



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 236/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki á 20 mg, we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Samoistne zwłóknienie szpiku czyli pierwotna mielofibroza (ang. Primary Myelofibrosis, PMF) należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ciągu 10 lat). Rokowanie w przypadku mielofibrozy jest najgorsze spośród wszystkich nowotworów mieloproliferacyjnych. Mediana przeżycia w PMF wynosi ok. 15 lat w grupie małego ryzyka do 1,3 roku w grupie dużego ryzyka. Choroba bardzo zmniejsza jakość życia w trakcie jej trwania, gdyż po powiększeniu śledziony dochodzi również do powiększenia wątroby, które razem wypełniają jamę brzuszną i mogą utrudniać poruszanie się.

W analizowanym przypadku, u pacjenta zdiagnozowano pierwotną mielofibrozę z obecnością mutacji JAK2 oraz ASXL, ze wskaźnikiem prognostycznym IPSS pośrednim-2 oraz DIPSS pośrednim-1. Zastosowano leczenie, obejmujące hydroksykarbamid, metyloprednizolon, momelotynib oraz ruksolitynib w ramach próby klinicznej. Przeprowadzono przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego. Po przeszczepie odnotowano małopłytkowość centralną, splenomegalię oraz hipersplenizm, w następstwie czego przeprowadzono zabieg splenektomii, z częściową resekcją wątroby



i ogona trzustki. Stwierdzono wtórną nadpłytkowość. Obecnie pacjent otrzymuje ruksolitynib, dobrze tolerowany (finansowany z własnych środków).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. leczenie objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, natomiast opis szczegółowy wskazuje na znacznie ograniczoną populację docelową, tj. pacjenci z mielofibrozą po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono opisy przypadku oraz serii przypadków, opisujące zastosowanie ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii (Ayli 2013 – opis przypadku, Aruch 2016 - opis serii przypadków) oraz zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (Janson 2016 – opis serii przypadków, w tym większości z mutacją JAK2; Kröger 2018 – opis serii przypadków). Wnioski autorów ww. badań, dotyczących populacji zbliżonych, sugerują, że zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej może zmniejszyć objawy choroby, zredukować nasilenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz poprawić jakość życia chorego.

Korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu potwierdza również opinia ekspercka, w której podkreśla się, że ruksolitynib wpływa na zmniejszenie objawów ogólnych (gorączki, poty nocne, świąd), dolegliwości bólowych kości i mięśni, poprawę stanu ogólnego, wzrost masy ciała, co prowadzi do znacznej poprawy jakości życia.

Wydaje się zatem, że choć ruksolitynib nie stanowi opcji terapeutycznej prowadzącej do wyleczenia, to może znacznie poprawić jakość życia chorych.

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL, do bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów) występujących działań niepożądanych produktu Jakavi, u pacjentów z mielofibrozą, należą: zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc, niedokrwistość (stopnia 4. Wg CTCAE¹ (<6,5g/dl); stopnia 3. wg CTCAE (<8,0 –6,5g/dl); dowolnego stopnia wg CTCAE), małopłytkowość (stopnia 3. wg CTCAE (50 000 – 25 000/mm³); 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), przyrost masy ciała, hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicerydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenia aktywności lipazy dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, wzrost

¹ Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) wersja 3.0: stopień1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu

aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE, nadciśnienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania produktu Jakavi przewyższają ryzyko, i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu. W przypadku włóknienia szpiku, CHMP uznał, że obserwowane, u pacjentów przyjmujących lek Jakavi, zmniejszenie rozmiaru śledziony i ograniczenie objawów są klinicznie istotne. Pod względem bezpieczeństwa Komitet uznał, że ryzyko zakażeń jest dopuszczalne, jednak wymaga dalszego monitorowania, natomiast inne znane zagrożenia takie, jak krwawienie lub zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, można odpowiednio leczyć.

Również Prezes AOTMiT i Rada Przejrzystości w latach 2014, 2016 i 2019, rozpatrując stosowanie ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, stwierdzili przewagę korzyści nad ryzykiem i uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii jest [REDAKTOWANE] niż wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ. W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Uwzględniając liczebność populacji z programu lekowego B.81, odsetek osób kwalifikujących się do transplantacji szpiku oraz odsetek osób, u których przeprowadza się zabieg splenektomii, liczebność populacji docelowej może wynosić kilka osób, dlatego wpływ na wydatki płatnika publicznego będzie niewielki.

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

Odnalezione wytyczne PTOK 2020 i ESMO 2015 nie zawierają wskazań, dotyczących leczenia pacjentów z mielofibrozą po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych oraz po splenektomii. Jedyne odnalezione wytyczne, odnoszące się do terapii pacjentów z mielofibrozą po splenektomii - to wytyczne brytyjskie (British Committee for Standards in Haematology, Reilly 2012). Sugerują one stosowanie hydroksymocznika lub kladrybiny po splenektomii. Zalecenie stosowania kladrybiny w tym wskazaniu jest już nieaktualne, natomiast hydroksymocznik był u pacjenta stosowany, w związku z czym wykluczono ten lek jako potencjalną technologię alternatywną. Tym samym,

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.105.2020 „Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych”. Data ukończenia: 16.09.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Europharm Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Europharm Limited).