



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 336/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie á 56 tabletek, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45)

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wnioskowanym lekiem ma być leczony: pacjent z wtórnym włóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF), z wykrytą mutacją wysokiego ryzyka ASXL1, JAK2+ oraz powiększoną śledzioną, zakwalifikowany do allo-HCT. U pacjenta zastosowano leczenie: interferonem alfa, zwykłym i pegylowanym oraz hydroksymocznikiem. Pacjent nie kwalifikuje się do włączenia do programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)” ze względu na niski wskaźnik IPSS i niewielkie powiększenie śledziony (wystaje na 1 cm spod lewego łuku żebrowego).

Czerwienica prawdziwa (Polycythaemia vera; PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, których podstawową cechą jest zwiększona liczba erytrocytów, często ze zwiększonym wytwarzaniem leukocytów i płytek krwi. U prawie wszystkich chorych występują mutacje genu kinazy tyrozynowej Janus 2 (JAK2). Zapadalność na PV wynosi około 2-3/100 000 osób/rok. Przeżywalność chorych w wieku >65lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, jednakże w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie z powodu transformacji czerwienicy we wtórne włóknienie szpiku (mielofibroza; MF), zakrzepicy lub ostrej białaczki szpikowej. U 25% chorych na PV w okresie 20 lat dochodzi do transformacji we włóknienie szpiku z niedokrwistością. Skutkiem następstw czerwienicy prawdziwej może być zmniejszenie jakości życia i przedwczesny zgon.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedną publikację (Gupta2019) z badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności zastosowania ruksolitynibu w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi (fludarabiną i busulfanem) przed wlewem hematopoetycznych komórek macierzystych (przeszczepieniem szpiku kostnego) u pacjentów z mielofibrozą (MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po PV. Leczenie włączono u 21 pacjentów, z których allo-HCT przeprowadzono w 19 pacjentów, których u 2 doszło do nawrotu choroby. Skumulowana częstość występowania śmiertelności bez nawrotów (NRM) u pacjentów poddawanych HCT po 100 dniach i 2 latach wynosiła odpowiednio: 16% i 28%. 2-letnie przeżycie całkowite (OS) dla wszystkich uczestników badania (N= 21) wyniósł 63%, natomiast u pacjentów, którzy przeszli HCT, 2-letnie OS dla wszystkich pacjentów ogółem wyniosło: 66%. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono PFS po 2 latach wyniósł w populacji ogólnej badania 59%. Mediana chimeryzmu dawcy (ang. donor chimerism) w niesortowanej krwi obwodowej w dniach: +30, +60 i +100 po HCT wynosiła odpowiednio: 97%, 90% i 98%.

Dodatkowo przedstawiono wyniki wielośrodkowego, jednoramiennego badania Stübig2014, które zostało opublikowane w postaci listu do redakcji. W badaniu tym oceniano skuteczność ruksolitynibu jako leczenia pomostowego do allo-HCT u pacjentów z mielofibrozą, w tym u pacjentów z PV (post-PV MF) (N=22, okres obserwacji (mediana): 12 miesięcy). Po medianie obserwacji (12 mies.) roczne OS osiągnęło 81% pacjentów, a roczny PFS 76%. Ogólny odsetek odpowiedzi na terapię ruksolitynibem w odniesieniu do dużej zmiany wielkości śledziona (rozumianej jako zmniejszenie o >50%, oceniana podstawie pomiaru w badaniu fizykalnym) wyniósł 45%, zmniejszenie wielkości śledziona o <50% stwierdzono u 24%, natomiast brak odpowiedzi na terapię ruksolitynibem w odniesieniu do zmniejszenia wielkości śledziona odnotowano u 31%. W momencie przeszczepienia u 86% pacjentów nadal występowała poprawa w zakresie objawów konstytucyjnych, a 41% miało odpowiedź w postaci zmniejszenia wielkości śledziona, u 14% stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziona o <50%, a 45% nie miało odpowiedzi lub straciło odpowiedź w odniesieniu do zmniejszenia wielkości śledziona po leczeniu ruksolitynibem. Po zastosowaniu terapii kondycjonującej u żadnego pacjenta nie stwierdzono niepowodzenia przeszczepienia.

Większość towarzystw naukowych (PTOK 2020, ELN 2018, CEMPO 2018, ESMO 2015) wskazuje na możliwość zastosowania inhibitorów JAK1/JAK2, w tym ruksolitynibu, jako zalecane schematy leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą w ramach I i II linii leczenia.

Realizowany w Polsce program lekowy uwzględnia stosowanie ruksolitynibu w 2 linii, po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem i interferonem. Wniosek dotyczy chorego, który jeszcze nie kwalifikuje się do włączenia do programu

(niewielkie powiększenie śledziony). Nie wiadomo jaka jest skuteczność obecnie stosowanego hydroksymocznika i interferonu, więc nie ma dowodu, że wyczerpano możliwości dostępnego w Polsce leczenia. Pozytywna decyzja byłaby złamaniem zasad włączenia do obecnego programu lekowego.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z PV i u pacjentów z MF należą: zapalenie płuc i zakażenia układu moczowego, półpasiec, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, krwawienia (w tym śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego), przyrost masy ciała, bóle i zawroty głowy, zwiększenie aktywności lipazy, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej oraz nadciśnienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji: w odniesieniu do PV oraz do MF (w tym z włóknieniem szpiku w wyniku PV). W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3 mies. terapii Jakavi (ruksolitynib) wynosi ██████████ PLN brutto, natomiast koszt oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 58,92tys. PLN brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

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

Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z PV wcześniej leczonych, a niekwalifikujących się do leczenia ruksolitynibem w ramach aktualnego programu lekowego B.81.

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

Nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Uwaga Rady

Uwzględniając aktualne wytyczne i wyniki badań naukowych należy rozważyć zasadność kryterium splenomegalii, jako bezwzględnego kryterium włączenia chorych z mielofibrozą do programu lekowego z ruksolitynibem, a także rozważyć objęcie programem pacjentów przygotowywanych do przeszczepu allo-HCT.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.154.2020 „Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45)”. Data ukończenia: 9 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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