCB-018424[Text Word]) OR "INCB018424" [Supplementary Concept]) OR jakavi[Text Word])	9
#15	Search (((((((jakafi[Text Word]) OR INCB018424[Text Word]) OR ruxolitinib[Text Word]) OR INCA24[Text Word]) OR INCB-018424[Text Word]) OR "INCB018424" [Supplementary Concept]) OR jakavi[Text Word]	1327
#14	Search jakafi[Text Word]	22
#13	Search INCB018424[Text Word]	731
#12	Search ruxolitin b[Text Word]	1185
#11	Search INCA24[Text Word]	0
#10	Search INCB-018424[Text Word]	3
#9	Search "INCB018424" [Supplementary Concept]	716
#8	Search jakavi[Text Word]	8
#7	Search (((((((("Candidiasis"[Mesh]) OR Candidiases[Text Word]) OR Moniliasis[Text Word]) OR Moniliases[Text Word]) OR Candidiasis[Text Word]) OR Candidosis[Text Word])	37764
#6	Search Candidosis[Text Word]	1779
#5	Search Candidiasis[Text Word]	36397
#4	Search Moniliases[Text Word]	4
#3	Search Moniliasis[Text Word]	2055
#2	Search Candidiases[Text Word]	53
#1	Search "Candidiasis"[Mesh]	31603

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 19.02.2020 r.)**

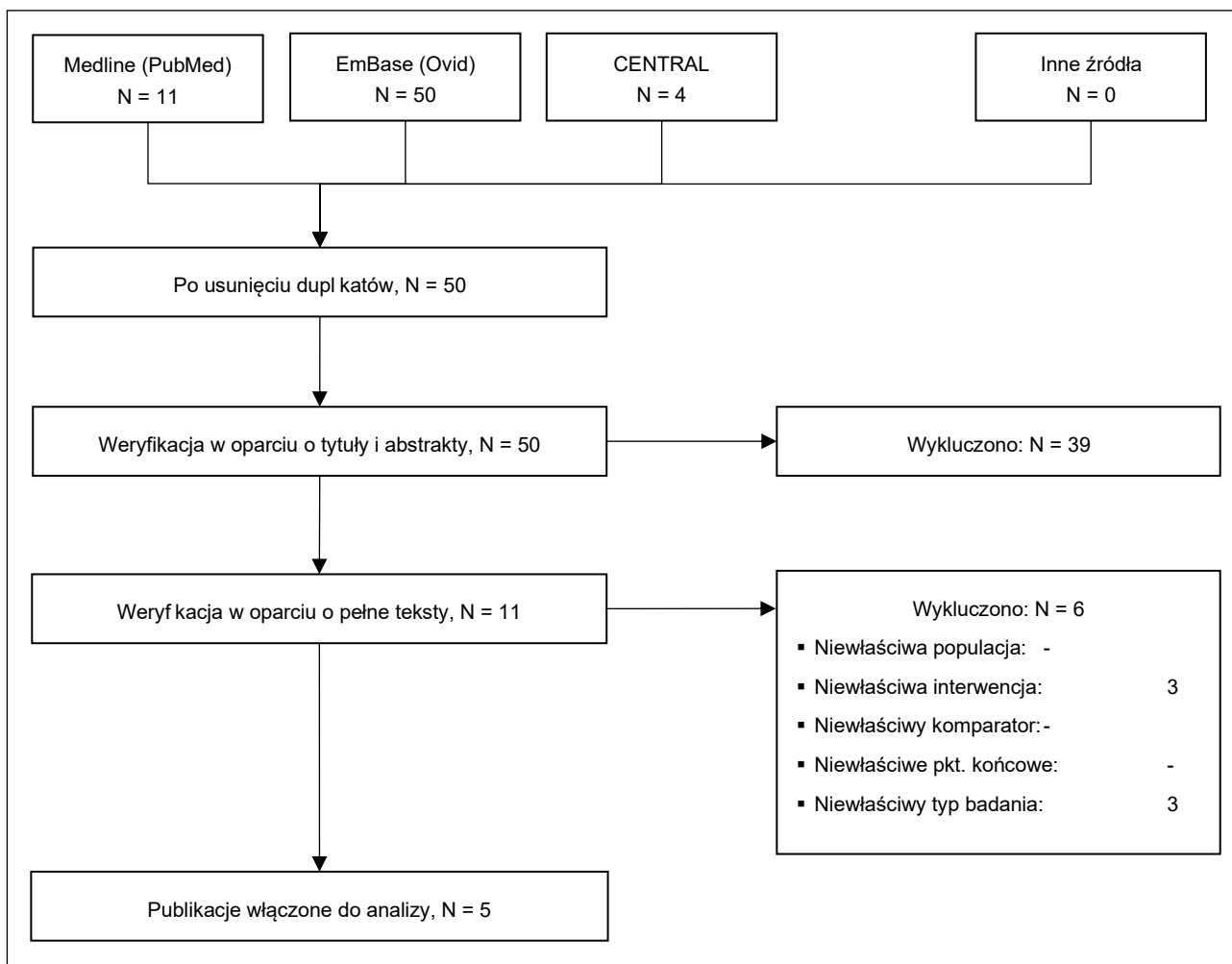
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp candidiasis/	47328
2	Candidiases.ab,kw,ti,tw.	62
3	Moniliasis.ab,kw,ti,tw.	250
4	Moniliases.ab,kw,ti,tw.	1
5	Candidiasis.ab,kw,ti,tw.	20049
6	Candidosis.ab,kw,ti,tw.	2341
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	51450
8	jakavi.ab,kw,ti,tw.	62
9	exp ruxolitinib/	4311
10	INCB-018424.ab,kw,ti,tw.	231
11	INCA24.ab,kw,ti,tw.	0
12	ruxolitinib.ab,kw,ti,tw.	2848
13	INCB018424.ab,kw,ti,tw.	149
14	jakafi.ab,kw,ti,tw.	148
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	4534

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
16	7 and 15	50

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 19.02.2020 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Candidiasis] explode all trees	56
2	(Candidiasis)	11
3	(Moniliasis)	28
4	(Moniliasis)	1
5	(Candidiasis)	2496
6	(Candidosis)	183
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	2576
8	(jakavi)	12
9	(INCB018424)	36
10	(INCB-018424)	3
11	(INCA24)	0
12	(ruxolitinib)	393
13	(INCB018424)	36
14	(jakafi)	12
15	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	404
16	#7 and #15	4

## 9.2. Diagram selekcji badań



## 9.3. Wykluczone publikacje

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
1	deKort 2020	Populacja – Graft versus Host Disease
2	Koch 2019	Niewłaściwa interwencja – inny lek
3	Faraci 2019	Populacja – Graft versus Host Disease
4	Petersen 2019	Niewłaściwa interwencja – brak interwencji
5	Williams 2019	Niewłaściwy typ publikacji – notka edycyjna
6	Sin 2019	Populacja – Hemofagocytna limfohistiocytoza
7	Ahmed 2019	Populacja – Hemofagocytna limfohistiocytoza
8	Floisand 2019	Populacja – Graft versus Host Disease
9	Perez-Jeldres 2019	Populacja – zapalna choroba jelit
10	Lehman 2019	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
11	Acker 2018	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
12	Hamzavi 2018	Niewłaściwa interwencja – brak interwencji
13	Smyth 2018	Populacja – zwapnienie aorty
14	Polverelli 2018	Populacja – mielofibroza
15	Leiding 2018	Niewłaściwa interwencja – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
16	Gao 2018	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
17	Saco 2018	Populacja – limfopenia

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
18	Valencic 2018	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
19	Polverelli 2017	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
20	Forbes 2017	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
21	Polverelli 2017	Populacja – mielofibroza
22	Russell 2017	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
23	Chan 2017	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
24	Schussler 2017	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
25	Rose-John 2017	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
26	Buhl 2016	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
27	Shanavas 2016	Niewłaściwa interwencja – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
28	Russell 2016	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
29	Van de Veerdonk 2016	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
30	Hambleton 2016	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
31	Weinacht 2015	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
32	O'Shea 2015	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
33	Tsirigotis 2015	Populacja – badanie na zwierzętach
34	Taheri 2014	Populacja - łuszczycą
35	Zarzour 2014	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
36	Simmons 2013	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie konferencyjne
37	Furumoto 2013	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
38	Anonymous 2012	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
39	Cohen 2012	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
41	Baris 2016	Niewłaściwa interwencja – Ruksolitynib stosowany wyłącznie <i>in vitro</i> na pobranej krwi obwodowej
42	Shreberek-Hassidim 2017	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
43	Tiwary 2019	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
44	Pedreza-Sanchez 2017	Niewłaściwa interwencja – Ruksolitynib stosowany wyłącznie <i>in vitro</i> na pobranej krwi obwodowej
45	Pham-Huy 2019	Niewłaściwy typ publikacji – praca przeglądowa
46	Weinacht 2017	Niewłaściwa interwencja – Ruksolitynib stosowany wyłącznie <i>in vitro</i> na pobranej krwi obwodowej

## 9.4. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Tabela 11. Wyciąg z Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r. w zakresie refundacji produktu leczniczego Jakavi (rutoximabum).

B. Leki dostępne w ramach programu lekowego													
LP.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
381	Ruxoliti	Jakavi, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991053789	2019-01-	2 lata	1152.0.	18 705,32	19 640,59	19 640,59	B.81.	bezpłatn	0

B. Leki dostępne w ramach programu lekowego													
LP.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
382		Jakavi, tabl., 20 mg	56 szt.	05909991053833				18 705,32	19 640,59	19 640,59			
383		Jakavi, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991053758				9 352,66	9 820,29	9 820,29			