



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Jakavi (ruksolitynib)
we wskazaniu:
mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po
transplantacji komórek krwiotwórczych

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

Nr: OT.422.105.2020

Data ukończenia: 16.09.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) 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 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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 Europharm Limited.

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 z późn. zm.) 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIP	biuletyn informacji publicznej
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CTCAE	klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MF	mielofibroza (ang. myelofibrosis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORP	opinia Rady Przejrzystości
PMF	pierwotna mielofibroza (ang. primary myelofibrosis)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PV	czervenica prawdziwa (ang. polycythaemia vera)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	8
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Dodatkowe informacje.....	11
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	13
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	14
6. Konkurencyjność cenowa	15
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	16
8. Piśmiennictwo	17
9. Załączniki.....	19
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.08.2020, znak PLD.4530.2477.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.08.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na podstawie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

Ruksolitynib w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej był już przedmiotem oceny w AOTMiT w latach 2014, 2016 i 2019 w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jakavi (AWA nr AOTM-RK-4351-2/2014, OT.4351.22.2016 oraz OT.4320.2.2019). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 134-136/2014, RPA 120/2014, SRP 77-79/2016, RPA 48/2016, ORP 84/2014].

Problem zdrowotny

ICD-10: D47.1 – przewlekła choroba mieloproliferacyjna, mielofibroza (z metaplastją szpikową), choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona mielosklerozą (megakariocytowa) z metaplastją szpikową

Samoistne zwłóknienie szpiku czyli pierwotna mielofibroza (ang. Primary Myelofibrosis, PMF) 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.

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1-1,0/100 000/rok.

PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ciągu 10 lat). Mediana przeżycia w PMF wynosi około 10 lat.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W analizie weryfikacyjnej Agencji z 2016 roku (nr raportu OT.4351.22.2016) zawarto opinię eksperta według której: choroba nie tylko jest śmiertelna, ale bardzo zmniejsza jakość życia w trakcie jej trwania, gdyż po powiększeniu śledziony dochodzi również do powiększenia wątroby, które razem wypełniają jamę brzuszną i utrudniają poruszanie się.

Rokowanie w przypadku mielofibrozy jest najgorsze spośród wszystkich nowotworów mieloproliferacyjnych. Mediana przeżycia wynosi ok. 15 lat w grupie małego ryzyka do 1,3 roku w grupie dużego ryzyka. Większość chorych umiera z powodu postępującej niewydolności szpiku (np. zakażenia, krwotoki), transformacji białaczkowej i konsekwencji nadciśnienia wrotnego (Szczeklik 2018).

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono żadnych badań, w których stosowano ruksolitynib u pacjentów po zabiegu splenektomii przeprowadzonym po przeszczepie allogenicznych komórek krwiotwórczych, co najprawdopodobniej wynika z faktu, iż jest to bardzo rzadko spotykany przypadek kliniczny. Odnaleziono natomiast opisy przypadków: dwie publikacje opisujące zastosowanie ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii (Ayli 2013 oraz Aruch 2016) oraz dwie publikacje opisujące zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej u pacjentów po przeszczepie allogenicznych komórek krwiotwórczych (Janson 2016 oraz Kröger 2018). 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. Powyższe wnioski znajdują potwierdzenie w otrzymanej przez Agencję opinii lekarza prowadzącego [redacted]: *Ruxolitynib, poza zmniejszeniem splenomegalii, prowadzi do wyciszenia burzy cytokinowej towarzyszącej*

mielofibrozie, jak również wpływa na zmniejszenie stopnia włóknienia szpiku. Przekłada się to na zmniejszenie objawów ogólnych (gorączki, poty nocne, świąd), dolegliwości bólowych kości i mięśni, poprawę stanu ogólnego, wzrost masy ciała u pacjentów leczonych tym lekiem – co w rezultacie prowadzi do znacznej poprawy jakości życia. Dodatkowo u chorych po transplantacji komórek krwiotwórczych zmniejsza nasilenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi – zarówno postaci ostrej jak i przewlekłej. A w przypadku wznowy choroby zasadniczej po allo-HCT jest to jedyna metoda pozwalająca kontrolować objawy choroby.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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 śledziona i ograniczenie objawów jest klinicznie istotne.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Jedyną odnaniezoną wytyczną odnoszącą się do terapii pacjentów z mielofibrozą po splenektomii to wytyczna brytyjska (British Committee for Standards in Haematology, Reilly 2012). Wytyczna ta sugeruje stosowanie hydroksymocznika lub kladrybiny po splenektomii. Wytyczna ta są nieaktualne (data publikacji: czerwiec 2012 r.), co potwierdza opinia lekarza prowadzącego [REDAKTOWANE], która wskazała że kladrybina nie jest stosowana w praktyce w tym wskazaniu. Z treści zlecenia wynika, że u pacjenta stosowano już hydroksymocznik, 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), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] zł brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony podstawie obwieszczenia MZ.

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 przeszczepu oraz odsetek osób, u których przeprowadza się zabieg splenektomii, liczebność populacji docelowej może wynosić około [REDAKTOWANE] osób. Koszt 3-miesięcznej terapii dla takiej populacji wynosi [REDAKTOWANE] zł (brutto) według wniosku dołączonego do zlecenia MZ oraz [REDAKTOWANE] zł (brutto) według obwieszczenia MZ z 24 sierpnia 2020 roku.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.08.2020, znak PLD.4530.2477.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.08.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano dodatkowe informacje dotyczące populacji docelowej. 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 allogenicznym komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego. Po przeszczepie odnotowano u pacjenta małopłytkowość centralną, splenomegalię oraz hipersplenizm. Przeprowadzono zabieg splenektomii z częściową resekcją wątroby i ogona trzustki. Stwierdzono wtórną nadpłytkowość. Obecnie pacjent otrzymuje ruksolitynib z dobrą tolerancją (finansowany z własnych środków).

Ruksolitynib w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej był już przedmiotem oceny w AOTMiT w latach 2014, 2016 i 2019 w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jakavi (AWA nr AOTM-RK-4351-2/2014, OT.4351.22.2016 oraz OT.4320.2.2019). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 134-136/2014, RPA 120/2014, SRP 77-79/2016, RPA 48/2016, ORP 84/2014].

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: D47.1 – przewlekła choroba mieloproliferacyjna, mielofibroza (z metaplastją szpikową), choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona mielosklerozą (megakariocytowa) z metaplastją szpikową

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 tromboopoetyny.

Źródło: Raport Jakavi (AWA nr OT.4320.2.2019).

Epidemiologia

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

Źródło: Raport Jakavi (nr OT.4320.2.2019).

Rokowanie

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.

Źródło: Raport Jakavi (AWA nr OT.4320.2.2019).

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W analizie weryfikacyjnej Agencji z 2016 roku dotyczącej leku Jakavi (ruksolitynib) w podobnym do analizowanego wskazaniu, tj. leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.4) (AWA nr OT.4351.22.2016) uwzględniono opinie ekspertów klinicznych -

napisał, że choroba nie tylko jest śmiertelna, ale bardzo zmniejsza jakość życia w trakcie jej trwania, gdyż po powiększeniu śledziony dochodzi również do powiększenia wątroby, które razem wypełniają jamę brzuszną i utrudniają poruszanie się.

Rokowanie w przypadku mielofibrozy jest najgorsze spośród wszystkich nowotworów mieloproliferacyjnych. Mediana przeżycia wynosi ok. 15 lat w grupie małego ryzyka i ok. 1,3 roku w grupie dużego ryzyka. Większość chorych umiera z powodu postępującej niewydolności szpiku (np. zakażenia, krwotoki), transformacji białaczkowej i konsekwencji nadciśnienia wrotnego (Szczeklik 2018).

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Jakavi (ruksolitynib), tabletki á 20 mg
Wnioskowane wskazanie	mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Włóknienie szpiku (ang. Myelofibrosis, MF)</u> Produkt leczniczy 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.</p> <p><u>Czerwienica 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> <p>Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. leczenie objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku. Należy mieć jednak na uwadze, że wskazanie z wniosku jest bardzo ogólne, natomiast szczegółowy opis pacjenta wskazuje na znacznie ograniczoną populację docelową, tj. pacjenci z mielofibrozą po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii.</p>
Wnioskowane dawkowanie	2 x 20 mg

Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania ruksolitynibu w przebiegu mielofibrozy (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych, wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 1.09.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

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 mielofibrozą, u których przeprowadzono zabieg splenektomii po przeszczepie allogenicznych komórek krwiotwórczych	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	ruksolitynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Komentarz Agencji:

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono żadnych badań, w których stosowano ruksolitynib u pacjentów po zabiegu splenektomii przeprowadzonym po przeszczepie allogenicznych komórek krwiotwórczych, co najprawdopodobniej wynika z faktu, iż jest to bardzo rzadko spotykany przypadek kliniczny. Odnaleziono natomiast opisy przypadków: dwie publikacje opisujące zastosowanie ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii (Ayli 2013 oraz Aruch 2016) oraz dwie publikacje opisujące zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej u pacjentów po przeszczepie allogenicznych komórek krwiotwórczych (Janson 2016 oraz Kröger 2018).

W badaniu Ayli 2013 autorzy zwrócili uwagę, iż korzyści z zastosowania ruksolitynibu w pierwotnej mielobrozie są dobrze poznane, aczkolwiek nie ma dowodów na jego skuteczność u pacjentów po splenektomii. W publikacji przedstawiono opis przypadku pacjenta z mielofibrozą po splenektomii, u którego zaobserwowano korzyści stosowania ruksolitynibu po 6-ciu miesiącach. W czasie terapii objawy choroby zmniejszyły się. 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.

Badanie Aruch 2016 stanowi opis serii przypadków – 12 pacjentów z mielofibrozą po splenektomii. U 4 pacjentów po zabiegu 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.

W badaniu Janson 2016 opisano 10-ciu pacjentów z mielofibrozą otrzymujących ruksolitynib, u których doszło do wznowy po przeszczepie allogenicznych komórek krwiotwórczych. Dwóch otrzymywało ruksolitynib przed przeszczepem, siedmiu pacjentów miało stwierdzoną mutację JAK2 oraz u czterech pacjentów stwierdzono chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi. Przedstawione w publikacji opisy sugerują, że zastosowanie ruksolitynibu może zmniejszyć wielkość śledziony, poprawić objawy choroby oraz zredukować liczbę transfuzji krwi u pacjentów z wznową po przeszczepie. U pacjentów, u których zdiagnozowano chorobę 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.

Publikacja Kröger 2018 stanowi opis serii przypadków – 12 pacjentów z mielofibrozą leczonych ruksolitynibem przed i po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. 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 przeszczep przeciwko gospodarzowi. Zwrócono jednak uwagę, że ruksolitynib indukuje mielosupresję oraz może prowadzić do reaktywacji cytomegalowirusa. Stosowanie ruksolitynibu w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wymaga dalszych badań klinicznych.

Powyższe wnioski znajdują potwierdzenie w otrzymanej przez Agencję opinii lekarza prowadzącego [REDAKTOWANE]: *Mielofibroza (PMF) jest chorobą systemową, nie dotyczy jedynie powiększenia śledziony. Ruxolitynib jest inhibitorem kinaz JAK1 i JAK2 stosowanym w leczeniu pacjentów z PMF. Szlak JAK-STAT odgrywa istotną rolę w aktywacji komórek poprzez przekazywanie sygnału wielu cytokin oraz czynników wzrostu zaangażowanych w stymulację proliferacji komórek. Zahamowanie szlaku JAK-STAT prowadzi do redukcji stanu zapalnego i hamuje odpowiedź układu odpornościowego oraz zmniejsza proliferację komórek hematopoezy. W przypadku dysregulacji szlaku JAK-STAT dochodzi do nadmiernej produkcji pro-zapalnych cytokin. Ruxolitynib, poza zmniejszeniem splenomegalii, prowadzi do wyciszenia burzy cytokinowej towarzyszącej mielofibrozie, jak również wpływa na zmniejszenie stopnia włóknienia szpiku. Przekłada się to na zmniejszenie objawów ogólnych (gorączki, poty nocne, świąd), dolegliwości bólowych kości i mięśni, poprawę stanu ogólnego, wzrost masy ciała u pacjentów leczonych tym lekiem – co w rezultacie prowadzi do znacznej poprawy jakości życia. Dodatkowo u chorych po transplantacji komórek krwiotwórczych zmniejsza nasilenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi – zarówno postaci ostrej jak i przewlekłej. A w przypadku wznowy choroby zasadniczej po allo-HCT jest to jedyna metoda pozwalająca kontrolować objawy choroby.*

Brak dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania ruksolitynibu w analizowanej populacji jest znacznym ograniczeniem analizy klinicznej, aczkolwiek wnioski autorów z badań dotyczących populacji zbliżonych, tj. pacjenci z mielofibrozą po splenektomii lub po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych sugerują, że zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej może zmniejszyć objawy choroby, zredukować nasilenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz poprawić jakość życia chorego.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie 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,

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

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.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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 jest klinicznie istotne. Komitet zauważył, 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 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.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jakavi-epar-summary-public_pl.pdf

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 8-9.09.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>

Odnalezione wytyczne PTOK 2020 i ESMO 2015 nie zawierają wskazań dotyczących leczenia pacjentów z mielofibrozą po przeszczepie allogenicznych komórek krwiotwórczych oraz po splenektomii, dlatego odstąpiono od przedstawiania ich treści.

Jedyną odnalezioną wytyczną odnoszącą się do terapii pacjentów z MF po splenektomii to wytyczna brytyjska (British Committee for Standards in Haematology, Reilly 2012). Wytyczna ta sugeruje stosowanie hydroksymocznika lub kładrybiny po splenektomii. Wytyczna ta są nieaktualne (data publikacji: czerwiec 2012 r.), co potwierdza opinia lekarza prowadzącego [REDAKTOWANE], która wskazała że kładrybina nie jest stosowana w praktyce w tym wskazaniu. Z treści zlecenia wynika, że u pacjenta stosowano już hydroksymocznik, 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), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

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 3. Ceny i koszty produktu leczniczego Jakavi

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]*
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
Jeżeli dotyczy: według obwieszczenia MZ (24.08.2020)	19 640,59 ^B	58 921,77 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

* zgodnie z wnioskiem: 3 op. po 56 tabl. á 20 mg

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto . Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony podstawie obwieszczenia MZ.

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

Oceniana populacja docelowa to pacjenci z mielofibrozą po splenektomii przeprowadzonej w wyniku zaostrzenia choroby po HSCT, leczeni przednio ruksolitynibem.

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. Zgodnie z Uchwałą Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r., w 2019 r. w programie lekowym B.81 leczonych było 648 osób.

W analizie weryfikacyjnej Agencji z 2016 roku dotyczącej leku Jakavi we wskazaniu: leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (AWA nr OT.4351.22.2016) w ramach analizy ekonomicznej przyjęto na podstawie opinii ekspertów wnioskodawcy, że przeszczep komórek krwiotwórczych dotyczy jedynie [redacted] pacjentów.

Z kolei w retrospektywnym badaniu International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment splenektomię wykonano u 10% (111/1131) pacjentów z MF leczonych w latach 1980-2007 (przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego Jakavi).

Uwzględniając liczebność populacji z programu lekowego B.81, odsetek osób kwalifikujących się do przeszczepu oraz odsetek osób, u których przeprowadza się zabieg splenektomii, liczebność populacji docelowej może wynosić około [redacted] osób.

Dostępne dane nie umożliwiają dokładnych oszacowań wielkości populacji docelowej, natomiast przyjęte założenia są znacznie uproszczone i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów.

Tabela 4. Ceny i koszty produktu leczniczego Jakavi

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]*	
	1 pacjenta	[redacted] pacjentów
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[redacted] (netto) / [redacted] (brutto) ^A	[redacted] (netto) / [redacted] (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ (24.08.2020)	58 921,77 (brutto) ^B	[redacted] (brutto)

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

* zgodnie z wnioskiem: 3 op. po 56 tabl. á 20 mg

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2015	Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F., Harrison C., Kiladjan J.J., Kroger N., et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger, <i>Ann Oncol</i> , 26 (Suppl. 5) (2015), pp. v85-v99
PTOK 2020	Góra-Tybor J. 1.5. Pierwotna mielofibroza, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory złośliwe, 2020, 66-76
Reilly 2012	Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. <i>Br J Haematol</i> . 2012;158(4):453-471. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09179.x

Pozostałe publikacje

Analiza weryfikacyjna nr AOTM-RK-4351-2/2014	Analiza weryfikacyjna „Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (nr w BIP 47/2014) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2455-047-2014-zlc
Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.22.2016	Analiza weryfikacyjna „Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Jakavi (ruksolitynib) 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/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4630-135-2016-zlc
Aruch 2016	Aruch, Daniel, et al. Continued role of splenectomy in the management of patients with myelofibrosis. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 2016, 16.9: e133-e137.
Ayli 2013	Ayli, Meltem; Özcan, Muhit; Seval, Güldane Cengiz. Ruxolitinib treatment in a patient with primary myelofibrosis resistant to conventional therapies and splenectomy: a case report. <i>Turkish Journal of Hematology</i> , 2015, 32.2: 180.
ChPL Jakavi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi (data ostatniej aktualizacji: 23.07.2020 r.)
EPAR Jakavi	Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Jakavi (ruksolitynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jakavi-epar-summary-public_pl.pdf
Janson 2016	Janson, Dietlinde, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis patients relapsing after allogeneic hematopoietic transplantation. 2016.
Kröger 2018	Kröger, Nicolaus, et al. Peritransplantation ruxolitinib prevents acute graft-versus-host disease in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic stem cell transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , 2018, 24.10: 2152-2156.
ORP 84/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 84/2019 z dnia 25 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)” (nr w BIP 47/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5947-47-2019-zlc
Raport nr OT.4320.2.2019	Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)” (nr w BIP 47/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5947-47-2019-zlc
REK 48/2016	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: 5909991053759; 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/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4630-135-2016-zlc
RPA 120/2014	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 47/2014) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2455-047-2014-zlc

- SRP 134/2014 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 47/2014) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2455-047-2014-zlc>
- SRP 135/2014 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 47/2014) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2455-047-2014-zlc>
- SRP 136/2014 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 47/2014) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2455-047-2014-zlc>
- SRP 77/2016 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 r. 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/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4630-135-2016-zlc>
- SRP 78/2016 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053759, 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/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4630-135-2016-zlc>
- SRP 79/2016 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 r. 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/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4630-135-2016-zlc>
- Szczeklik 2018 Hellmann A., Prejzner W., Frydecka I., Mital A., Dwilewicz-Trojaczek J, Nowotwory mieloproliferacyjne i mielodysplastyczne. W: Interna Szczeklika 2018, P.Gajewski, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018:1782-1786.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 1.09.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	"primary myelofibrosis"[MeSH Terms] OR "primary myelofibrosis"[MeSH Terms] OR "primary myelof brosis"[MeSH Terms] OR "primary myelofibrosis"[MeSH Terms] OR "myelofibros*"[Title/Abstract] OR "bone marrow fibros*"[Title/Abstract] OR "nonleukemic myelos*"[Title/Abstract] OR "myeloid metaplasia*"[Title/Abstract] OR "myeloscleros*"[Title/Abstract] OR "agnogenic myeloid metaplasia*"[Title/Abstract] OR "osteomyelof bros*"[Title/Abstract] OR "post polycythemia vera myelofibros*"[Title/Abstract] OR "post essential thrombocythemia myelof bros*"[Title/Abstract]	9 235
2.	"INCB018424"[Supplementary Concept] OR "INCB018424"[Title/Abstract] OR "INCB-018424"[Title/Abstract] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "jakavi"[Title/Abstract] OR "jakafi"[Title/Abstract]	1 525
3.	((("primary myelofibrosis"[MeSH Terms] OR "primary myelof brosis"[MeSH Terms]) OR "primary myelof brosis"[MeSH Terms] OR "primary myelofibrosis"[MeSH Terms]) OR (((((((("myelof bros*"[Title/Abstract] OR "bone marrow f bros*"[Title/Abstract]) OR "nonleukemic myelos*"[Title/Abstract]) OR "myeloid metaplasia*"[Title/Abstract]) OR "myeloscleros*"[Title/Abstract]) OR "agnogenic myeloid metaplasia*"[Title/Abstract]) OR "osteomyelofibros*"[Title/Abstract]) OR "post polycythemia vera myelofibros*"[Title/Abstract]) OR "post essential thrombocythemia myelof bros*"[Title/Abstract])) AND (((("INCB018424"[Supplementary Concept] OR "INCB018424"[Title/Abstract]) OR "INCB-018424"[Title/Abstract]) OR "ruxolitinib"[Title/Abstract]) OR "jakavi"[Title/Abstract]) OR "jakafi"[Title/Abstract])	659