

## Opinia nr 142/2020

z dnia 4 listopada 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej 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 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Analizowane wskazanie tj. włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną w populacji pediatrycznej nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku (off-label). Produkt leczniczy Jakavi jest zarejestrowany w takim wskazaniu, ale w populacji dorosłych pacjentów.

Ze względu na rzadki charakter choroby, a tym samym niewielką liczbę dostępnych dowodów naukowych dotyczących analizowanego wskazania i populacji pediatrycznej, ocenę skuteczności leku oparto na podstawie opisu przypadku.

U analizowanego, w badaniu Ishida 2020, 14-letniego pacjenta z mielofibrozą przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych oraz włączono terapię ruksolitynibem. Remisja choroby utrzymywała się co najmniej przez 3 lata i 3 miesiące (ostatnia wizyta kontrolna zaraportowana w badaniu).

Wzięto pod uwagę również fakt, że na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki á 5 mg, opak. 56 tabl. we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej 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 z późn. zm.).

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

Kody ICD-10 wskazane w przedmiotowym zleceniu obejmują:

- D47 – inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych;
- D75.2 – nadpłytkowość samoistna.

Zgodnie ze zleceniem, problem decyzyjny obejmuje: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną.

Włóknienie szpiku, mielofibroza (MF, ang. myelofibrosis) to łańcuch zdarzeń patogenetycznych prowadzących do zwiększenia liczby włókien retikuliny w szpiku kostnym, który może powstać de novo z nieznanymi przyczynami (PMF) lub wtórnie w przebiegu innych nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN), w tym czerwienicy prawdziwej (PV, ang. polycythemia vera) i nadpłytkowości samoistnej (ET, ang. essential thrombocythemia) jako post-PV MF i post-ET MF. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF. W wielu badaniach klinicznych są one traktowane jako jedno schorzenie.

W przebiegu samoistnego zwłóknienia szpiku/pierwotnej mielofibrozy (PMF, ang. primary myelofibrosis) dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów.

Nadpłytkowość samoistna – należy do nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona produkcja płytek krwi, przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną trombopoezę.

Mielofibroza u dzieci jest chorobą niezwykle rzadką. Dotychczas raportowano ok. 100 przypadków mielofibrozy wśród dzieci na świecie. Przy czym postać idiopatyczną (pierwotną), w zależności od źródła – u 42-46 pacjentów pediatrycznych. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 14 miesięcy (zakres: 0-17 lat).

Nadpłytkowość samoistna również jest chorobą rzadko występującą u dzieci i młodzieży, z częstością około 100 razy mniejszą niż u dorosłych. Występowanie nadpłytkowości samoistnej szacuje się w zależności od źródeł na: od 1/1 000 000 dzieci/ rok do 1/10 000 000 dzieci w wieku < 14 r.ż. / rok. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi od 6,5 do 17 lat (zakres: 0,2-19 lat).

Z uwagi na rzadkość występowania w/w jednostek chorobowych w populacji pediatrycznej, brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych.

Ogółem zapadalność na PMF wynosi 0,5-1/100 tys. Mediana wieku zachorowania to 65 lat. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

Natomiast, zapadalność na ET wynosi około 1,5/100 000. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności kobiet. Mediana wieku zachorowania wynosi 60 lat, ale w ostatniej dekadzie obserwuje się zwiększoną liczbę rozpoznań wśród młodszych dorosłych.

Rokowanie u chorych na PMF, w tym MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, jest złe, z medianą przeżycia wynoszącą około 5 lat. Ze względu na heterogeny przebieg choroby bardzo ważna jest ocena stopnia ryzyka choroby u indywidualnego pacjenta; czas przeżycia różni się istotnie, osiągając ponad 10 lat w przypadku osób z grupy niskiego ryzyka i tylko kilkanaście miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. U 10–20% pacjentów PMF transformuje do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. acute myeloid leukemia).

Czas przeżycia chorych na ET nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Transformacja do AML zdarza się rzadko i dotyczy mniej niż 2% pacjentów. U 2–6% występuje transformacja do MF.

### **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 nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych terapii alternatywą będzie najprawdopodobniej 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.

Analizowane wskazanie, tj. włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną dotyczy populacji pediatrycznej i nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku (off-label).

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

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. W wyniku przeprowadzonego dodatkowo wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono jedną publikację:

- Ishida 2020 - retrospektywne badanie, gdzie analizowano dane pacjentów pediatrycznych z nowotworami mieloproliferacyjnymi z ujemnym chromosomem Filadelfia (w tym czerwienicą prawdziwą, nadpłytkowością samoistną i/lub pierwotną mielofibrozą). Zbierane i analizowane dane dotyczyły głównie charakterystyki, przebiegu choroby i leczenia 57 pacjentów, m.in.: z pierwotną mielofibrozą (N=1) i nadpłytkowością samoistną (N=44). W grupie chorych z nadpłytkowością samoistną, mielofibroza wystąpiła u 3 pacjentów (6,8%).

W niniejszej analizie przedstawiono opis przypadku pacjenta z nadpłytkowością samoistną, u którego rozwinęła się m.in. mielofibroza i który otrzymał ruksolitynib.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Ishida 2020 - opis przypadku

Pacjent w wieku 14 lat, u którego zdiagnozowano nadpłytkowość samoistną na podstawie podwyższonej liczby płytek krwi (10 100 x 10<sup>9</sup>/l), wyników badań szpiku kostnego oraz identyfikacji mutacji JAK2 V617F. Nie wykryto nieprawidłowości w kariotypie.

Wstępnie pacjenta leczono anagrelidem. Po 6 miesiącach od diagnozy u pacjenta rozpoznano mielofibrozę i włączono terapię ruksolitynibem. Po pięciu miesiącach zaobserwowano rozwój ostrej białaczki szpikowej. U pacjenta przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy zgodnego w układzie zgodności tkankowej. Chory podczas ostatniej wizyty kontrolnej pozostawał w całkowitej remisji (3 lata i 3 miesiące od pierwszej diagnozy).

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania ruksolitynibu u pacjentów pediatrycznych z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

W przedstawionym w ocenie klinicznej opisie przypadku nie podano informacji nt. bezpieczeństwa leczenia u tego chorego.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

W ChPL nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi w populacji pediatrycznej.

Według charakterystyki produktu leczniczego Jakavi do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych ruksolitynibu u dorosłych pacjentów z mielofibrozą należą: zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc, niedokrwistość (stopnia 4. wg CTCAE (<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/mm<sup>3</sup>); 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*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Jakavi. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Lek Jakavi jest zarejestrowany m.in. we wskazaniu włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną, ale w populacji pacjentów dorosłych, wówczas zgodnie z raportem EMA korzyści ze stosowania ruksolitynibu przeważają nad ryzykiem.

Wskazano, że obserwowane u pacjentów przyjmujących lek Jakavi zmniejszenie rozmiaru śledziony i ograniczenie objawów jest klinicznie istotne, natomiast pozostaje niewiadome czy niniejsze czynniki mają wpływ na poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od białaczki lub przeżycia całkowitego. Zaznaczono również, że jakość życia pacjentów leczonych produktem Jakavi uległa poprawie. W zakresie bezpieczeństwa uznano, że ryzyko zakażeń jest akceptowalne, ale wymaga dalszego monitorowania.

Należy jednak mieć na uwadze, że jak wskazano w ChPL Jakavi – nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności niniejszego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat, a jednocześnie wskazano, że Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF i PV.

#### *Ograniczenia analizy*

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- brak dowodów naukowych wysokiej jakości odpowiadających populacji docelowej, tj. populacji pediatrycznej z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną;
- ze względu na brak dostępnych danych (analizowane wskazanie to choroba rzadka), ocenę skuteczności oparto wyłącznie na podstawie opisu jednego przypadku;
- brak dowodów naukowych porównujących ruksolitynib z jakimkolwiek innym leczeniem w analizowanym wskazaniu (w populacji pediatrycznej);
- w analizowanym opisie przypadku ostatecznie zastosowano kilka terapii (anagrelid, ruksolitynib, HSCT), co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta;
- w publikacji Ishida 2020 nie podano informacji o dawkowaniu ruksolitynibu;

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Wobec tego nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii ruksolitynibem (3 opakowania po 56 tabletek) wynosi ██████████

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ruksolitynibu.

Produkt leczniczy Jakavi (tabletki á 5 mg, opak. 56 tabl.) jest aktualnie refundowany w ramach program lekowego: B.81. „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.

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

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

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

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015)

Nie odnaleziono rekomendacji, które odnosiłyby się do leczenia dzieci w analizowanym wskazaniu tj. włóknienie szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

Odnalezione wytyczne kliniczne polskie (PTOK 2020) i europejskie (ESMO 2015) jako farmakoterapię, którą można zastosować we wskazaniu mielofibroza wskazują ruksolitynib, natomiast w przypadku braku możliwości jego zastosowania – hydroksymocznik. Zaznaczono również, że podstawowym leczeniem włóknienia szpiku jest przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT).

## **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2936.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej 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 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 291/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej oraz raportu nr OT.422.129.2020 Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 28 października 2020 r.