



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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 w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.129.2020

Data ukończenia: 28.10.2020 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 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 2020 r., poz. 695) 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 2020 r., poz. 695) 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 2020 r., poz. 695) 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
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
AspAt	aminotransferaza asparaginianowa
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. best available therapy)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTCAE	Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DN	działania niepożądane
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation Group
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	nadpłytkowość samoistna (ang. essential thrombocythemia)
HLA-HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy zgodnego w układzie zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigen-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation)
HSCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10
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 z późn. zm.)
MF	włóknienie szpiku (ang. myelofibrosis)
MPN	nowotwory mieloproliferacyjne (ang. myeloproliferative neoplasms)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NSG	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing)
ORP	opinia Rady Przejrzystości
OP	opinia Prezesa Agencji
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PLC	placebo
PLT	płytki krwi
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PV	czerwieńca prawdziwa (ang. polycythemia vera)
RCT	randomizowane badanie kontrolowane
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RP	rekomenacja Prezesa Agencji
RSS	schemat dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RUX	ruksolitynib
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości

Technologia

technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

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 z późn. zm.)

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	22
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
8. Piśmiennictwo	24
9. Załączniki.....	26
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	26

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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 (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Na podstawie informacji ze zlecenia MZ określono m.in., że aktualnie pacjent:

- „(...) jest w dobrym stanie ogólnym. Z uwagi na obciążenia wynikające ze skrajnego wcześniactwa jego sprawność oceniana w skali Lansky'ego wynosi ok. 60%;
- W morfologii krwi płytki utrzymują powyżej górnej granicy normy, na poziomie około 500 000 – 600 000/ μ l, a erytrocyty na dolnej granicy normy;
- Mielogram: szpik średniobogokomórkowy, bez cech rozrostu, obecne nieliczne megakariocyty produkujące bardzo liczne płytki, obniżony odsetek erytroblastów (śr. 3,5%);
- W trepanobiopsji obraz histologiczny zbliżony do poprzedniego badania, z włóknieniem szpiku (MF-3) w przebiegu nowotworowej choroby szpiku z cechami przewlekłej mieloproliferacji;
- W badaniu genetycznym NSG nie stwierdzono obecności zmian pojedynczych nukleotydów o charakterze patogennym w zakresie panelu genów mających znaczenie kliniczne dla wystąpienia nowotworów mieloproliferacyjnych.

Od 9.04.2019 i nadal, leczenie hydroksymocznikiem w dawce 200 mg raz dziennie doustnie. Początkowo liczba płytek wahała się między 400 000-1 400 000/ μ l w trakcie stosowania dawki 100-200 mg/dobę. Aktualnie liczba płytek krwi ustabilizowała się i utrzymuje się na poziomie nieco powyżej górnej granicy normy 550 000- 650 000 / μ l. Natomiast od około dziesięciu miesięcy obserwuje się niedokrwistość. W mielogramie stwierdza się znacznie obniżony odsetek erytroblastów, a w kontrolnym badaniu histopatologicznym szpiku kostnego wykonanym w listopadzie 2019 wykazano transformację samoistnej nadpłytkowości do zwłóknienia szpiku (MF-3). (...) U omawianego pacjenta nie jest możliwe przeprowadzenie terapii z wyboru opartej na allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) z powodu braku zgodnego dawcy rodzinnego. Natomiast allo-HSCT od zgodnego dawcy niespokrewnionego u pacjentów z wtórnym włóknieniem szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej są obciążone wysokim ryzykiem powikłań, zagrażających życiu. Dodatkowo to ryzyko jest zwiększone w związku z obniżoną ogólną sprawnością pacjenta i obecnymi schorzeniami współistniejącymi. (...)

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 21.10.2020 r., produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.81. Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1). Natomiast dotyczy on pacjentów dorosłych.

Produkt leczniczy Jakavi przedmiotem oceny Agencji w zbliżonych wskazaniach, tj.: we wskazaniu: leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jakavi (w 2014, 2016 oraz 2019 r.) oraz we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznova po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach RDTL (w 2020 r.). W każdym z w/w przypadków zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie technologii lekowych za zasadne.

Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe oceny obejmowały populację pacjentów dorosłych.

Problem zdrowotny

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 przyczyn (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.

Nadpłytkowość samoistna należy do nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnych komórek 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. 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 źródła: 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).

Rokowanie u chorych z pierwotną mielofibrozą, w tym MF powstałą w wyniku transformacji PV lub ET, jest złe, z medianą przeżycia wynoszącą około 5 lat. 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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Należy podkreślić, że ocenianą populację docelową stanowi populacja pediatryczna, natomiast na podstawie informacji przedstawionych w rozdz. dotyczącym problemu zdrowotnego niniejszego opracowania można uznać, że do najpoważniejszych skutków następstw ocenianej choroby należy ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej oraz przedwczesny zgon.

Ponadto, w raporcie Jakavi OT.4351.22.2016 (w którym oceniano ruksolitynib we wskazaniu mielofibroza pierwotna oraz mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej w pacjentów dorosłych) przedstawiono m.in. stanowisko [redacted], który wskazał, 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.”

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne, w wyniku którego odnaleziono i włączono do analizy jedną publikację (Ishida 2020).

W publikacji Ishida 2020 opisano wyniki japońskiego kwestionariuszowego badania retrospektywnego, w którym 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 m.in. charakterystyki pacjentów oraz przebiegu choroby i ewentualnego leczenia. Łącznie analizowano dane 57 pacjentów, m.in.: z pierwotną mielofibrozą (N=1) i nadpłytkowością samoistną (N=44). W grupie pacjentów 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. Pozostali pacjenci nie spełniali kryteriów włączenia do przeglądu (brak informacji o podaniu ruksolitynibu).

Opis przypadku: Pacjent w wieku 14 lat, u którego zdiagnozowano nadpłytkowość samoistną na podstawie podwyższonej liczby płytek krwi ($10 \cdot 10^9/l$), 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. 5 miesięcy później raportowano rozwój ostrej białaczki szpikowej. U pacjenta przeprowadzono HLA-HSCT (przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy zgodnego w układzie zgodności tkankowej) i podczas ostatniej wizyty kontrolnej pozostawał w całkowitej remisji (3 lata i 3 miesiące od pierwszej diagnozy).

Według informacji z ChPL (data ostatniej aktualizacji: 23.07.2020 r.) Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF i PV.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Jakavi jest zarejestrowany m.in. we wskazaniu włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną, ale w populacji pacjentów dorosłych, natomiast przedmiotowa ocena dotyczy populacji pediatrycznej. Mimo to, poniżej przedstawiono relację korzyści do ryzyka stosowania produktu Jakavi w populacji dorosłych we wskazaniu włóknienie szpiku.

Zgodnie z raportem EMA korzyści ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z MF 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, a jednocześnie 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że 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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznano, że dla ruksolitynibu w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt ten na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ wynosi 29 460,87 PLN brutto.

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

Mając na względzie rzadki charakter choroby i ograniczoną ilość danych epidemiologicznych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Natomiast, koszt ocenianej technologii lekowej, wynikający ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach konkurencyjności cenowej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 05.10.2020 r., znak PLD.4530.2936.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 05.10.2020 r.), 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 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 lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

„Włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47/D75.2)

Chłopiec obecnie ponad 7 letni po raz pierwszy został przyjęty do Oddziału Onkologii i Hematologii w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie w dniu 1.02.2019 z powodu znacznie podwyższonej liczby płytek (2 445 000/ μ l) przy prawidłowych pozostałych parametrach morfologii krwi, wykonanej w związku z niezłym żołądkowo-jelitowym.

Chłopiec urodził się przedwcześnie w 24 tygodniu ciąży z powodu odklejenia łożyska w przebiegu stanu przedrzucawkowego u matki. Nadal prezentuje powikłania wcześniactwa w postaci całkowitego niedowidzenia (ROP V st.) oraz niedoboru masy ciała i wzrostu. W kwietniu 2019 roku u chłopca rozpoznano padaczkę, do leczenia włączono Depakine¹.

Wywiad rodzinny w kierunku nowotworów mieloproliferacyjnych jest ujemny. U pacjenta wykluczono wtórne przyczyny nadpłytkowości. Chłopiec nie posiada zgodnego rodzinnego dawcy szpiku kostnego.

W ramach diagnostyki hematologicznej stwierdzono wyjściowo:

- Mielogram: szpik średniobogokomórkowy, miejscami średniobogatokomórkowy;
- W trepanobiopsji szpiku kostnego cechy nowotworu mieloproliferacyjnego o typie nadpłytkowości samoistnej;
- Kariotyp prawidłowy męski 46XY;
- Nie stwierdzono mutacji w genie JAK2, CARL, MPL oraz genu fuzyjnego abl/bcr.

W badaniach kontrolnych szpiku kostnego w listopadzie 2019 roku stwierdzono:

- Mielogram bez cech rozrostu z obniżoną liczbą erytroblastów: średniobogatokomórkowy w badaniu szpiku z kolca biodrowego prawego, średniobogatokomórkowy z kolca biodrowego lewego;
- W trepanobiopsji zaburzenia morfologii megakariocytów, przy zwiększonej ich liczebności oraz cechy zaawansowanego włóknienia - MF-3, co sugeruje niesklasyfikowany nowotwór mieloproliferacyjny.

Aktualnie:

- Chłopiec jest w dobrym stanie ogólnym. Z uwagi na obciążenia wynikające ze skrajnego wcześniactwa jego sprawność oceniana w skali Lansky'ego wynosi ok. 60%;
- W morfologii krwi płytki utrzymują powyżej górnej granicy normy, na poziomie około 500 000 – 600 000/ μ l, a erytrocyty na dolnej granicy normy;
- Mielogram: szpik średniobogokomórkowy, bez cech rozrostu, obecne nieliczne megakariocyty produkujące bardzo liczne płytki, obniżony odsetek erytroblastów (śr. 3,5%);
- W trepanobiopsji obraz histologiczny zbliżony do poprzedniego badania, z włóknieniem szpiku (MF-3) w przebiegu nowotworowej choroby szpiku z cechami przewlekłej mieloproliferacji;
- W badaniu genetycznym NSG nie stwierdzono obecności zmian pojedynczych nukleotydów o charakterze patogennym w zakresie panelu genów mających znaczenie kliniczne dla wystąpienia nowotworów mieloproliferacyjnych.

Od 9.04.2019 i nadal leczenie hydroksymocznikiem w dawce 200 mg raz dziennie doustnie. Początkowo liczba płytek wahała się między 400 000-1 400 000/ μ l w trakcie stosowania dawki 100-200 mg/dobę. Aktualnie liczba płytek krwi ustabilizowała się i utrzymuje się na poziomie nieco powyżej górnej granicy normy 550 000- 650 000/ μ l. Natomiast od około dziesięciu miesięcy obserwuje się niedokrwistość. W mielogramie stwierdza się znacznie obniżony odsetek erytroblastów, a w kontrolnym badaniu histopatologicznym szpiku kostnego wykonanym w listopadzie 2019 wykazano transformację samoistnej nadpłytkowości do zwłóknienia szpiku (MF-3). Terapia hydroksymocznikiem jest jedynie leczeniem objawowym, nie daje szans na wyleczenie

¹ produkt leczniczy, którego substancją czynną stanowi walproinian sodu.

nadpłytkowości, szczególnie w przypadku transformacji do zwłóknienia. Ponadto, przewlekłe stosowanie hydroksymocznika obarczone jest dużym ryzykiem działań niepożądanych, w tym transformacji do wtórnej białaczki. U omawianego pacjenta nie jest możliwe przeprowadzenie terapii z wyboru opartej na allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) z powodu braku zgodnego dawcy rodzinnego. Natomiast allo-HSCT od zgodnego dawcy niespokrewnionego u pacjentów z wtórnym włóknieniem szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej są obciążone wysokim ryzykiem powikłań, zagrażających życiu. Dodatkowo to ryzyko jest zwiększone w związku z obniżoną ogólną sprawnością pacjenta i obecnymi schorzeniami współistniejącymi. Szansą na uzyskanie poprawy, a nawet wyleczenie samoistnej nadpłytkowości z wtórnym włóknieniem szpiku kostnego u omawianego pacjenta jest zastosowanie ruksolitynibu (Jakavi).

Jakavi zarejestrowany jest w leczeniu pacjentów dorosłych m.in. z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną – rozpoznaną u naszego pacjenta. Ruksolitynib jest obecnie jedyną uznaną formą farmakoterapii mielofibrozy. Wykazano, że u dorosłych prowadzi do zmniejszenia śledziona, cofania się objawów klinicznych, poprawy komfortu życia i czasu przeżycia. Ze względu na niezwykle rzadkie występowanie włóknienia szpiku u dzieci brak jest odrębnych badań dotyczących działania ruksolitynibu w tej grupie wiekowej. Jednak możliwe jest odwołanie się do pierwszych podsumowań pozarejestacyjnego stosowania tego leku u dzieci w innej sytuacji klinicznej, w sterydoopornej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi po allo-HSCT. W 13 opisanych przypadkach pediatrycznych leczonych ruksolitynibem w tym wskazaniu, w analogicznej dawce jak w nowotworach mieloproliferacyjnych, raportowano akceptowalny profil toksyczności. Zastosowanie ruksolitynibu u omawianego pacjenta w związku z transformacją samoistnej nadpłytkowości do włóknienia szpiku kostnego, braku zgodnego dawcy rodzinnego stanowi jedyną szansę na wyleczenie. Nie ma obecnie innej alternatywy skutecznego postępowania.”

Komentarz analityka Agencji: w ramach powyższych informacji, przekazanych przez MZ wraz ze zleceniem, nie podano danych bibliograficznych umożliwiających jednoznacznie identyfikację przytaczanych doniesień.

Do zlecenia dołączono również opinię Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Walentyny Balwierz:

Konsultant Wojewódzka zgadza się z powyżej przytoczoną treścią wniosku, wskazując m.in. że „(...) Szansą na uzyskanie poprawy, a nawet wyleczenie samoistnej nadpłytkowości z wtórnym zwłóknieniem szpiku kostnego u omawianego pacjenta jest zastosowanie ruksolitynibu (Jakavi), selektywnego inhibitora kinaz JAK1 i JAK2. Jakavi zarejestrowany jest w leczeniu pacjentów dorosłych m.in. ze zwłóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną - rozpoznaną u naszego pacjenta. Ruksolitynib jest obecnie jedyną uznaną formą farmakoterapii mielofibrozy. Wykazano, że u dorosłych prowadzi do zmniejszenia śledziona, cofania się objawów klinicznych, poprawy komfortu życia i czasu przeżycia. Ze względu na niezwykle rzadkie występowanie włóknienia szpiku u dzieci, brak jest odrębnych badań dotyczących działania ruksolitynibu w tej grupie wiekowej. Jednak możliwe jest odwołanie się do pierwszych podsumowań pozarejestacyjnego stosowania tego leku u dzieci w innej sytuacji klinicznej, w sterydoopornej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi po allo-HSCT. W 13 opisanych przypadkach pediatrycznych leczonych ruksolitynibem w tym wskazaniu, w analogicznej dawce jak w nowotworach mieloproliferacyjnych, raportowano akceptowalny profil toksyczności. Zastosowanie ruksolitynibu u omawianego pacjenta w związku z transformacją samoistnej nadpłytkowości do włóknienia szpiku kostnego, braku zgodnego dawcy rodzinnego stanowi jedyną szansę na wyleczenie. Nie ma obecnie innej alternatywy skutecznego postępowania.

(...) W świetle obecnej wiedzy medycznej, leczenie w/w pacjenta ruksolitynibem jest jak najbardziej wskazane. W związku z tym wniosek (...) jest uzasadniony i popieram prośbę o sfinansowanie leczenia ruksolitynibem (Jakavi) w/w pacjenta.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 21.10.2020 r., produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”.

Komentarz analityka Agencji: do w/w programu mogą zostać włączeni pacjenci w wieku co najmniej 18 lat.

Produkt leczniczy Jakavi był przedmiotem oceny Agencji w zbliżonych wskazaniach, tj.:

- w 2014, 2016 i 2019 r. we wskazaniu: leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jakavi [BIP AOTMiT nr 047/2014², 135/2016³, 47/2019⁴] – zarówno Prezes Agencji [RP 120/2014, RP 48/2016],

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2455-047-2014-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4630-135-2016-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5947-47-2019-zlc>

jak i Rada Przejrzystości [SRP 134-136/2014, SRP 77-79/2016, ORP 84/2019] uznali finansowanie ww. technologii lekowych za zasadne;

- w 2020 r. – we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – zarówno Prezes Agencji [OP 119/2020], jak i Rada Przejrzystości [ORP 236/2020] uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne⁵.

Komentarz analityka Agencji: powyższe oceny obejmowały populację pacjentów dorosłych.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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 włóknienia 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.

[Sacha 2013, PTOK 2020, Jakavi OT.4320.2.2019]

Epidemiologia

Mielofibroza u dzieci

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 u dzieci

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 źródła 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.

[Saksena 2014, Kucine 2014, Hofmann 2015, Vafaie 2013]

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.

[PTOK 2020]

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6939-199-2020-zlc>

Rokowanie

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 heterogenny 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.

[PTOK 2020]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Należy podkreślić, że ocenianą populację docelową stanowi populacja pediatryczna, natomiast na podstawie informacji przedstawionych w rozdz. 2.1. niniejszego opracowania można uznać, że do najpoważniejszych skutków następstw ocenianej choroby należy ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej oraz przedwczesny zgon.

Ponadto, w raporcie Jakavi OT.4351.22.2016⁶ (w którym oceniano produkt Jakavi we wskazaniu mielofibroza pierwotna oraz mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej) przedstawiono m.in. stanowisko [REDACTED], który wskazał, 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.”

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Jakavi (ruksolityn b), tabletki á 5 mg, opak. 56 tabl.
Wnioskowane wskazanie	włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej
Wskazania zarejestrowane	<u>Włóknienie szpiku</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 . <u>Czerwienica prawdziwa</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.
Wnioskowane dawkowanie	2 x 5 mg na dobę
Droga podania	we wniosku dołączonym do zlecenia MZ nie wskazano drogi podania; produkt Jakavi zgodnie z ChPL przyjmowany jest doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Zgodnie z ChPL nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniu włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną. Wnioskowane wskazanie jest wnioskiem *off-label*.

⁶ 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”, Analiza weryfikacyjna OT.4351.22.2016.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania ruksolitynibu w leczeniu włóknienia szpiku poprzedzonego nadpłytkowością samoistną w populacji pacjentów pediatrycznych wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed oraz przeanalizowano referencje zidentyfikowanych publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.10.2020 r. Zastosowaną strategię 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)	- włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną u pacjentów pediatrycznych	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	- ruksolitynib	
Komparator (C)	- dowolny	
Punkty końcowe (O)	- dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne, w wyniku którego odnaleziono i włączono do analizy jedną publikację (Ishida 2020).

W publikacji Ishida 2020 opisano wyniki japońskiego kwestionariuszowego badania retrospektywnego, w którym 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 m.in. charakterystyki pacjentów oraz przebiegu choroby i ewentualnego leczenia. Łącznie analizowano dane 57 pacjentów, m.in.: z pierwotną mielofibrozą (N=1) i nadpłytkowością samoistną (N=44). W grupie pacjentów 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. Pozostali pacjenci nie spełniali kryteriów włączenia do przeglądu (brak informacji o podaniu ruksolitynibu).

Ograniczenia analizy i badań:

- odnaleziony w ramach niniejszej analizy dowód naukowy klasyfikowany jest na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT – badania opisowe: opisy przypadków (IVD). Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością;
- liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest bardzo niska, co związane jest z rodzajem doniesień naukowych dostępnych dla omawianego rozpoznania, jakim jest włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną w populacji pediatrycznej. Należy mieć na uwadze, że włóknienie szpiku z nadpłytkowości u dzieci jest chorobą rzadką (patrz. rozdz. 2.1. niniejszego opracowania);
- 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 analizowanym opisie przypadku, poza włóknieniem szpiku rozwinęła się ostra białaczka szpikowa, co może zaburzać ocenę skuteczności wnioskowanej technologii lekowej;
- w publikacji Ishida 2020 nie podano informacji o dawkowaniu ruksolitynibu;
- głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości odpowiadających populacji docelowej, tj. w populacji pediatrycznej z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki z publikacji Ishida 2020 (opis przypadku)

Pacjent w wieku 14 lat, u którego zdiagnozowano nadpłytkowość samoistną na podstawie podwyższonej liczby płytek krwi ($10 \times 10^9/l$), 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**. 5 miesięcy później raportowano rozwój ostrej białaczki szpikowej. U pacjenta przeprowadzono HLA-HSCT (przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy zgodnego w układzie zgodności tkankowej) i **podczas ostatniej wizyty kontrolnej pozostawał w całkowitej remisji** (3 lata i 3 miesiące od pierwszej diagnozy).

bone
and

Ryc. 1. Przebieg choroby i leczenia pacjenta z MF na podstawie publikacji Ishida 2020 (liczby nad osią wskazują na czas od diagnozy; m – miesiące, y – lata)

3.2. Dodatkowe informacje

Należy mieć na uwadze, że Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF i PV (rozdz. 5.1. ChPL Jakavi)⁷.

W związku z powyższym, oraz w związku z ograniczoną ilością doniesień naukowych dotyczących ocenianego problemu decyzyjnego (na co również wskazała Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n med. Walentyna Balwierz opiniująca przedmiotowy wniosek; patrz. rozdz. 2 niniejszego opracowania), analizę kliniczną uzupełniono o dane rejestracyjne EMA dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynibu, RUX) w populacji dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku (w tym: pierwotnym MF, MF poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzonym nadpłytkowością samoistną).

Poniżej opisano wybrane wyniki dwóch badań randomizowanych III fazy (wyniki badań rejestracyjnych wg ChPL Jakavi):

- COMFORT-I (INCB 18424-351) – podwójnie zaślepione RCT kontrolowane placebo (PLC), N=309
- COMFORT-II (INC B424A2-352) – otwarte RCT kontrolowane najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. best available therapy) (hydroksymocznikiem lub glukokortykoidami), N=219

Skuteczność

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach był odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony (w 24. i 48. tygodniu względem stanu wyjściowego).

Tabela 3. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II

Punkt końcowy	COMFORT-I		COMFORT-II	
	czas obserwacji: 24 tyg.		czas obserwacji: 48 tyg.	
	RUX N=155	PLC N=154	RUX N=144	BAT N=72
Pacjenci z $\geq 35\%$ redukcją objętości śledziony n (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% CI	(34,1; 50,1)	(0; 3,6)	(21,3; 36,6)	(0,0; 5,0)
wartość p	< 0,0001		<0,0001	

Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej RUX uzyskał $\geq 35\%$ redukcję objętości śledziony względem stanu wyjściowego. Wyniki analiz eksploracyjnych potwierdziły powyższe różnice również niezależnie od podtypu choroby (pierwotne MF, MF poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ze strony śledziony ($\geq 35\%$ zmniejszenie objętości) podczas leczenia RUX przez co najmniej 24 tyg. wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II.

W badaniu COMFORT-I (**mediana obserwacji: 61,7 mies.**) częstość zgonów w grupie RUX wyniosła 44,5% (n/N=69/155) w porównaniu do 53,2% (n/N=82/154) w grupie PLC. **Raportowano istotną statystycznie, 31% redukcję ryzyka zgonu w grupie RUX w porównaniu z grupą PLC (HR 0,69; 95% CI 0,50-0,96; p=0,025).**

W badaniu COMFORT-II (**mediana obserwacji: 55,9 mies.**) częstość zgonów w grupie RUX wyniosła 40,4% (n/N=59/146) w porównaniu z 47,9% (n/N=35/73) w grupie BAT. **Raportowano nieistotną statystycznie, 33% redukcję ryzyka zgonu w grupie RUX w porównaniu z grupą BAT (HR 0,67; 95% CI 0,44-1,02; p=0,062).**

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z MF oceniano na podstawie danych z długotrwałej obserwacji pochodzących z dwóch badań III fazy (COMFORT-I i COMFORT-II). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane występujące u pacjentów z MF przydzielono do odpowiednich kategorii częstości wyniosła 30,5 miesiąca (zakres: 0,3 do 68,1 miesiąca).

⁷ W dokumentacji EMA (ostatnia aktualizacja 2020 r.), w której przedstawiane są kroki proceduralne oraz doniesienia naukowe po autoryzacji produktu leczniczego [EMA PS 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jakavi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf], wskazano, że w badaniu nad młodymi osobnikami szczurów podawanie RUX miało wpływ na wzrost i zmianę parametrów kości (w zależności od dawki). Uznano, że skutki działania RUX u młodych szczurów były podobne jak u szczurów dorosłych. Ponadto, zaobserwowano większą wrażliwość na toksyczność RUX u młodych osobników w porównaniu ze szczurami dorosłymi.

Nie zidentyfikowano innych dokumentów lub informacji na stronie EMA, które w szczegółowy sposób odnosiłyby się do przytoczonej decyzji EMA o uchyleniu obowiązku dołączania wyników badań.

Wśród pacjentów z włóknieniem szpiku **najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (DN) była małopłytkowość (u 80,5% pacjentów) i niedokrwistość (83,8%).**

- **Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Jakavi należą:**
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość (również stopnia 3. i 4. wg CTCAE⁸); małopłytkowość (również stopnia 3. wg CTCAE); neutropenia; krwawienia (w tym wylewy podskórne, krwawienie z przewodu pokarmowego i inne krwawienia: krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach, krwiomocz);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, przyrost masy ciała;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: zwiększenie aktywności lipazy, zaparcie;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: wzrost AlAT i AspAT;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie.

Działania występujące po przerwaniu leczenia

Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Jakavi objawy MF mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Raportowano przypadki pacjentów, którzy przerwali leczenie produktem leczniczym Jakavi doznając cięższych zdarzeń, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Jakavi przyczyniło się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona.

[EMA 2012, EMA PS 2020, ChPL Jakavi]

⁸ 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.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Jakavi jest zarejestrowany m.in. we wskazaniu włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną, ale w populacji pacjentów dorosłych, natomiast przedmiotowa ocena dotyczy populacji pediatrycznej (patrz. rozdział 2.3. niniejszego opracowania). Mimo to, poniżej przedstawiono relację korzyści do ryzyka stosowania produktu Jakavi w populacji dorosłych we wskazaniu włóknienie szpiku.

Zgodnie z raportem EMA korzyści ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z MF 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, a jednocześnie 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.

[EMA 2012, ChPL Jakavi]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 22.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „myelofibrosis” / „myeloproliferative” (neoplasm) / „guidelines” / „treatment” / „recommendations”. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Cancer Organisation: <https://www.europeancancer.org/>;
 - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : <https://www.eortc.org/>;
- światowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
 - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>.

Odnaleziono wytyczne europejskie z 2011 (ELN 2011) i 2015 r. (ELN/EBMT 2015, ESMO 2015) oraz wytyczne polskie z 2020 r. dotyczące leczenia mielofibrozy (PTOK 2020). W związku z faktem, że zarówno w polskich wytycznych z 2020 r. jak i wytycznych ESMO z 2015 r. odniesiono się do rekomendacji ELN (European LeukemiaNet) poniżej opisano wyłącznie wytyczne PTOK 2020 (MF i ET) oraz ESMO 2015. Nie odnaleziono rekomendacji, które odnosiłyby się do leczenia wyłącznie dzieci ze wskazaniem włóknienia szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. W odnalezionych publikacjach nie odnoszono się do leczenia konkretnych grup wiekowych pacjentów (w tym populacji pediatrycznej).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnej mielofibrozie</u></p> <p>W wytycznych wskazano, że jedyną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla chorych o przewidywanym krótkim OS.</p> <p><u>Chorzy kwalifikujący się do allo-HSCT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia (< 5 lat), chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS⁹ należy kwalifikować do allo-HSCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury (II, A). <p>U chorych na PMF wiąże się ona z wysoką (30–40%) śmiertelnością okołoprzeszczepową, a przewidywany odsetek 3-letniego OS wynosi 30–40%.</p> <p>Autorzy wydanych w 2015 r. rekomendacji ELN/EBMT dotyczących optymalizacji postępowania u chorych na MF poddawanych allo-HSCT podkreślają trudności przy kwalifikacji chorych do procedury transplantacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z w/w zaleceniami rozważenie allo-HSCT jest wskazane u wszystkich pacjentów z MF poniżej 70. roku życia, z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS (II, A). • Natomiast u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1, poniżej 65. roku życia, allo-HSCT można rozważyć w przypadku opornej na leczenie, zależnej od transfuzji niedokrwistości, w przypadku obecności co najmniej 2% blastów w rozmazie krwi obwodowej oraz przy niekorzystnym kariotypie zdefiniowanym w skali DIPSS plus (III, B).

⁹ IPSS, DIPSS (ang. International Prognostic Scoring System, Dynamic ISS) – skale prognostyczne w pierwotnym włóknieniu szpiku obejmujące 4 grupy ryzyka: małe, średnie-1, średnie-2 oraz duże określane w zależności od liczby punktów uzyskanych na podstawie czynników ryzyka (wiek, objawy, poziom: Hb, leukocytów, krążących blastów), szczegóły Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/interna/table/016_7386

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Jako przygotowanie do allo-HSCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inh bitora JAK1/2 — ruksolitynibu (II, B). <p>Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT leczenie należy rozpocząć przynajmniej 2 miesiące przed planowaną transplantacją; dawkę leku należy stopniowo zmniejszać 5–7 dni przed kondycjonowaniem, a odstawić dzień przed kondycjonowaniem.</p> <p>Chorzy niekwalifikujący się do allo-HSCT – terapia farmakologiczna</p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy z grup niskiego i pośredniego-1 ryzyka według IPSS/DIPSS nie mają wskazań do leczenia, jeżeli pozostają bezobjawowi (II, A). U chorych z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru był do niedawna hydroksymocznik (IIA), natomiast w 2012 roku EMA zarejestrowała ruksolitynib, inhibitor JAK1/JAK2, do leczenia MF z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi (I, A). <p>Wyniki randomizowanych badań III fazy COMFORT I (ruksolitynib vs placebo) i COMFORT II (ruksolitynib vs najlepsza dostępna terapia), obejmujące chorych z MF w stopniu ryzyka pośrednim-2 i wysokim, wykazały, że lek ten istotnie zmniejsza rozmiar śledziony i znosi objawy ogólne u około 40% chorych. Stwierdzono również przedłużenie OS pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub poddaniymi najlepszej dostępnej terapii. Analiza danych po 3 latach trwania badania COMFORT-II dowiodła, że pacjentów leczonych ruksolitynibem cechuje 52-procentowa redukcja ryzyka zgonu (HR=0,48; 95% CI: 0,28-0,85; p=0,009) i wyższe prawdopodobieństwo przeżycia w 144. tygodniu (81% vs 61% w grupie poddanej najlepszej dostępnej terapii). Najczęstszym działaniem niepożądanym ruksolitynibu były niedokrwistość (3.–4. stopnia u ok. 40% pacjentów) i małopłytkowość (3.–4. stopnia u ok. 10% pacjentów). Należy podkreślić, że cytopenie te były najbardziej nasilone w trakcie pierwszych 8–12 tygodni terapii, a następnie obserwowano stabilizację liczby PLT i stopniową poprawę parametrów czerwonych krwinek. Ruksolitynib charakteryzuje się również działaniem immunosupresyjnym, co może powodować zwiększone ryzyko infekcji oportunistycznych.</p> <p>Poziom jakości dowodów: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</p> <p>Kategorie rekomendacji: A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – wskazania prawdopodobnie i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – wskazania określone indywidualnie.</p>
ESMO 2015 (Europa)	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych (MPN) Filadelfia-ujemnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> U każdego pacjenta z noworozpoznanym MPN na wstępie należy określić ryzyka związane z chorobą (I, B). <p>Ponieważ nie ma innej - poza allo-SCT - terapii, która może prowadzić do wyleczenia pierwotnej mielofibrozy oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, leczenie jest przede wszystkim paliatywne i dobierane w zależności od dominujących objawów, występowania niedokrwistości, czy powiększenia śledziony.</p> <ul style="list-style-type: none"> Powołując się na zalecenia ELN z 2011 r., uzasadnione jest oferowanie allo-SCT chorym z MF, dla których przewidywana mediana przeżycia wynosi < 5 lat. Kryterium to obejmuje również pacjentów pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS (III, A). <p>Zgodnie z przedstawionym algorytmem postępowania w przypadku PMF, post-PV, post-ET:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku niekwalifikujących się do allo-SCT pacjentów pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS, z objawową splenomegalią i/lub objawami ogólnoustrojowymi choroby, ruksolitynib zalecany jest jako I linia leczenia; w przypadku pacjentów niskiego i pośredniego-1 ryzyka wg IPSS ruksolitynib stanowi opcję terapeutyczną dla konwencjonalnej terapii w przypadku występowania objawowej splenomegalii i/lub objawów systemowych choroby – jeśli dozwolone w charakterystyce produktu leczniczego. W ramach terapii konwencjonalnej, w przypadku krajów, w których ruksolitynib nie jest dopuszczony do stosowania w populacji niskiego ryzyka, jako zalecany lek w objawowej splenomegalii wskazany jest hydroksymocznik. <p>W leczeniu współwystępującej anemii, opcje terapeutyczne obejmują czynniki stymulujące erytropozę (III, B), androgeny: nandrolon, fluoksymesteron, metandrostenolon, oksymetolon (IV, B); danazol (III, B); leki immunomodulujące: talidomid + prednizon (III, C); lenalidomid + prednizon (III, C); lenalidomid w monoterapii jest terapią z wyboru u pacjentów z MF i delecją 5q (V, C). Ponadto w przypadku pacjentów z anemią zależną od transfuzji i oporną na farmakoterapię, po dokładnym rozważeniu korzyści ze względu na częstotliwość występowania komplikacji stosowana jest splektomia (IV, B), a u pacjentów z anemią oporną na powyższe leki, niekwalifikujących się do allo-SCT, czy splektomii – kortykosteroidy (V, C).</p> <p>W przypadku występowania splenomegalii i hematopoezy pozaszpikowej, opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> należący do inhibitorów JAK ruksolitynib (I, A) – w znacznym stopniu zastąpił hydroksymocznik, stosowany wcześniej w ramach I linii terapii w przypadku objawowej splenomegalii; hydroksymocznik (IV, B) – wcześniej I linii terapii w przypadku objawowej splenomegalii, obecnie zalecany w przypadku objawowej splenomegalii, gdy stosowanie ruksolitynibu nie jest wskazane – pacjenci niższego ryzyka;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • splenektomię - wskazana u pacjentów z dużą i bolesną splenomegalią, u których nie może zastosować inhibitorów JAK lub okazały się one nieskuteczne (IV, D); • radioterapię śledziony - do rozważenia u pacjentów nietolerujących inhibitorów JAK oraz niekwalifikujących się do operacji (IV, D); ze względu na przemijający efekt i ryzyko wystąpienia ciężkiej cytopenii, rutynowe stosowanie radioterapii nie jest zalecane; • radioterapię, która w niskich dawkach jest terapią z wyboru w objawowej pozaszpikowej hematopoezie w miejscach innych niż wątroba i śledziona. <p>W odniesieniu do stosowania inhibitorów JAK w zaleceniach zwrócono uwagę na następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • często obserwowaną przy stosowaniu leków z tej grupy trombocytopenię; • obserwowaną często pogarszającą się anemię – szczególnie na początku leczenia; • zwiększone ryzyko infekcji; • osiąganie zazwyczaj znacznej redukcji objętości śledziony oraz kontroli objawów, zależnych jednak od leku oraz dawki; • zasadność unikania nagłego przerywania leczenia inhibitorami JAK i wycofywania terapii ze stopniowym zmniejszaniem dawki leku. <p>W odniesieniu do dostępnych dla ruksolitynibu dowodów naukowych wskazano na wyniki badań COMFORT-I i COMFORT-II (patrz. opis wytycznych PTOK 2020).</p> <p>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</p> <p>Siła rekomendacji: A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalne: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nie rekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</p>

Należy zaznaczyć, że w powyższych wytycznych nie odnoszono się do leczenia konkretnych grup wiekowych pacjentów, w tym do populacji pediatrycznej. Nie odnaleziono rekomendacji, które odnosiłyby się do leczenia wyłącznie dzieci ze wskazaniem włóknienia szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

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

Mając na uwadze informacje dołączone do przedmiotowego zlecenia, w populacji docelowej zastosowano leczenie hydroksymocznikiem. Ponadto, nie ma możliwości przeprowadzenia allo-HSCT.

W zleceniu wskazano m.in.: „Terapia hydroksymocznikiem jest jedynie leczeniem objawowym, nie daje szans na wyleczenie nadpłytkowości, szczególnie w przypadku transformacji do zwłóknienia. Ponadto przewlekłe stosowanie hydroksymocznika obarczone jest dużym ryzykiem działań niepożądanych, w tym transformacji do wtórnej białaczki. U omawianego pacjenta nie jest możliwe przeprowadzenie terapii z wyboru opartej na allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) z powodu braku zgodnego dawcy rodzinnego. Natomiast allo-HSCT od zgodnego dawcy niespokrewnionego u pacjentów z wtórnym włóknieniem szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej są obarczone wysokim ryzykiem powikłań, zagrażających życiu. Dodatkowo to ryzyko jest zwiększone w związku z obniżoną ogólną sprawnością pacjenta i obecnymi schorzeniami współistniejącymi.”

Powyższe potwierdziła również Konsultant Wojewódzka, prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz opiniująca dołączony do zlecenia MZ wniosek (patrz. rozdz. 2. niniejszego opracowania).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 21.10.2020 r. hydroksymocznik jest w Polsce refundowany (w zakresie wskazań: „Nowotwory złośliwe” – zał. A obwieszczenia MZ oraz w ramach chemioterapii – zał. C.29 Obwieszczenia MZ).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią 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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

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. Dodatkowo, podano ww. wartości dla produktu leczniczego Jakavi (tabletki á 5 mg, opak. 56 tabl.) , który jest aktualnie refundowany w ramach program lekowego: B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwonicy 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.

Zgodnie z ChPL „Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu MF wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm³ a 200 000/mm³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm³. (...) Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm³ a <100 000/mm³. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.” Według wniosku dołączonego do zlecenia produkt Sutent będzie podawany „2 x 5 mg na dobę”. Należy jednak mieć na uwadze, że dawkowanie w ChPL podano dla populacji dorosłych, natomiast populację docelową stanowi pacjent pediatryczny.

Zgodnie z wnioskiem terapia będzie obejmować 3 miesiące leczenia (łącznie ~91 dni). Wniosek obejmuje 3 opakowania po 56 tabletek (łącznie 168 tabletek). Przyjmując dawkowanie wskazane we wniosku w trakcie terapii zostałyby zużyte 182 tabletki.

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Jakavi

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii (brutto) [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ ^A
Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.	9 820,29 ^B	29 460,87 ^B

^A podana we wniosku wartość brutto terapii

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt ten na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ wynosi 29 460,87 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

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

Mając na względzie rzadki charakter choroby i ograniczoną ilość danych epidemiologicznych nie jest możliwe oszacowanie liczby 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.

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

Ishida 2020 Ishida H, et al., Clinical features of children with polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primarymyelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey, *eJHaem*. 2020;1:86–93.

Rekomendacje kliniczne

ELN 2011 Barbui T, et al., Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet, *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):761-70.

ELN 2015 Kroger NM, et al., Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group, *Leukemia*. 2015 Nov;29(11):2126-33.

ESMO 2015 Vanucchi AM, et al., Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99.

PTOK 2020 Góra-Tybor J, Pierwotna mielofibroza. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r., aktualizacja na dzień 26.05.2020 r., 66-76.

Pozostałe publikacje

ChPL Jakavi Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi (data ostatniej aktualizacji: 23.07.2020 r.)

EMA 2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment Report Jakavi, International non-proprietary name: ruxolitinib, Procedure No. EMEA/H/C/002464, 19 April 2012, EMA/465846/2012.

Hofmann 2015 Hofman I, Myeloproliferative neoplasms in children, *J Hematop*. 2015 Sep;8(3):143-157.

Jakavi 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)” Opracowanie OT.4320.2.2019

Jakavi OT.4351.22.2016 Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Jakavi (rusolitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10: D47.4 Nr: OT.4320.2.2019

Kucine 2014 Kucine N, et al., Primary thrombocytosis in children, *Haematologica*. 2014 Apr; 99(4): 620–628.

OP 119/2020 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

ORP 84/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 84/2019 z dnia 25 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie leczenia produktami Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”

ORP 236/2020 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

RP 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: 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”.

RP 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”.

SRP 77/2016 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”

SRP 78/2016	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”
SRP 79/2016	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”
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”
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”
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”
Sacha 2013	Sacha T, Skuteczność leczenia pierwotnej mielofibrozy inhibitorami kinazy JAK2, <i>Hematologia</i> 2013; 4, 3:197–205.
Saksena 2014	Saksena A, et al., Paediatric Idiopathic Myelofibrosis, <i>Indian J Hematol Blood Transfus</i> (Sept 2014) 30(Suppl 1):S363–S365.
Vafaie 2013	Vafaie M, et al., Asymptomatic Essential Thrombocythemia in a Child: A Rare Case Report, <i>Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.</i> 2013; 7(2): 35-37.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.10.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	("INCB018424"[Supplementary Concept] OR ("Jakavi"[Title/Abstract] OR "Jakafi"[Title/Abstract] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "INCB-018424"[Title/Abstract] OR "INCB-018424"[Title/Abstract] OR "INCB018424"[Title/Abstract] OR "INCB-18424"[Title/Abstract] OR "INCB18424"[Title/Abstract] OR ("INCA"[All Fields] AND "24"[Title/Abstract]))) AND ("Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms] OR "myeloscleros*"[Title/Abstract] OR "myelofibros*"[Title/Abstract] OR ("nonleukemic"[Title/Abstract] AND "myelos*"[Title/Abstract]) OR ("myeloid"[Title/Abstract] AND "metaplas*"[Title/Abstract]) OR ("fibros*"[Title/Abstract] AND "bone marrow"[Title/Abstract])) AND ("pediatric*"[Title/Abstract] OR "paediatric*"[Title/Abstract] OR "child*"[Title/Abstract] OR "juvenil*"[Title/Abstract])	4
#12	"pediatric*"[Title/Abstract] OR "paediatric*"[Title/Abstract] OR "child*"[Title/Abstract] OR "juvenil*"[Title/Abstract]	1 674 962
#11	("INCB018424"[Supplementary Concept] OR ("Jakavi"[Title/Abstract] OR "Jakafi"[Title/Abstract] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "INCB-018424"[Title/Abstract] OR "INCB018424"[Title/Abstract] OR "INCB-18424"[Title/Abstract] OR "INCB18424"[Title/Abstract] OR "INCB18424"[Title/Abstract] OR ("INCA"[All Fields] AND "24"[Title/Abstract]))) AND ("Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms] OR "myeloscleros*"[Title/Abstract] OR "myelofibros*"[Title/Abstract] OR ("nonleukemic"[Title/Abstract] AND "myelos*"[Title/Abstract]) OR ("myeloid"[Title/Abstract] AND "metaplas*"[Title/Abstract]) OR ("fibros*"[Title/Abstract] AND "bone marrow"[Title/Abstract]))	667
#10	"Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms] OR "myeloscleros*"[Title/Abstract] OR "myelofibros*"[Title/Abstract] OR ("nonleukemic"[Title/Abstract] AND "myelos*"[Title/Abstract]) OR ("myeloid"[Title/Abstract] AND "metaplas*"[Title/Abstract]) OR ("fibros*"[Title/Abstract] AND "bone marrow"[Title/Abstract])	12 524
#9	"INCB018424"[Supplementary Concept] OR ("Jakavi"[Title/Abstract] OR "Jakafi"[Title/Abstract] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "INCB-018424"[Title/Abstract] OR "INCB018424"[Title/Abstract] OR "INCB-18424"[Title/Abstract] OR "INCB18424"[Title/Abstract] OR "INCB18424"[Title/Abstract] OR ("INCA"[All Fields] AND "24"[Title/Abstract]))	1 748
#8	"Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms]	6 388
#7	"INCB018424"[Supplementary Concept]	841
#6	"myeloscleros*"[Title/Abstract]	205
#5	"myelofibros*"[Title/Abstract]	6 853
#4	"nonleukemic"[Title/Abstract] AND "myelos*"[Title/Abstract]	13
#3	"myeloid"[Title/Abstract] AND "metaplas*"[Title/Abstract]	1 228
#2	"fibros*"[Title/Abstract] AND "bone marrow"[Title/Abstract]	4 356
#1	"Jakavi"[Title/Abstract] OR "Jakafi"[Title/Abstract] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "INCB-018424"[Title/Abstract] OR "INCB018424"[Title/Abstract] OR "INCB18424"[Title/Abstract] OR "INCB-18424"[Title/Abstract] OR "INCB18424"[Title/Abstract] OR ("INCA"[All Fields] AND "24"[Title/Abstract])	1 618