

Opinia nr 119/2020

z dnia 23 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych po zabiegu splenektomii.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych po zabiegu splenektomii.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Jakavi tj. leczenie objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (ang. *Myelofibrosis*, MF), aczkolwiek szczegółowa charakterystyka chorego wskazuje na populację ograniczoną do chorych z mielofibrozą po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii.

W ocenie klinicznej uwzględniono opisy przypadków dotyczące zastosowania ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii (2 publikacje) oraz zastosowania ruksolitynibu u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (2 publikacje).

Wyniki ww. badań, dotyczących zbliżonych populacji, sugerują, że zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej może zmniejszyć objawy choroby, zredukować nasilenie choroby GVHD - przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz poprawić jakość życia. Ruksolitynib, mimo że nie stanowi opcji terapeutycznej prowadzącej do wyleczenia, może znajdować zastosowanie w opiece paliatywnej.

Ponadto nie odnaleziono, zarówno aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących analizowanego wskazania, jak również możliwej do zastosowania technologii alternatywnej dla ocenianego leku w tej populacji chorych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki á 20 mg we wskazaniu: mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Samoistne zwłóknienie szpiku, czyli pierwotna mielofibroza (ang. Primary Myelofibrosis, PMF), obok samoistnej nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej, należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziony związanym z hematopoezą pozaszpikową oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy, co prowadzi do uczucia ucisku w jamie brzusznej i zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Włóknienie szpiku może także wystąpić w przebiegu nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF. Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku, które może towarzyszyć innym schorzeniom, np. innym nowotworowym układu krwiotwórczego, przerzutom guzów litych do szpiku, kolagenozom, zakażeniom, nadczynności przytarczyc, niedoborowi witaminy D lub w następstwie stosowania agonistów trombopoetyny.

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1-1,0/100 000/rok. W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4-2,8/100000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,68-2,6/100 000/rok.

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

PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ciągu 10 lat). O ile mediana przeżycia w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przekracza 20 lat, o tyle w PMF jest o połowę krótsza i wynosi około 10 lat. Chorobie często towarzyszy postępująca niedokrwistość wymagająca regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Ograniczona skuteczność przetoczeń w PMF jest spowodowana hipersplenizmem, który niekiedy może prowadzić także do granulocytopenii z małopłytkowością. Hepatosplenomegalia powoduje ból i dyskomfort w jamie brzusznej oraz ucisk na jelita. Powiększenie tych narządów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawałów śledziony oraz nadciśnieniem wrotnym. Znaczna hepatosplenomegalia prowadzi także do ograniczenia sprawności chorego oraz kacheksji. Pozaszpikowa hematopoeza może wystąpić w lokalizacji innej niż wątrobowo-śledzionowa, powodując np. ucisk na rdzeń kręgowy, wysięki do jam ciała, powiększenie węzłów chłonnych czy nacieki skórne. W przebiegu PMF może wystąpić także leukocytoza i nadpłytkowość wraz z zaburzeniami krwotoczno-zakrzepowymi. Chorobie tej towarzyszy wydzielanie ww. cytokin odpowiedzialnych za tzw. objawy ogólne: osłabienie, gorączka, chudnięcie, świąd skóry, nocne poty, bóle kostno-mięśniowe.

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

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej. Za alternatywę można zatem znać najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach IC50 wahających się od 80 do 320 nM.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Jakavi jest wskazany w leczeniu:

- powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.
- dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. leczenie objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku.

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

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych badań odnoszących się do stosowania ruksolitynibu u pacjentów po zabiegu splenektomii przeprowadzonym po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych.

Do analizy klinicznej zdecydowano włączyć 4 publikacje, w tym:

- dwie opisujące zastosowanie ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii
 - Aruch 2016 – opis serii 12 przypadków,
 - Aylı 2013 – opis jednego przypadku;
- dwie opisujące zastosowanie ruksolitynibu u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych:
 - Kröger 2018 – opis serii 12 przypadków,
 - Janson 2016 - opis serii 10 przypadków.

Skuteczność kliniczna

Aruch 2016

U 4 pacjentów po zabiegu splenektomii zaobserwowano wystarczającą poprawę objawów związanych z cytopenią, aby móc wdrożyć lub zwiększyć dawkę ruksolitynibu. U jednego pacjenta po zabiegu odstąpiono od transfuzji krwi, dzięki czemu można było zwiększyć dawkowanie ruksolitynibu w celu lepszej kontroli objawów. U kolejnego pacjenta w dalszym ciągu obserwowano nietolerancję leczenia ruksolitynibem (tzn. zarówno przed jak i po splenektomii) oraz utrzymującą się cytopenię, natomiast w pozostałych dwóch przypadkach nietolerancja na leczenie ruksolitynibem wykształciła się po splenektomii i konieczne było przerwanie leczenia z powodu cytopenii.

Ayli 2013

U pacjenta z mielofibrozą po splenektomii zaobserwowano korzyści stosowania ruksolitynibu po 6-ciu miesiącach. W czasie terapii odnotowano zmniejszenie objawów choroby. Pacjent nie wymagał transfuzji krwi, a stan kliniczny uległ poprawie. Nie zaobserwowano również działań niepożądanych. Mimo odnotowanych korzyści, doszło do progresji i transformacji choroby w ostrą białaczkę mieloblastyczną.

Autorzy publikacji podkreślili, że ruksolitynib nie stanowi opcji terapeutycznej prowadzącej do wyleczenia, aczkolwiek może mieć zastosowanie w paliatywnej opiece, gdyż znacząco redukuje objawy.

Kröger 2018

Autorzy badania podkreślili, że zastosowanie ruksolitynibu w okresie okołoprzeszczepowym cechuje się dobrą tolerancją leczenia, redukcją uwalniania cytokin, szybkim i bezpiecznym przyjęciem przeszczepu oraz niską częstością występowania ostrej choroby GVHD - przeszczep przeciwko gospodarzowi. Zwrócono jednak uwagę, że ruksolitynib indukuje mielosupresję oraz może prowadzić do reaktywacji cytomegalowirusa. Stosowanie ruksolitynibu w profilaktyce GVHD - choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wymaga dalszych badań klinicznych.

Janson 2016

Dwóch chorych otrzymywało ruksolitynib przed przeszczepem, siedmiu pacjentów miało stwierdzoną mutację JAK2 oraz u czterech pacjentów stwierdzono chorobę GVHD - przeszczep przeciwko gospodarzowi. Przedstawione w publikacji opisy sugerują, że zastosowanie ruksolitynibu może zmniejszyć wielkość śledziona, poprawić objawy choroby oraz zredukować liczbę transfuzji krwi u pacjentów z wznową po przeszczepie. U pacjentów, u których zdiagnozowano chorobę GVHD - przeszczep przeciwko gospodarzowi zaobserwowano poprawę, a nawet jej cofnięcie. Według autorów publikacji mimo obserwowanych korzyści, lek nie zapobiega dalszemu włóknieniu szpiku czy też progresji choroby.

Bezpieczeństwo kliniczne

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych badań odnoszących się do stosowania ruksolitynibu u pacjentów po zabiegu splenektomii przeprowadzonym po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych.

Wobec tego przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa wg ChPL Jakavi dot. wskazania włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis, MF*):

- Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

- Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (83,8%), małopłytkowość (80,5%) i neutropenia (20,8%).
- Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia to działania związane z wielkością dawki.
- Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożadanymi leku były wylewy podskórne (33,3%), inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotok po zabiegach i krwimocz) (24,3%) i zawroty głowy (21,9%).
- Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyień w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (40,7%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (31,5%) oraz hipertriglicydemia (25,2%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipertriglicydemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej lub hipercholesterolemii stopnia 4. wg CTCAE.
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 30,0% pacjentów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Jakavi do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych ruksolitynibu u pacjentów z mielofibrozą należą: zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc, niedokrwistość (stopnia 4. wg CTCAE ($< 6,5\text{g/dl}$); stopnia 3. wg CTCAE ($< 8,0 - 6,5\text{g/dl}$); dowolnego stopnia wg CTCAE), małopłytkowość (stopnia 3. wg CTCAE ($50\,000 - 25\,000/\text{mm}^3$); 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, hipertriglicydemia 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 aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE, nadciśnienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wskazaniu włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

W przypadku włóknienia szpiku komitet naukowy EMA (CHMP) uznał, że obserwowane u pacjentów przyjmujących lek Jakavi zmniejszenie rozmiaru śledziona i ograniczenie objawów jest klinicznie istotne. Podkreślono, że jakość życia pacjentów leczonych produktem Jakavi uległa poprawie, jednak działanie leku należy jeszcze ocenić pod kątem wydłużania życia pacjentów lub opóźniania postępu choroby bądź wystąpienia białaczki. Pod względem bezpieczeństwa uznano, że ryzyko zakażeń jest dopuszczalne, jednak wymaga dalszego monitorowania, natomiast inne znane zagrożenia takie, jak krwawienie lub zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, można odpowiednio leczyć.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania ruksolitynibu w analizowanej populacji. Natomiast dostępne dowody dotyczące zbliżonych wskazań obejmują wyłącznie opisy przypadków.

Efektywność technologii alternatywnych

Analiza badań i wytycznych klinicznych wskazuje brak alternatywnej technologii we wnioskowanym wskazaniu. Wobec tego nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość 3 miesięcy terapii ruksolitynibem (3 op. po 56 tabl. á 20 mg) wynosi [REDAKT] netto oraz [REDAKT] brutto.

Produkt leczniczy Jakavi jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”

Podany we wniosku koszt jest około dwukrotnie niższy niż ten wyliczony podstawie obwieszczenia MZ (tj. 58 921,77 brutto). 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.

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

Produkt leczniczy Jakavi jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”, do którego kwalifikowani są pacjenci z brakiem splenektomii w wywiadzie. Natomiast populację docelową w analizowanym wskazaniu stanowią pacjenci z mielofibrozą po splenektomii przeprowadzonej w wyniku zaostrzenia choroby po HSCT, leczeni uprzednio ruksolitynibem.

Oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL określono na podstawie założeń:

- w 2019 roku w programie lekowym B.81 leczonych było 648 osób (dane NFZ);
- przeszczepienie komórek krwiotwórczych może dotyczyć [REDAKT] pacjentów z mielofibrozą (opinia ekspertów klinicznych, dane z raportu OT.4351.22.2016);
- zabieg splenektomii może dotyczyć 10% pacjentów z mielofibrozą (dane z badania retrospektywnego - International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment dot. pacjentów z MF leczonych w latach 1980-2007).

Uwzględniając powyższe założenia tj. liczebność populacji z programu lekowego B.81, odsetek osób kwalifikujących się do transplantacji oraz odsetek osób, u których przeprowadza się zabieg splenektomii, przyjęto, że populacja docelowa w analizowanym wskazaniu może wynosić [REDAKT].

Zgodnie z wynikami oszacowań koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL [REDAKT] pacjentów przez 3 miesiące wyniesie [REDAKT] brutto przy uwzględnieniu ceny z wniosku lub [REDAKT] brutto biorąc pod uwagę ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Należy jednak podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewność założeń dotyczących rzeczywistej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono aktualnych rekomendacji dotyczących analizowanego wskazania tj. leczenia chorych z mielofibrozą po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych i po splenektomii.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2477.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 236/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych oraz raportu nr OT.422.105.2020 Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 16 września 2020 r.