



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Jakavi (ruksolitynib)
we wskazaniu:
czerwieńca prawdziwa (ICD-10: D45)

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

Nr: OT.422.154.2020

Data ukończenia: 9 grudnia 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 2020 r., poz. 1913).

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 2020 r., poz. 1913).

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 |
| aGvHD | ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. acute graft versus host disease) |
| allo-HCT / allo-HSCT | przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) |
| AML | ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia) |
| ARDS | ostra niewydolność oddechowa (ang. acute respiratory distress syndrome) |
| ASA | kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid) |
| ASXL1 | mutacja w genie ASXL1 (ang. additional sex comb like 1) |
| BCR-ABL | gen lub mutacja w genie BCR-ABL |
| BIP | Biuletyn Informacji Publicznej |
| CALR | gen CALR, kodujący białko kalretikulinę (ang. calreticulin), zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 19 / mutacja w genie CALR |
| CEMPO | Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation |
| cGVHD | przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. chronic graft versus host disease) |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CR | całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response) |
| CTCAE | Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| DIPSS | dynamiczny międzynarodowy wskaźnik prognostyczny – skala prognostyczna dla mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwonicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej (ang. Dynamic International Prognostic Scoring System) |
| EBMT | European Group for Blood and Marrow Transplantation |
| ELN | European LeukemiaNet |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency) |
| ESH | European School of Hematology |
| ESMO | European Society of Medical Oncology |
| ET | nadpłytkowość samoistna (ang. essential thrombocythemia) |
| FACT-BMT | Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant |
| GF | niepowodzenie przeszczepu (ang. graft failure) |
| GvHD | choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease) |
| HCT / HSCT | przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation) |
| Ht | hematokryt |
| HU | hydroksymocznik (ang. hydroxyurea) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| IFN | interferon |
| IPSS | skala prognostyczna dla pierwotnej mielofibrozy (ang. International Prognostic Scoring System) |
| ISH | International Society of Hematology |
| JAK | gen lub mutacja w genie kinazy tyrozynowej Janus (ang. Janus kinase) |
| 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.) |
| MDS | zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome) |
| MF | włóknienie szpiku (ang. myelofibrosis) |
| MON | nowotwory mieloproliferacyjne (ang. myeloproliferative neoplasms) |
| MPL | gen lub mutacja w genie MPL (ang. MyeloProliferative Leukemia protein), kodującym receptor dla trombopoetyny |
| MPN-SAF | kwestionariusz oceniający nasilenie objawów choroby, wykorzystywany do oceny jakości życia (ang. Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form) |
| MUI | jedna tysięczna jednostki międzynarodowej (ang. milli-international unit) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| N | liczba pacjentów w grupie / badaniu |
| n | liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy |
| NCF1 | neutrofilowy czynnik cytozolowy 1 (ang. neutrophil cytosolic factor 1) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NGS | sekwencjonowanie nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing) |
| NRM | śmiertelność bez nawrotów, śmiertelność niezwiązaną z nawrotem (ang. non-relapse mortality) |
| ORP | Opinia Rady Przejrzystości |
| OS | przeżycie całkowite (ang. overall survival) |
| p | poziom istotności statystycznej (wartość p) |
| PET-MF / post-ET MF | wtórne włóknienie szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ang. Post essential thrombocythemia myelofibrosis) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival) |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PPV-MF / post-PV MF | wtórne włóknienie szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej (ang. Post polycythemia vera myelofibrosis) |
| PTHiT | Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| PUVA | fotocemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. psoralen ultra-violet A) |
| PV | czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera) |
| RD | spokrewniony dawca (ang. related donor) |
| RDTL | ratunkowy dostęp do technologii lekowych |
| RPA | rekomendacja Prezesa Agencji |
| RQ | współczynnik oddechowy – stosunek objętości wydalanego CO ₂ do ilości pobranego tlenu (ang. respiratory quotient) |
| RSS | instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme) |
| s.c. | podskórne podanie leku (ang. subcutaneous) |
| sAML | wtórna ostra białaczka szpikowa (ang. secondary acute myeloid leukemia) |
| SRP | stanowisko Rady Przejrzystości |
| STAT1 | białkowe przekaźniki sygnału i aktywatory ekspresji (ang. Signal Transducer and Activator of Transcription 1) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) |
| URD | niespokrewniony dawca (ang. unrelated donor) |

| | |
|-------------------------------|---|
| USG | Ultrasonografia, badanie ultrasonograficzne |
| 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.) |
| V617F | mutacja somatyczna g.1849 G>T w obrębie egzonu 14 genu kinazy Janusowej 2; wynikiem jej obecności jest zmiana aminokwasowa p.V617F w obrębie sekwencji domeny pseudokinazowej białka JAK2 |
| WBC | liczba krwinek białych (ang. white blood count) |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Podsumowanie | 7 |
| 2. Problem decyzyjny | 10 |
| 2.1. Problem zdrowotny..... | 11 |
| 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek..... | 12 |
| 2.3. Oceniana technologia..... | 13 |
| 3. Efektywność kliniczna i praktyczna | 14 |
| 3.1. Przegląd Agencji | 14 |
| 3.1.1. Opis metodyki przeglądu | 14 |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu | 15 |
| 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu..... | 16 |
| 3.2. Dodatkowe informacje..... | 18 |
| 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania | 21 |
| 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna..... | 22 |
| 6. Konkurencyjność cenowa | 27 |
| 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 29 |
| 8. Piśmiennictwo | 30 |
| 9. Załączniki..... | 33 |
| 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji | 33 |

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) tabletki 20 mg, opakowanie á 56 tabletek, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: 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, pegylowanym interferonem alfa 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 (dystans wystawiania spod lewego łuku żeberowego: 1 cm).

W związku z powyższym, populację w niniejszym opracowaniu stanowią pacjenci z czerwienicą prawdziwą, wcześniej leczeni, u których rozwinęło się wtórne włóknienie szpiku po czerwienicy prawdziwej (w zwłóknieniowej fazie czerwienicy prawdziwej – post-PV-MF) i którzy zostali zakwalifikowani do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia układu krwiotwórczego (allo-HCT).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 21.10.2020 r.), produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) jest aktualnie 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)”.

Problem zdrowotny

Czerwienica prawdziwa (PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL(-). Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona liczba erytrocytów, przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie 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 (komentarz analityka Agencji: w publikacjach źródłowych nie wskazano czy podana zapadalność odnosi się do populacji polskiej czy ogólnej). Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Zachorowania występują najczęściej między 40. a 80. r.ż.

Przeżywalność chorych w wieku > 65 lat 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 lub w MDS/AML oraz zakrzepicy. Czas przeżycia chorych na PV rozpoznaną około 60. r.ż., leczonych krwiopustami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytotoredukcyjną (HU lub IFN alfa) nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak u pacjentów poniżej 40. r.ż., mimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

U 25% chorych na PV w okresie 20 lat dochodzi do transformacji we włóknienie szpiku (post-PV MF / PPV MF), rozwija się niedokrwistość. 20-letnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS) wynosi > 10%. Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe, ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U około 6% pacjentów po medianie obserwacji 10 lat następuje transformacja do MF. Mediana przeżycia w przypadku tych chorych wynosi około 3 lat.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw czerwienicy prawdziwej może być przedwczesny zgon oraz zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy, zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML).

Ponadto, według [REDAKTOWANE], ankietowanego przez Agencję w ramach prac nad Analizą Weryfikacyjną Agencji OT.4351.22.2016, dotyczącą leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu mielofibroza pierwotna oraz mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej: „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 ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 1 publikację: Gupta 2019 – 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 mielofibrozą (MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (PPV-MF).

W badaniu Gupta 2019 włączono 21 pacjentów: 7 osób, które miały otrzymać przeszczepienie od spokrewnionego dawcy oraz 14, u których planowano przeszczepienie od niespokrewnionego dawcy. Ostatecznie allo-HCT przeprowadzono w 19 pacjentów.

Z 19 pacjentów poddanych HCT 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) wyniosło 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%.

Czterech pacjentów miało początkowo niewyczuwalną śledzionę. U 11 pacjentów, u których przeprowadzono HCT i dla których dostępne były dane dotyczące śledziony, do zakończenia terapii ruksolitynibem u 4 pacjentów stwierdzono > 50% redukcję wielkości śledziony, u 1 pacjenta redukcja wyniosła 25–50%, a u 6 pacjentów nie stwierdzono poprawy dotyczącej wielkości śledziony względem wartości początkowej.

Wśród 19 pacjentów poddanych HCT u 42% wystąpiła niedokrwistość ≥ 3 . stopnia, a u 26% trombocytopenia. U tych 19 pacjentów niedokrwistość stopnia ≥ 3 . i trombocytopenię obserwowano odpowiednio u 42% i 26% pacjentów. U jednego pacjenta wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane związane z zapaleniem płuc, wymagające hospitalizacji.

Mediana czasu do regeneracji neutrofilii i płytek krwi wynosiła odpowiednio 23 dni i 30 dni. Mediana chimeryzmu dawcy (ang. donor chimerism) w niesortowanej krwi obwodowej w dniach: +30, +60 i +100 po HCT wynosiła odpowiednio: 97%, 90% i 98%.

Znaczącą poprawę wyników MPN-SAF (kwestionariusz wykorzystywany do oceny jakości życia) zaobserwowano u 9/19 (47%) pacjentów (6 pacjentów z > 50% poprawą; 3 pacjentów z 25–50% poprawą).

U 3 pacjentów stwierdzono niepowodzenie przeszczepu (GF): u 1 pierwotne GF, a u 2 wtórną niewydolność przeszczepu. U chorego z pierwotnym GF nie stwierdzono poprawy w zakresie powiększenia śledziony lub MPN-SAF przed HCT. Obaj pacjenci z wtórną GF miało znaczną poprawę wielkości śledziony, jak również wyników MPN-SAF. Skumulowana częstość występowania GF po 24 miesiącach od HCT wyniosła 16%.

W okresie pierwszych 100 dni po HCT raportowano wystąpienie: gorączki podczas neutropenii / posocznicy lub zapalenia płuc (42%), ciężkiej hepatotoksyczności uznanej za związaną z leczeniem (21%, spośród których 2 przypadki zakończone zgonem), zapalenia płuc zakończonego zgonem (n=1), poważnych powikłań krwotocznych (n=2) oraz innych objawów toksyczności 3. stopnia związanych z leczeniem: zaburzenia elektrolitowe (26%), hiperglikemia (16%), zaburzenia czynności serca (5%) i nerek (5%).

Ogółem u 12/21 pacjentów wystąpiła ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). Spośród 16 pacjentów żyjących w 100 dniu po HCT, u 11 rozwinęła się przewlekła GVHD.

W niniejszym opracowaniu, w ramach informacji dodatkowych, przedstawiono wyniki wieloośrodkowego, jednoramiennego badania Stübig 2014, 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 dużej zmiany wielkości śledziony (rozumianej jako zmniejszenie o > 50%, oceniana podstawie pomiaru w badaniu fizykalnym) wyniósł 45%, zmniejszenie wielkości śledziony o < 50% stwierdzono u 24%, natomiast brak odpowiedzi na terapię ruksolitynibem w odniesieniu do zmniejszenia wielkości śledziony odnotowano u 31%.

W momencie przeszczepienia u 86% pacjentów nadal występowała poprawa w zakresie objawów konstytucyjnych, a 41% miało odpowiedź w postaci zmniejszenia wielkości śledziony, u 14% stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziony o < 50%, a 45% nie miało odpowiedzi lub straciło odpowiedź w odniesieniu do zmniejszenia wielkości śledziony po leczeniu ruksolitynibem. Po zastosowaniu terapii kondycjonującej u żadnego pacjenta nie stwierdzono niepowodzenia przeszczepienia.

Czterech pacjentów (18%) przerwało leczenie ruksolitynibem przed przeszczepieniem z powodu progresji choroby lub braku odpowiedzi (n=3) lub cytopenii (n=1). U jednego pacjenta przed przeszczepieniem stwierdzono transformację we wtórną ostrą białaczkę szpikową (sAML), pomimo wcześniejszej odpowiedzi na leczenie w zakresie wielkości śledziony i objawów konstytucyjnych. Ostrą GvHD stopnia II-IV stwierdzono u 36% pacjentów. W trakcie okresu obserwacji zmarło czterech pacjentów (powodem były: nawrót choroby (n=1), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (n=3)).

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 (w tym z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą) należą: zakażenia układu moczowego, półpasiec, niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, małopłytkowość niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, neutropenia niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia): wylewy podskórne oraz inne krwawienia (w tym krwawienia z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz), hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicerydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, przyrost masy ciała, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenie aktywności lipazy dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE oraz nadciśnienie. Ponadto, u pacjentów z MF (w tym z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą) bardzo często występują także: zapalenie płuc, niedokrwistość 4. stopnia wg CTCAE, niedokrwistość 3. stopnia wg CTCAE i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Relacji 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 poprzedzonym czerwienicą prawdziwą). W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

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

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii wynosi produktem Jakavi (ruksolitynib) wynosi ████████ PLN brutto, natomiast koszt oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 58,92 tys. 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).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z PV wcześniej leczonych, a niekwalifikujących się do leczenia ruksolitynibem w ramach aktualnego programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)” oraz kwalifikujących się do allotransplantacji

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.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.11.2020 r., znak PLD.4530.3530.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 16.11.2020 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 20 mg, opakowanie á 56 tabletek, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- „pacjentka lat 68 leczona od 2020 r. z powodu czerwienicy prawdziwej

W trepanobiopsji z 27.05.2020 r.: obraz histologiczny biopsji odpowiada zaawansowanej fazie mieloproliferacyjnego nowotworu z włóknieniem szpiku, w kontekście danych klinicznych (przy udokumentowanym wyjściowym rozpoznaniu) – zwłóknieniowej fazie czerwienicy prawdziwej – post-PV-MF (MF-3).

PV Jak-2 (+) poziom allela zmutowanego 49,5%. Poziom w badaniu z 14.06.12: 21%, 29.02.16: 30,42% RQ z 20.02.19:54,14%.

Dodatkowo wykryto mutacje wysokiego ryzyka ASXL1 (NGS 28.05.2020).

Jak-2 poziom allelu 62,68% 28.05.2020. Pacjentka bez objawów ogólnych.

Wywiad w kierunku zakrzepicy tętniczej i żyłnej ujemny.

W USG j. brzusznej z 23.07.20 wątroba niepowiększona, bez zmian ogniskowych, śledziona o wymiarach 16x55 mm, ze śledzioną dodatkową.

W badaniu fizykalnym wątroba niepowiększona, śledziona wysuwa się spod łuku żebrowego na szczycie wdechu (20.08.20).”

- leczenie:

- hydroxycarbamid (2 000 mg/d od 2.2002 r. do 8.2004 r.);
- IFN alfa (od 14.08.2004 r.: 6 MUI/d s.c.; od 15.02.2017 r.: 3 MUI/d s.c. (1x/tydz.); od 16.02.2017 r.: 3 MUI/d s.c. 2x tydz.; od 29.11.2017 r. do 6.06.2018 r.: 1,5 MUI/d s.c. 2x tydz.; od 7.06.2017 r. do 17.12.2019 r.: 1,5 MUI/d s.c. 3x tydz.)
- Pegasys¹ (od 17.12.2019 r. do 27.05.2020 r.: 90 mg/tydz. s.c.; od 27.05.2020 r. i nadal: 45 mg/tydz. s.c.);

- „Z pacjentką omówiono korzyści i ryzyko przeprowadzenia allogenicznej transplantacji układu krwiotwórczego. Zdecydowano zawnieioskować o kurację lekiem Jakavi (ruxolitynibum) w ramach RDTL-u z uwagi na to, że lek Jakavi zastosowany przed transplantacją poprawia rokowania po tej procedurze². Pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia w ramach Programu Lekowego: 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 (dystans wystawiania spod lewego łuku żebrowego: 1 cm).”

W związku z powyższym, populację w niniejszym opracowaniu stanowią pacjenci z czerwienicą prawdziwą, wcześniej leczeni, u których rozwinęło się wtórne włóknienie szpiku po czerwienicy prawdziwej (zwłóknieniowej fazie czerwienicy prawdziwej – post-PV-MF) i którzy zostali zakwalifikowani do przeprowadzenia allogenicznej transplantacji układu krwiotwórczego (allo-HCT).

Wraz z wnioskiem dołączonym do zlecenia MZ przekazano także opinię Konsultanta Wojewódzkiego, prof. dr hab. n. med. Mirosława Markiewicza:

„Opinia w sprawie wniosku o wydanie zgody na okrycie kosztów leku RUKSOLITYNIB (JAKAVI) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej dla chorej na wtórne włóknienie szpiku po czerwienicy prawdziwej.

¹ Produkt leczniczy Pegasys – substancja czynna: peginterferon alfa-2a

² We wniosku dołączonym do zlecenia MZ nie wskazano źródła tej informacji.

Czerwieńcę prawdziwą, JAK2+, rozpoznano w 2002 r., w jej leczeniu stosowano HU³, INF alfa, pegylowany interferon alfa 2A podawany nadal. W 05.2020 r. rozpoznano włóknienie szpiku, wykryto mutację wysokiego ryzyka, ASXL-1 i zakwalifikowano pacjentkę do allo-HCT. Optymalnym leczeniem pomostowym przed allo-HCT jest zastosowanie ruksolitynibu, gdyż poprawia on wyniki allo-HCT, jednak nie można go chorej podać w ramach programu lekowego z powodu braku spełniającej kryteria włączenia splenomegalii. Dlatego wniosek o umożliwienie chorej leczenia ruksolitynibem (Jakavi) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadniony.”

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

Produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) był już przedmiotem oceny Agencji:

- w 2020 r. 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 [AOTMiT BIP 248/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [RPA 142/2020, ORP 291/2020];
- w 2020 r. we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznova po transplantacji komórek krwiotwórczych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 199/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [RPA 119/2020, ORP 236/2020];
- w 2020 r. we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 44/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [RPA 29/2020, ORP 56/2020];
- w 2018 r. we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 9/2018]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [RPA 3/2018, ORP 24/2018];
- w 2016 r. we wskazaniu: mielofibroliza pierwotna oraz mielofibroliza wtórna w przebiegu czerwieńcy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.4), w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrolizy pierwotnej oraz mielofibrolizy wtórnej w przebiegu czerwieńcy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.4)” [AOTMiT BIP 135/2016]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [RPA 48/2016, ORP 77/2016, ORP 78/2016, ORP 79/2016];
- w 2014 r. we wskazaniu: mielofibroliza pierwotna oraz mielofibroliza wtórna w przebiegu czerwieńcy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrolizy pierwotnej oraz mielofibrolizy wtórnej w przebiegu czerwieńcy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” [AOTMiT BIP 47/2014]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [RPA 120/2014, ORP 134/2014, ORP 135/2014, ORP 136/2014].

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: D45 – czerwieńca prawdziwa

Definicja

Czerwieńca prawdziwa (ang. polycythemia vera, PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (ang. myeloproliferative neoplasms, MPN) BCR-ABL(-). Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona liczba erytrocytów, przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi.

[PTOK 2020, Szczeklik 2018]

³ HU – hydroksymocznik (ang. hydroxyurea)

Etiologia i przebieg choroby

Etiologia choroby jest nieznaną. Uważa się, że PV rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wywodzącego się z wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. U prawie wszystkich chorych występują mutacje genu kinazy tyrozynowej Janus 2 (JAK2): u 96% chorych mutacja V617F oraz u 3-4% chorych mutacja w eksonie 12, które prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku sygnałowego JAK-STAT.

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo. Następnie pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością i pozaszpikową hematopoezą prowadzącą do powiększenia śledziony i wątroby.

10-letnie ryzyko wystąpienia zakrzepicy wynosi > 20%.

U 25% chorych na PV w okresie 20 lat dochodzi do transformacji we włóknienie szpiku (post-PV MF / PPV MF), rozwija się niedokrwistość. 20-letnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML) lub zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) wynosi > 10%.

Epidemiologia

Zapadalność na PV wynosi około 2-3/100 000 osób/rok (komentarz analityka Agencji: w publikacjach źródłowych nie wskazano czy podana zapadalność odnosi się do populacji polskiej czy ogólnej). Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Zachorowania występują najczęściej między 40. a 80. r.ż., mediana wieku zachorowania wynosi 60-65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40 r.ż.

[PTOK 2020, Szczeklik 2018]

Rokowanie

Przeżywalność chorych w wieku > 65 lat 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 lub w MDS/AML oraz zakrzepicy. Czas przeżycia chorych na PV rozpoznaną około 60. roku życia, leczonych krwiopustami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytoredukcyjną (HU lub IFN alfa) nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak u pacjentów poniżej 40. roku życia, mimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

U 1–3% pacjentów po około 10 latach obserwacji, PV transformuje do AML. Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe, ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U około 6% pacjentów po medianie obserwacji 10 lat następuje transformacja do MF. Mediana przeżycia w przypadku tych chorych wynosi około 3 lat.

Do prognozowania przeżycia w PV służy skala, w której przyznaje się punkty za obecność następujących czynników ryzyka: wiek \geq 67 lat (5 pkt), wiek 57-66 lat (2 pkt), leukocytoza \geq 15 000/ μ l (1 pkt), zakrzepica żylna w wywiadzie (1 pkt). Mediana przeżycia wynosi w zależności od sumy punktów: 0 pkt – 28 lat, 1-2 pkt – 19 lat, \geq 3 pkt – 11 lat.

Tabela 1. Skala prognostyczna przeżycia chorych na czerwienicę prawdziwą [PTOK 2020]

| Czynnik ryzyka | Liczba punktów | Grupa ryzyka | Mediana czasu przeżycia |
|------------------------------|----------------|---------------------|-------------------------|
| Wiek \geq 67 lat | 5 | Niskie – 1 pkt | 26 lat |
| Wiek 57-66 lat | 2 | Pośrednie – 1-2 pkt | 15 lat |
| WBC \geq 15 G/l | 1 | Wysokie > 3 pkt | 8,3 roku |
| Zakrzepica żylna w wywiadzie | 1 | | |

Skróty: WBC – liczba krwinek białych (ang. white blood count)

[PTOK 2020, Szczeklik 2018]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Skutkiem następstw ocenianej choroby (tj. czerwienicy prawdziwej) może być przedwczesny zgon oraz zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy, zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML) (patrz rozdz. 2.1. niniejszego opracowania).

[PTOK 2020, Szczeklik 2018]

W Analizie Weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku Jakavi⁴ we wskazaniu mielofibroza pierwotna oraz mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej) przedstawiono m.in. stanowisko

[REDAKOWANE]. Według [REDAKOWANE] „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 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Jakavi]

| | |
|---|---|
| Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie | Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie á 56 tabletek |
| Wnioskowane wskazanie | czerwienica prawdziwa <u>Informacje dodatkowe:</u> pacjenci dorośli z niewie kim powiększeniem śledziony, wcześniej leczeni hydroksymocznikiem, interferonem alfa, pegylowanym interferonem alfa; leczenie pomostowe do allo-HCT |
| Wskazania zarejestrowane | <u>Włóknienie szpiku (ang. myelofibrosis, MF)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. <u>Czerwienica prawdziwa (ang. polycythaemia vera, PV)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. |
| Wnioskowane dawkowanie | 2 tabletki 20 mg na dobę |
| Droga podania | doustna |
| Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia | 3 miesiące |

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Jakavi.

⁴ AWA OT.4351.22.2016: Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu mielofibroza pierwotna oraz mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania ruksolitynibu u pacjentów z czerwienicą prawdziwą wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed (via Medline). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.11.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|--------------------|---|---|
| Populacja (P) | chorzy z czerwienicą prawdziwą Dodatkowe informacje: pacjenci wcześniej leczeni, u których rozwinęło się wtórne włóknienie szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV-MF / PPV MF) i którzy zostali zakwalifikowani do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia układu krwiotwórczego (allo-HCT) | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia. |
| Interwencja (I) | ruksolitynib / Jakavi, w ramach kolejnej linii leczenia | |
| Komparator (C) | dowolny | |
| Punkty końcowe (O) | dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | |
| 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 poglądowe, • 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 wykonało 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.

Ze względu na fakt, iż jedyne odnalezione w trakcie wyszukiwania badanie dotyczące zastosowania ruksolitynibu u pacjentów zakwalifikowanych do allo-HCT (Stübig 2014) zostało opublikowane w postaci listu do redakcji, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w wyszukiwarce www.google.com.

Publikację Stübig 2014 przedstawiono w ramach informacji dodatkowych (patrz rozdz. 3.2. niniejszego opracowania).

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie: Gupta 2019, 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 mielofibrozą (MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (PPV-MF).

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę włączonych badań.

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

| Badanie | Metodyka | Populacja |
|--|---|---|
| <p>Gupta 2019 (NCT01790295)</p> <p><i>Źródło finansowania: MPD-RC (projekt ufundowany przez the National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA i Bloodwise); Novartis</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p> | <p>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 mielofibrozą (MF) w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (PPV-MF). W jednym ramieniu badania znaleźli się pacjenci, którzy otrzymali przeszczep od spokrewnionego dawcy (ang. related donors, RD), a w drugim – od niespokrewnionego (ang. unrelated donors, URD) (komentarz analityka Agencji: w zleceniu MZ nie wskazano, czy u wnioskowanego pacjenta ma być przeprowadzony all0-HCT od spokrewnionego czy niespokrewnionego dawcy, w związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki zarówno dla subpopulacji RD, jak i URD).</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji (mediana): 24 mies. (zakres: 9-33) interwencja: ruksolityn b w dawce uzależnionej od liczby płytek krwi, początkowe dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> - > 200 x 10⁹/L: 2 x 20 mg/d; - 100-200 x 10⁹/L: 2 x 15 mg/d; - 50-99 x 10⁹/L: 2 x 10 mg/d. <p>Dawkowanie było dostosowywane w trakcie trwania badania.</p> <p>Terapia kondycjonująca: fludarabina (40 mg/m² i.v. przez 4 dni), busulfan (2,0 mg/KBW i.v. przez 4 dni) od dnia -5 do -2.</p> <p>Profilaktyka dot. choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GvHD): cyklosporyna lub takrolimus w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> | <p><u>Liczba pacjentów:</u> 21 w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> PPV-MF: 3 (14%) <ul style="list-style-type: none"> - w ramieniu RD: 1/7 (14%); - w ramieniu URD: 2/14 (14%); pierwotna MF: 10 (48%); MF po nadpłytkowości samoistnej (PET-MF): 8 (38%); Obecność mutacji JAK2: 11/21 (55%). |

Ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono żadnych badań, w których porównywano ocenianą technologię lekową z inną interwencją;
- populacja w odnalezionym badaniu nie w pełni odpowiadała populacji wnioskowanej: obejmowała pacjentów z mielofibrozą (MF), obejmującą mielofibrozę pierwotną, mielofibrozę w przebiegu czerwienicy prawdziwej oraz mielofibrozę w przebiegu trombocytemii. W badaniu Gupta 2019 wskazano, iż odsetek pacjentów z PPV-MF wynosił 14%, natomiast nie przedstawiono wyników osobno dla tej subpopulacji;
- liczebność populacji w odnalezionym badaniu była mała: 21 pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że zapadalność na PV wynosi około 2-3/100 000 osób/rok, a do transformacji w post-PV MF dochodzi u 25% chorych z PV;
- w badaniu Gupta 2019 ruksolitynib był stosowany w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi (fludarabiną i busulfanem), natomiast w zleceniu MZ nie wskazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie stosowana w skojarzeniu z innymi lekami;
- w odnalezionym badaniu stosowano różne dawkowanie ruksolitynibu: 2 x 20 mg/d, 2 x 15 mg/d lub 2 x 10 mg/d, natomiast wnioskowane dawkowanie wynosi: 2 x 20 mg/d;
- badanie opisane w ramach informacji dodatkowych: Stübig 2014 zostało opublikowane w postaci listu do redakcji, w związku z czym jego wyniki należy traktować z ostrożnością. W badaniu tym populację stanowili pacjenci z mielofibrozą, w tym z post-PV MF, jednakże nie podano odsetka tych pacjentów w populacji ogólnej badania. Ponadto, ruksolitynib stosowany był w różnych dawkach: 2 x 20 mg/d, 2 x 15 mg/d lub 2 x 5 mg/d). W badaniu była mała liczebność populacji, na co zwrócili uwagę sami autorzy

badania, wskazując, iż mała liczebność populacji w badaniu może nie pozwalać na wyciągnięcie ważnych wniosków z badania.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Gupta 2019

Do ramienia badania, w którym pacjenci mieli otrzymać przeszczepienie od spokrewnionego dawcy włączono 7 pacjentów. W tej grupie 2 pacjentów nie miało przeprowadzonej procedury HCT: jeden z powodu progresji do AML (choć transformacja ta nie została uznana za związaną z ruksolitynibem, to zdarzenie uznano za niepowodzenie leczenia), a drugi pacjent leczony ruksolitynibem doświadczył nagłej śmierci z nieznaną przyczyną. Ponadto, u jednego pacjenta, w 30 dniu po HCT stwierdzono niepowodzenie przeszczepu (ang. graft failure, GF).

Do ramienia URD włączono łącznie 14 pacjentów, wszyscy zostali poddani HCT zgodnie z protokołem badania. W tej grupie wystąpiły 4 niepowodzenia leczenia: 2 z powodu wtórnego GF i 2 z powodu śmierci w ciągu pierwszych 100 dni po HCT.

Ogółem: spośród 21 pacjentów włączonych do badania, u 19 pacjentów (5 z 7 z grupy RD i wszystkich z grupy URD) przeprowadzono przeszczepienie zgodnie z planem.

Jakość życia była oceniana z wykorzystaniem kwestionariuszy: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF), oceny uczucia zmęczenia, Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACTBMT) oraz Patient Global Impression of Change (PGIC).

Spśród 19 pacjentów poddawanych HCT, u wszystkich zmniejszono dawkowanie ruksolitynibu bez objawów zespołu uwalniania cytokin, objawów odstawienia lub nawrotu powiększenia śledziony. Odstawienie ruksolitynibu u żadnego pacjenta nie wpłynęło na opóźnienie planowanego HCT.

Znaczącą poprawę wyników MPN-SAF zaobserwowano u 9/19 (47%) pacjentów (6 pacjentów z > 50% poprawą; 3 pacjentów z 25–50% poprawą).

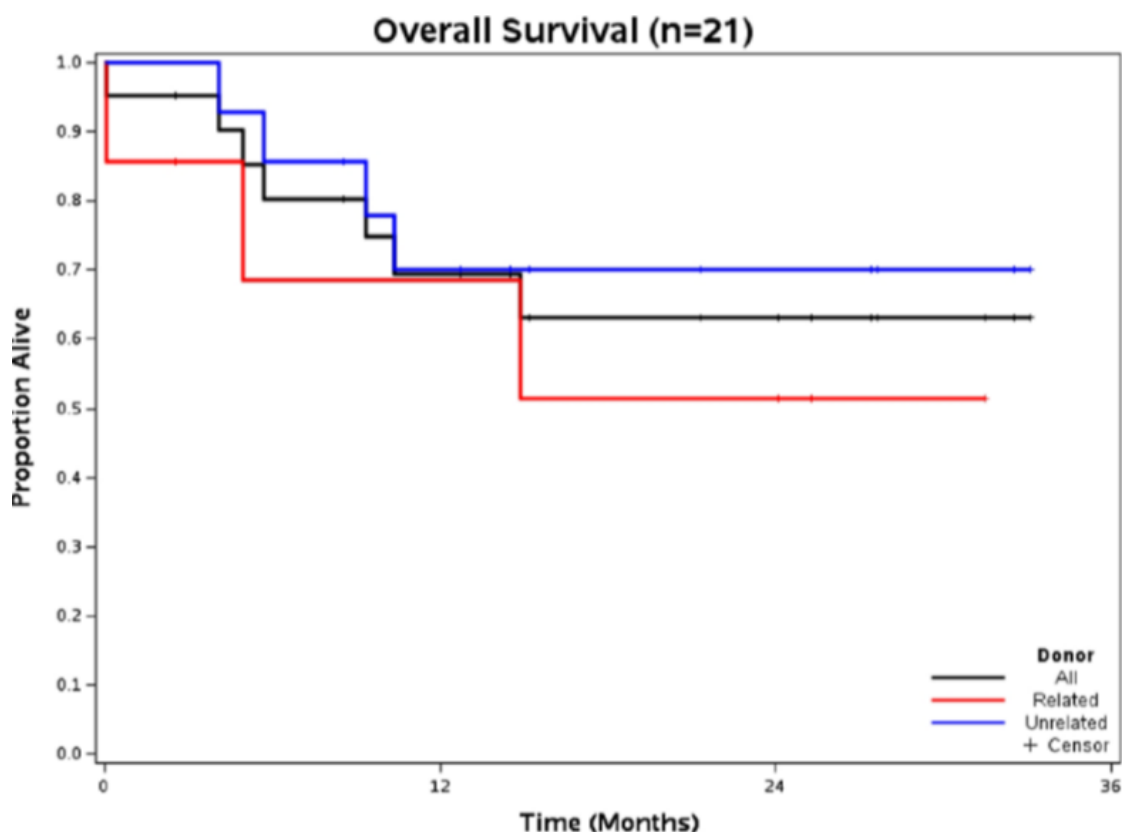
Czterech pacjentów miało początkowo niewyczuwalną śledzionę. U 11 pacjentów, u których przeprowadzono HCT i dla których dostępne były dane dotyczące śledziony, do zakończenia terapii ruksolitynibem u 4 pacjentów stwierdzono > 50% redukcję wielkości śledziony, u 1 pacjenta redukcja wyniosła 25–50%, a u 6 pacjentów nie stwierdzono poprawy dotyczącej wielkości śledziony względem wartości początkowej.

Wśród tych 19 pacjentów u 8 (42%) wystąpiła niedokrwistość ≥ 3 . stopnia, a u 5 (26%) trombocytopenia. U tych 19 pacjentów niedokrwistość stopnia ≥ 3 i trombocytopenię obserwowano odpowiednio u 8 (42%) i 5 (26%) pacjentów. U jednego pacjenta wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane związane z zapaleniem płuc (wywołane pałeczkami *Legionella*), wymagające hospitalizacji.

Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) i śmiertelność bez nawrotów (NRM)

Z 19 pacjentów poddanych HCT u 2 doszło do nawrotu choroby. Skumulowana częstość występowania NRM u pacjentów poddawanych HCT po 100 dniach i 2 latach wynosiła odpowiednio: 16% (95% CI: 5–46) i 28% (95% CI: 13–63). 2-letni OS dla wszystkich uczestników badania (N = 21) wyniósł 63% (95% CI: 45–90), natomiast dla poszczególnych grup: RD (n = 7): 51% (95% CI: 24–100) i URD (n = 14): 70% (95% CI: 49–100). Dla pacjentów, którzy przeszli HCT, 2-letni OS dla wszystkich pacjentów ogółem wyniósł: 66% (95% CI: 46–93), a w poszczególnych grupach: RD 60% (95% CI: 29–100) i URD: 70% (95% CI: 49–100).

PFS po 2 latach wynosił odpowiednio: w populacji ogólnej (N=21): 59% (95% CI: 40–86), w gr. RD: 51% (95% CI: 24–100) i w gr. URD: 63% (95% CI: 42–95).



Ryc. 1. Wyniki skuteczności terapii ruksolitynibem przed allo-HCT: OS [Gupta 2019]

Regeneracja hematologiczna i GF

Mediana czasu do regeneracji neutrofilii i płytek krwi wynosiła odpowiednio 23 dni (95% CI: 13–31) i 30 dni (95% CI: 18–57). Mediana chimerizmu dawcy (ang. donor chimerism) w niesortowanej krwi obwodowej w dniach: +30, +60 i +100 po HCT wynosiła odpowiednio: 97% (zakres: 65–100), 90% (zakres: 44–100) i 98% (zakres: 57–100).

U 3 pacjentów stwierdzono GF: u 1 pierwotne GF, a u 2 wtórną niewydolność przeszczepu. U chorego z pierwotnym GF nie stwierdzono poprawy w zakresie powiększenia śledziony lub MPN-SAF przed HCT. Obaj pacjenci z wtórną GF miało znaczną poprawę wielkości śledziony, jak również wyników MPN-SAF.

Skumulowana częstość występowania GF po 24 miesiącach od HCT wyniosła 16% (95% CI: 5–46).

Powikłania infekcyjne i nieinfekcyjne w okresie pierwszych 100 dni po HCT

W okresie pierwszych 100 dni po HCT raportowano wystąpienie:

- gorączki podczas neutropenii / posocznicy lub zapalenia płuc: u 8/19 pacjentów (42%);
- ciężkiej hepatotoksyczności uznanej za związaną z leczeniem: u 4/19 pacjentów (21%), spośród których u 2 zakończona zgonem;
- zapalenia płuc wywołanego syncytialnym wirusem oddechowym (RSV), którego wynikiem był obraz typu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), a następnie niewydolność wielonarządowa i śmierć: u 1 pacjenta;
- poważnych powikłań krwotocznych: 2 pacjentów (u 1 z nich wystąpił samoistny krwiak nadtwardówkowy kręgosłupa);
- innych objawów toksyczności 3. stopnia związanych z leczeniem: zaburzenia elektrolitowe (26%), hiperglikemia (16%), zaburzenia czynności serca (5%) i nerek (5%).

Ostra i przewlekła GvHD

Ogółem u 12/21 pacjentów wystąpiła ostra GvHD (aGvHD): stopnia I (n=3); stopnia II (n=6) i stopnia III (n=3). Skumulowana częstość występowania aGVHD stopnia I / II i stopnia III po 24 miesiącach wyniosła odpowiednio

48% (95% CI: 29–79) i 16% (95% CI: 5–46). Żaden z pacjentów nie miał aGVHD stopnia IV lub aGVHD opornego na steroidy.

Spośród 16 pacjentów żyjących w 100 dniu po HCT, u 11 rozwinęła się przewlekła GVHD (cGVHD), u 6 początkowo rozwinęła się aGVHD, która następnie przeszła w cGVHD, a u 5 pacjentów rozwinęła się cGVHD de novo. Łączna częstość występowania cGVHD po 24 miesiącach wyniosła 76% (95% CI: 50–100). Spośród 11 pacjentów z cGVHD, 8 miało łagodną, a 3 umiarkowaną cGVHD. Nie zaobserwowano przypadków ciężkiej cGVHD.

Jakość życia

- FACT-BMT: pacjenci zgłaszali istotne pogarszające się zmiany w funkcjonalnym samopoczuciu po transplantacji oraz w stanie fizycznym po 30 dniach i 1 roku od wizyty początkowej. Istotne zmiany w skali BMT obserwowano po 30 dniach i 6 miesiącach.
- PGIC: 30 dni po HCT 11/18 (61%) pacjentów zgłosiło „gorzej” (albo „minimalnie gorzej – nieco gorzej”, „umiarkowanie gorzej” lub „zdecydowanie gorzej”), zarówno pod względem kondycji fizycznej, jak i ogólnej jakości życia w porównaniu do baseline.

3.2. Dodatkowe informacje

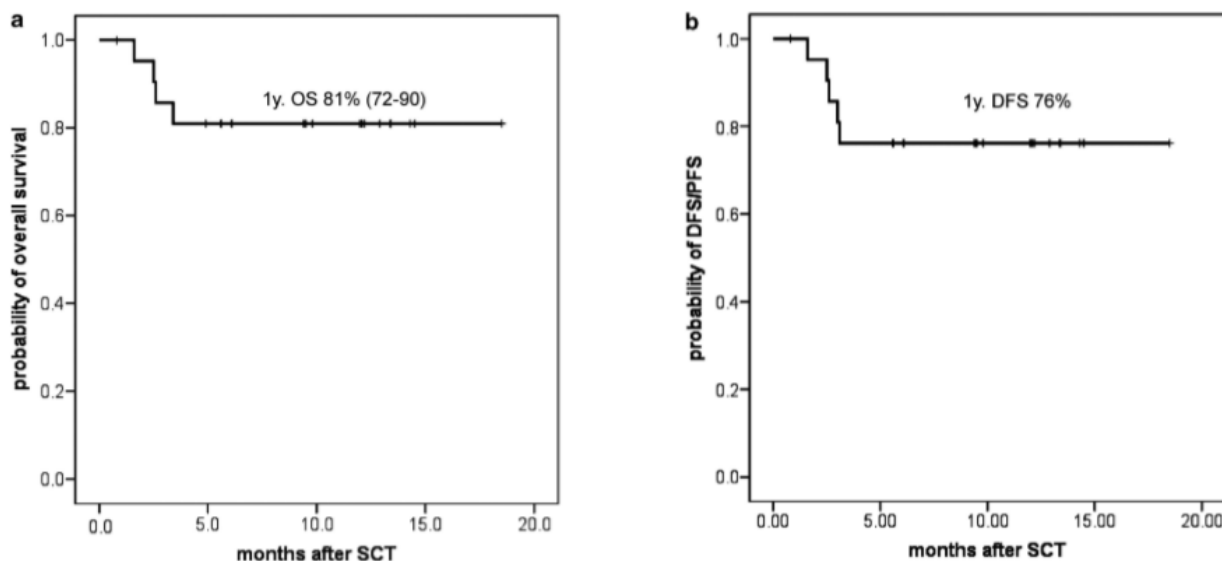
Stübig 2014

Wieloośrodkowe (4 ośrodki w Niemczech), jednoramienne badanie, w którym oceniano skuteczność ruksolitynibu jako leczenia pomostowego do allo-HCT u pacjentów z mielofibrozą, w tym u pacjentów z PV (post-PV MF). Okres obserwacji w badaniu wynosił (mediana) 12 miesięcy (zakres: 6-13).

Między wrześniem 2012 r. a majem 2013 r., 22 pacjentów z pierwotną mielofibrozą (n=13) lub post-ET/PV MF (n=9) otrzymywało ruksolitynib przed przeprowadzeniem u nich allo-SCT. Włączeni do badania pacjenci zostali zakwalifikowani do poszczególnych grup ryzyka, według dynamicznego międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (ang. Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS): pacjenci w grupie ryzyka pośredniego-1 (n=3), pośredniego-2 (n=14) lub wysokiego (n=5). Do badania włączano pacjentów z objawami konstytucyjnymi i/lub splenomegalią, u których planowano allo-SCT. Ostatecznie, wśród włączonych pacjentów 96% (n=21) miało objawy konstytucyjne i 100% miało splenomegalię. U 19 pacjentów ruksolitynib zastosowano przed przeprowadzeniem pierwszego allo-SCT, natomiast u 3 pacjentów – jako terapię ratunkową przed powtórny allo-SCT. Piętnastu pacjentów miało mutację JAK2V617F. Zaplanowano podawanie ruksolitynibu do ostatniego dnia przed rozpoczęciem terapii kondycjonującej.

Mediana okresu między rozpoczęciem terapii ruksolitynibem a allo-SCT wyniosła 133 dni (zakres: 27-324), natomiast mediana terapii ruksolitynibem: 97 dni (zakres: 20-316). Dawkowanie ruksolitynibu wyniosło: 2 x 5 mg/d (n=5), 2 x 15 mg/d (n=5) lub 2 x 20 mg/d (n=12).

Po medianie obserwacji (12 mies.) roczne przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od choroby (PFS) wyniosły odpowiednio 81% (95% CI: 63–99) i 76% (95% CI: 58–91), a CI dla śmiertelności bez nawrotów (ang. non-relapse mortality, NRM) po 1 roku wyniosło 14%. Autorzy badania stwierdzili, iż OS było lepsze u pacjentów, którzy odpowiedzieli na ruksolitynib (n = 12) (w odniesieniu do wielkości śledziona) w porównaniu z pacjentami, u których leczenie ruksolitynibem nie powiodło się lub straciły odpowiedź (n = 10) (100% vs 60%, p = 0,02).



Rys. 2. Wyniki skuteczności terapii ruksolitynibem przed allo-HCT [Stübig 2014]

Większość pacjentów (82%) otrzymywało ruksolitynib do rozpoczęcia terapii kondycjonującej. Ogólny odsetek odpowiedzi na terapię ruksolitynibem w odniesieniu dużej zmiany wielkości śledziony (rozumianej jako zmniejszenie o > 50%, oceniana podstawie pomiaru w badaniu fizykalnym) wyniósł 45%, zmniejszenie wielkości śledziony o < 50% stwierdzono u 24%, natomiast brak odpowiedzi na terapię ruksolitynibem w odniesieniu do zmniejszenia wielkości śledziony odnotowano u 31%. Po odstawieniu ruksolitynibu w pierwszym dniu leczenia kondycjonującego nie zaobserwowano zjawiska „odbicia”.

W momencie przeszczepienia u 86% pacjentów nadal występowała poprawa w zakresie objawów konstytucyjnych, a 41% miało odpowiedź w postaci zmniejszenia wielkości śledziony, u 14% stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziony o < 50%, a 45% nie miało odpowiedzi lub straciło odpowiedź w odniesieniu do zmniejszenia wielkości śledziony po leczeniu ruksolitynibem. Po zastosowaniu terapii kondycjonującej (busulfanem (n=16), treosulfanem (n=3) lub melfanem (n=3)) u żadnego pacjenta nie stwierdzono niepowodzenia przeszczepienia.

Czterech pacjentów (18%) przerwało leczenie ruksolitynibem między 28 a 167 dniem przed przeszczepieniem z powodu progresji choroby lub braku odpowiedzi (n=3) lub cytopenii (n=1).

U jednego pacjenta przed przeszczepieniem stwierdzono transformację we wtórną ostrą białaczkę szpikową (ang. secondary acute myeloid leukemia, sAML), pomimo wcześniejszej odpowiedzi na leczenie w zakresie wielkości śledziony i objawów konstytucyjnych.

Ostrą GvHD stopnia II-IV stwierdzono u 36% pacjentów, natomiast u 27% była to choroba stopnia III lub IV. Ciężką toksyczność stopnia 2. lub wyższego według skali Bearmana związaną z wątrobą stwierdzono u 3 pacjentów (13%), zapalenie błon śluzowych u 8 pacjentów (36%), ciężką toksyczność związaną z nerkami u 2 pacjentów (9%), a zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego u 1 pacjenta (5%). W trakcie okresu obserwacji zmarło czterech pacjentów: jeden pacjent z sAML w momencie przeszczepu zmarł z powodu nawrotu choroby w 102 dniu i 3 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, z powodu:

- cytomegalowirusowego zapalenia płuc – pacjent bez odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem;
- toksyczności w kierunku wątroby – pacjent z przeciążeniem żelazem i włóknieniem wątroby, pacjent początkowo reagował na terapię ruksolitynibem, później wystąpiła progresja choroby (zwiększenie wielkości śledziony przez przeszczepieniem);
- ostrej GvHD – pacjent, który odpowiedział na leczenie ruksolitynibem w zakresie objawów konstytucyjnych i rozmiaru śledziony.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z PV należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia układu moczowego, półpasiec;

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE⁵, małopłytkowość niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, neutropenia niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia): wylewy podskórne oraz inne krwawienia (w tym krwawienia z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, przyrost masy ciała;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: zwiększenie aktywności lipazy dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie.

Natomiast, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z MF (w tym z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą) należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość 4. stopnia wg CTCAE ($< 6,5\text{g/dl}$), niedokrwistość 3. stopnia wg CTCAE ($< 8,0\text{-}6,5\text{g/dl}$), niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, małopłytkowość 3. stopnia wg CTCAE ($50\ 000\text{-}500/\text{mm}^3$), małopłytkowość niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, neutropenia niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia): wylewy podskórne, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz inne krwawienia (w tym krwawienia z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, przyrost masy ciała;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: zwiększenie aktywności lipazy dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie.

⁵ 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

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 poprzedzonym czerwienicą prawdziwą). W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ruksolitynib ma działanie lecznicze w czerwienicy prawdziwej. Uważa się, że działanie to ma znaczenie kliniczne u pacjentów, którzy wymagali leczenia lekiem cytoredukcyjnym (takim, jak hydroksymocznik), a następnie stali się oporni lub nietolerujący terapię hydroksymocznikiem. W związku z tym, biorąc pod uwagę możliwość do opanowania profil bezpieczeństwa przy dawce stosowanej w czerwienicy prawdziwej, stosunek korzyści do ryzyka dla ruksolitynibu w populacji docelowej jest dodatni. [EMA AR 2015]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 27.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <http://pthit.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society of Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European LeukemiaNet (ELN): <https://www.leukemia-net.org/>;
 - European School of Hematology (ESH): <https://www.esh.org/>;
 - Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation (CEMPO): <http://www.cempo.net/>;
- światowe:
 - International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- Trip Medical Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Wytycznych poszukiwano również w trakcie przeglądu systematycznego (opisanego w rozdz. 3.1.1.).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych: 2 polskie z 2020 r. (PTOK) oraz 3 europejskie z 2018 r. (ELN, CEMPO) i z 2015 r. (ESMO).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| PTOK 2020 (Polska) | <p><u>Wytyczne dotyczą czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>Celem leczenia chorych na PV jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, a także obniżenie ryzyka krwawienia oraz eliminacja objawów ogólnych towarzyszących chorobie. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględnić ryzyko transformacji PV do ostrej białaczki szpikowej (AML) i post-PV MF. Decyzję o rodzaju terapii należy podjąć po ocenie ryzyka zakrzepowego u pacjenta.</p> <p><u>Schemat terapii chorych na czerwienicę prawdziwą zależnie od grupy ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy chorzy na PV powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu (Ht) poniżej 45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (ASA) (75–100 mg) (IA). • Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Takiej terapii wymagają również pacjenci, którzy źle tolerują krwiopusty, potrzebują bardzo częstych krwiopustów, mają progresywną lub objawową splenomegalię, progresywną leukocytozę. Lekiem pierwszego wyboru jest wówczas HU (IA). • W przypadku osób poniżej 40. roku życia część autorów preferuje stosowanie interferonu α (IFNa) (IIB). Należy jednak podkreślić, że opublikowane badania z zastosowaniem IFNa nie miały charakteru randomizowanego, przeprowadzono je w niewielkich grupach pacjentów, z zastosowaniem różnych preparatów IFNa, a przy ocenie odpowiedzi kierowano się różnymi kryteriami. Przyjmowanie IFNa pozwala na uzyskanie całkowitych remisji (CR) u większości chorych, ponadto powoduje zmniejszenie ilości alleli JAK2+. U części pacjentów obserwowano długie okresy remisji po odstawieniu leczenia. Terapia IFNa częściej niż klasycznymi lekami cytostatycznymi powoduje zniesienie objawów ogólnych PV, zwłaszcza świądu oraz objawów związanych z zaburzeniami m. krokrażenia, takich jak erytromelalgia i parestezje. • W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia pierwszej linii należy zmienić terapię odpowiednio na IFNa lub HU. • U osób starszych, powyżej 70. roku życia, można rozważyć podawanie busulfanu. • Mimo normalizacji parametrów morfologii krwi u chorych na PV może się utrzymywać uporczywy świąd. Wskazane są wówczas leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. paroksetyna), a także fotochemioterapia PUVA (ang. psoralen ultra-violet). Objawy erytromelalgii często znosi ASA; niekiedy do osiągnięcia skuteczności konieczne jest zwiększenie częstości podawania leku do 2 razy/dobę. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> U wszystkich chorych na PV należy zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka chorób układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej jest przeciwwskazane. <div data-bbox="338 369 1372 1079" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <pre> graph TD A[Czerwieńca prawdziwa] --> B[Ocena ryzyka zakrzepowego] B --> C[Niskie ryzyko 60. rz., bez wywiadu zakrzepowego] B --> D[Wysokie ryzyko > 60. rz. i/lub dodatni wywiad zakrzepowy] C --> E["• Krwiopusty • ASA"] D --> F["• Krwiopusty • ASA i/lub VKA w przypadku przebytej zakrzepicy • Leczenie cytoredukujące I linii — HU lub IFNα • Leczenie cytoredukujące II linii — HU lub IFNα, lub busulfan (> 70. rz.) — ruksolitynib w przypadku oporności/nietolerancji HU"] </pre> </div> <p>Rys. 1. Schemat terapii pacjentów z PV [PTOK 2020]</p> <p>Ponadto, w wytycznych odniesiono się do badania rejestracyjnego ruksolitynibu: RCT RESPONSE⁶, w którym porównywano skuteczność inhibitora kinazy JAK ruksolitynibu i standardowej terapii (ST) w grupie 222 pacjentów z PV ze splenomegalią, opornych lub nietolerujących HU. W badaniu wykazano znacznie lepszą skuteczność ruksolitynibu niż ST zarówno pod względem kontroli Ht, jak i zmniejszenia objawów ogólnych. Tolerancja leczenia była dobra, jednak u pacjentów leczonych ruksolitynibem częściej obserwowano zakażenia <i>Herpes zoster</i> (6% v. 0%). Wskazano także, że podobne wyniki obserwowano w badaniu RESPONSE 2, do którego włączano pacjentów z PV, opornych lub nietolerujących HU, bez splenomegalii.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do przeprowadzania allogenicznej transplantacji układu krwiotwórczego (allo-HCT) u pacjentów z czerwieńcą prawdziwą oraz leczenia pomostowego do allo-HCT u tych pacjentów.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano wyjaśnienia zastosowanej skali</i></p> |
| <p>PTOK 2020b (Polska)</p> | <p>Wytyczne dotyczą pierwotnej mielofibrozy</p> <p>Mielofibroza (ang. myelofibrosis, MF) może rozwijać się na podłożu czerwieńcy prawdziwej jako post-PV MF.</p> <p><u>Chorzy kwalifikujący się do allo-HSCT</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, rozważenie allo-HSCT jest wskazane u wszystkich pacjentów z MF poniżej 70. roku życia, z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS⁷/DIPSS⁸ (IIA). Natomiast u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1, poniżej 65. roku życia, allo-HSCT można rozważać w przypadku odpornej 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 (IIIB). Stosowanie stratyfikacji ryzyka na podstawie markerów molekularnych wymaga dalszych badań. Zaleca się jednak rozważenie allo-HSCT u chorych potrójnie negatywnych (bez mutacji JAK2, CALR, MPL) i/lub z obecnością mutacji ASXL1.</p> <p>Jako przygotowanie do allo-HSCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 — ruksolitynibu (IIIB). Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT leczenie</p> |

⁶ Badanie RESPONSE nie zostało włączone do niniejszego opracowania ze względu na fakt, iż nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu (brak objawów MF u włączanych do badania pacjentów, brak informacji o planowanym allo-HCT).

⁷ IPSS - Międzynarodowy System Oceny Prognostycznej (ang. International Prognostic Scoring System), pozwala oszacować przebieg kliniczny w zespołach mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) oraz ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej na podstawie analizy trzech parametrów: liczby blastów w aspiracie szpiku kostnego, kariotypu oraz liczby cytopenii.

⁸ DIPSS – dynamiczny międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (ang. Dynamic International Prognostic Scoring System)

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------------|--|
| | <p>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><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano wyjaśnienia zastosowanej skali</i></p> |
| <p>ELN 2018 (Europa)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczą nowotworów mieloproliferacyjnych bez chromosomu Filadelfia, w tym czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>I linia leczenia chorych z PV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • upusty krwi oraz niskie dawki ASA - stanowczo zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z PV wykonać flebotomię w celu utrzymania hematokrytu poniżej 45%, wraz z codziennymi małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego; • pacjenci z grupy wysokiego ryzyka: terapia cytoredukcyjna: HU lub rekombinowany INF alfa. Cytoredukcja jest zdecydowanie zalecana w przypadkach wysokiego ryzyka, tj. u pacjentów w wieku powyżej 60 lat lub po przebytych incydencie zakrzepowym. W wytycznych wskazano, że słaba tolerancja na flebotomię jest dodatkowym wskazaniem do terapii cytoredukcyjnej. • Wszystkich pacjentów należy leczyć agresywnie ze względu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. <p>Zmiana terapii i II linia leczenia chorych z PV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z PV, których w momencie rozpoznania zakwalifikowano jako niskiego ryzyka, wymagają wprowadzenia terapii cytoredukcyjnej po osiągnięciu 60.r.ż. lub po wystąpieniu poważnych powikłań zakrzepowych. • U pacjentów z PV, którzy nie tolerują lub mają niewystarczającą odpowiedź na hydroksymocznik odpowiednimi lekami drugiego rzutu są rekombinowany INF alfa lub ruksolitynib. Rekomendacja dotycząca stosowania ruksolitynibu została oceniona przez ELN jako mocna, mimo że zaufanie do miar wyników było umiarkowane. W przypadku braku bezpośredniego porównania tych dwóch środków, wybór powinien opierać się na wieku pacjenta i dostępności leku. Rekombinowany INF alfa jest preferowaną opcją u młodych pacjentów wymagających długotrwałego leczenia. • U pacjentów w bardzo podeszłym wieku można rozważyć zastosowanie przerywanych dawek busulfanu. <p>Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rozważenie wykonania allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych u wszystkich kwalifikujących się do przeszczepów pacjentów z ryzykiem wysokim lub pośrednim 2. stopnia. • Zaleca się również rozważenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu z ryzykiem pośrednim 1. stopnia, u których występuje oporność na leczenie, niedokrwiłość przetoczeniowa, odsetek blastów we krwi obwodowej > 2% w co najmniej dwóch powtarzanych pomiarach, niekorzystne parametry cytogenetyczne lub mutacje wysokiego ryzyka. • Zabieg przeszczepu należy wykonać w warunkach kontrolowanych (rejstry, badanie kliniczne). <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p> |
| <p>CEMPO 2018 (Europa)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą</u></p> <p>W wytycznych przedstawiono algorytm leczenia PV w świetle ograniczonej skuteczności obecnych metod zapobiegania zakrzepicy i pojawiających się danych klinicznych. Jeśli chodzi o terapię cytoredukcyjną, algorytm rozważał zminimalizowanie zdarzeń zakrzepowych i ekspozycji na lek.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ○ I linia leczenia: niskie dawki ASA + flebotomia; ○ II linia leczenia: IFN alfa (np. pegylowany interferon alfa); • Wysokie ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek < 70 r.ż., bez większych chorób współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> ▪ I linia leczenia: IFN alfa (np. pegylowany interferon alfa); ▪ II linia leczenia: HU lub inhibitory JAK1/JAK2; ○ wiek > 70 r.ż. lub z większymi chorobami współistniejącymi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ I linia leczenia: IFN alfa (np. pegylowany interferon alfa) lub HU; ▪ II linia leczenia: inhibitory JAK1/JAK2. <p>W wytycznych nie odniesiono się do przeprowadzania allogenicznej transplantacji układu krwiotwórczego (allo-HCT) u pacjentów z czerwienicą prawdziwą oraz leczenia pomostowego do allo-HCT u tych pacjentów.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p> |
| <p>ESMO 2015 (Europa)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji pacjentów z przewlekłymi nowotworami mieloproliferacyjnymi, w tym chorych z czerwienicą prawdziwą</u></p> <p>Celem leczenia jest zmniejszenie ryzyka zakrzepicy i krwotoku, kontrola objawów i być może zmniejszenie ryzyka progresji. Wyleczenie nie jest obecnie możliwe, z wyjątkiem wybranych pacjentów z mielofibrozą, którzy z powodzeniem otrzymują alloHCT.</p> <p><u>Schemat terapii chorych na czerwienicę prawdziwą zależnie od grupy ryzyka naczyniowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko: |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ upusty krwi; ○ niskie dawki ASA; • Wysokie ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ○ I linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ upusty krwi; ▪ cytoredukcja: <ul style="list-style-type: none"> - HU; - IFN alfa; ▪ niskie dawki ASA lub antykoagulanty (jeśli wcześniej wystąpiło zdarzenie naczyniowe); ○ II linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ INF alfa lub HU lub busulfan ▪ w przypadku oporności / nawrotów można rozważyć HU lub ruksolitynib; ▪ należy rozważyć udział w badaniach klinicznych. <p>W przypadku MF u pacjentów z PV (ang. post-polycythaemia-veramyelofibrosis, PPV-MF) nie ma innej terapii niż alloSCT, leczenie ma zasadniczo charakter paliatywny i opiera się na głównych objawach: niedokrwistości i powiększeniu śledziony.</p> <p>AlloSCT jest obecnie jedyną metodą leczenia MF, która prowadzi do ustąpienia włóknienia szpiku kostnego, remisji molekularnej i przywrócenia prawidłowej hematopoezy. Pacjenci z PV nie są kandydatami do alloSCT, chyba że ich choroba przekształciła się w MF lub wtórną ostrą białaczkę. Zgodnie z zaleceniami ELN, uzasadnione jest oferowanie alloSCT kwalifikującym się pacjentom z MF, których mediana przeżycia powinna wynosić < 5 lat. Obejmuje to pacjentów ze pośrednim (2. stopnia) i wysokim ryzykiem według IPSS. [III, A]</p> <p>Generalnie nie zaleca się splenektomii w ramach przygotowań do alloSCT. [IV, D] Leczenie inhibitorami JAK przed przeszczepem może zmniejszyć rozmiar śledziony i złagodzić objawy ogólnoustrojowe, ale obecnie jest testowane w badaniach klinicznych i powinno być traktowane jako eksperymentalne. [IV, D]</p> <p><i>Poziomy dowódów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III –prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</i></p> |

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; EBMT – European Group for Blood and Marrow Transplantation; ELN – European LeukemiaNet; CEMPO – Central European Myeloproliferative Neoplasms Organisation; ESMO – European Society for Medical Oncology

W większości odnalezionych wytycznych (PTOK 2020, ELN 2018, CEMPO 2018, ESMO 2015) wskazano zalecane schematy leczenia pacjentów z czerwonicią prawdziwą w ramach I i II linii leczenia, wskazując na możliwość zastosowania flebotomii, kwasu acetylosalicylowego, interferonu alfa, hydroksymocznika lub inhibitorów JAK1/JAK2 (w tym ruksolitynib). W 3 wytycznych (PTOK 2020, ELN 2018, ESMO 2015) dodatkowo wskazywano na możliwość rozważenia podania busulfanu: w ramach II linii leczenia (ESMO 2015), u pacjentów powyżej 70 r.ż. (PTOK 2020) czy u chorych w podeszłym wieku w ramach II linii leczenia (ELN 2018).

W polskich wytycznych PTOK 2020b odniesiono się do leczenia pomostowego do allo-HCT pacjentów z mielofibrolizą. Wskazano, że jako przygotowanie do allo-HSCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 — ruksolitynibu.

W 2 wytycznych europejskich (ELN 2018, ESMO 2015) odniesiono się do przeprowadzania allogenicznej transplantacji układu krwiotwórczego (allo-HCT). Według ELN zaleca się rozważenie wykonania allo-HCT u wszystkich kwalifikujących się do przeszczepów pacjentów z ryzykiem wysokim lub pośrednim 2. stopnia, a także u niektórych pacjentów z ryzykiem pośrednim 1. stopnia. Natomiast wytyczne ESMO wskazują, iż allo-HCT jest obecnie jedyną metodą leczenia pacjentów z mielofibrolizą (MF), która prowadzi do ustąpienia włóknienia szpiku kostnego, remisji molekularnej i przywrócenia prawidłowej hematopoezy. Pacjenci z PV nie są kandydatami do alloSCT, chyba że ich choroba przekształciła się w MF lub wtórną ostrą białaczkę. Wskazano, iż uzasadnione jest oferowanie alloSCT kwalifikującym się pacjentom z MF, których mediana przeżycia powinna wynosić < 5 lat. Obejmuje to pacjentów ze pośrednim i wysokim ryzykiem.

Wskazywane w wytycznych interferon alfa, pegylowany interferon alfa i hydroksymocznik były już stosowane u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ. Natomiast flebotomia, ASA i busulfan są zalecane w leczeniu I lub II linii

w czerwienicy prawdziwej, natomiast nie są wskazywane jako opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z włóknieniem szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej, zakwalifikowanych do allo-HCT.

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

6. Konkurencyjność cenowa

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 – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Biorąc pod uwagę powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

W załączonym do zlecenia MZ wniosku wskazano wartość netto 3 miesięcznej terapii ruksolitynibem. Dawkowanie wg wniosku obejmuje 40 mg na dobę (tj. 2 tabletki á 20 mg). Wnioskowany sposób dawkowania mieści się w dawkowaniu zalecanemu w ChPL⁹. Wskazano, iż wnioskowana ilość opakowań wynosi 3 (3 opakowania á 56 tabletek), co pokrywa zapotrzebowanie na 3 miesiące terapii ruksolitynibem.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 21.10.2020 r.) produkt leczniczy Jakavi (ruksolitynib) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”.

Obecnie, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.) dostępne są 3 prezentacje leku Jakavi:

- Jakavi (ruksolitynib), tabletki á 5 mg, 56 tabletek w opakowaniu, wysokość limitu finansowania: 9 820,29 PLN;
- Jakavi (ruksolitynib), tabletki á 15 mg, 56 tabletek w opakowaniu, wysokość limitu finansowania: 19 640,59 PLN;
- Jakavi (ruksolitynib), tabletki á 20 mg, 56 tabletek w opakowaniu, wysokość limitu finansowania: 19 640,59 PLN.

W poniższych obliczeniach uwzględniono cenę za opakowanie jednostkowe prezentacji zgodnej z wnioskowaną (tabletki á 20 mg).

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

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Jakavi

| Źródła danych | Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] | Koszt 3 mies. terapii [PLN] |
|--|--|--|
| według wniosku dołączonego do zlecenia MZ | ██████ ^A | ██████ (netto) / ██████ (brutto) ^A |
| według obwieszczenia MZ z dnia 21.10.2020 r. | 19 640,59 ^B | 58 921,77 (brutto) ^B |

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

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

⁹ **Dawka początkowa:** Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu PV wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Modyfikacje dawek: Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem. U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl. Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększyć dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.

Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.

Maksymalna dawka ruksolitynibu wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii wynosi produktem Jakavi (ruksolitynib) wynosi [REDACTED] PLN brutto, natomiast koszt oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 58,92 tys. 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).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z PV wcześniej leczonych, a niekwalifikujących się do leczenia ruksolitynibem w ramach aktualnego programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)” oraz kwalifikujących się do allotransplantacji

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.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Gupta 2019 Gupta V., et al.: Ruxolitinib Therapy Followed by Reduced Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis – Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 February; 25(2): 256–264. doi:10.1016/j.bbmt.2018.09.001.
- Stübzig 2014 Stübzig T., et al.: JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia* 2014; 28(8): 1736-1738.

Rekomendacje kliniczne

- CEMPO 2018 Hatalova A., et al.: Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol* 2018 Jul 30; 101(5). doi: 10.1111/ejh.13156
- ELN 2018 Barbui T., et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May; 32(5): 1057–1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1
- ESMO 2015 Vannucchi A. M., et al.: Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v85–v99,2015. doi:10.1093/annonc/mdv203
- PTOK 2020 Góra-Tybor J.: Czerwieńca prawdziwa. W: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.4.Czerwieńca_prawdziwa_20052_0.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
- PTOK 2020b Góra-Tybor J.: Pierwotna mielofibroza. W: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.5.Pierwotna_mielofibroza_20052_0.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- AWA OT.4351.22.2016 AOTMiT: Wnioski o objęciu 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. Nr: OT.4351.22.2016; data ukończenia: 22 lipca 2016 r.
- ChPL Jakavi Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 16.11.2020 r.)
- EMA AR 2015 European Medicines Agency (EMA): Jakavi. International non-proprietary name: RUXOLITINIB: Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002464/0016; 22 January 2015; EMA/139813/2015.
- OPR 24/2018 Opinia Rady Przejrzystości nr 24/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0) (nr w BIP 9/2018; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/009/ORP/U_7_42_180205_opinia_24_J_AKAVI_ruksolitynib_RDTL.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- ORP 134/2014 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2014 z dnia 12 maja 2014 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000899) we wskazaniu: „w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (nr w BIP 47/2014; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_265_140512_stanowisko_134_Jakavi_5_mg_w_ref.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- ORP 135/2014 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2014 z dnia 12 maja 2014 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000905) we wskazaniu: „w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (nr w BIP 47/2014; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_266_140512_stanowisko_135_Jakavi_15_mg_w_ref_poprawne.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)

- ORP 136/2014 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2014 z dnia 12 maja 2014 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000929) we wskazaniu: „w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (nr w BIP 47/2014; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_267_140512_stanowisko_136_Jakavi_20_mg_w_ref.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- 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 (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych (nr w BIP 199/2020; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/199/ORP/U_38_307_21092020_o_236_Jakavi_ruksolitynib_RDTL.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- ORP 291/2020 Opinia 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 (nr w BIP 248/2020; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/248/ORP/U_45_374_02112020_o_291_Jakavi.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- ORP 56/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 (nr w BIP 44/2020; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/044/ORP/u_10_80_200309_o_56_jakavi_ruksolitynib_rdtl_zacz.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- ORP 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)” (nr w BIP 135/2016; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_286_20160801_stanowisko_77_Jakavi_ruksolitynib_5mg_w_ref.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- ORP 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)” (nr w BIP 135/2016; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_287_20160801_stanowisko_78_Jakavi_ruksolitynib_15mg_w_ref.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- ORP 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)” (nr w BIP 135/2016; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_288_20160801_stanowisko_79_Jakavi_ruksolitynib_20mg_w_ref.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- RPA 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 (nr w BIP 199/2020; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/199/REK/Jakavi.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- RPA 120/2014 Rekomendacja nr 120/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi, ruksolitynib, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” (nr w BIP 47/2014; [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/REK/RP_120_2014_Jakavi_\(ruksolitynib\).pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/REK/RP_120_2014_Jakavi_(ruksolitynib).pdf), dostęp: 24.11.2020 r.)
- RPA 142/2020 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 (nr w BIP 248/2020; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/248/REK/142_2020_Jakavi.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)

- RPA 29/2020 Opinia nr 29/2020 z dnia 13 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 44/2020; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/044/REK/Rdtl_29_2020_Jakavi.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- RPA 3/2018 Opinia nr 3/2018 z dnia 8 lutego 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 9/2018; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/009/REK/Rdtl_3_2018_Jakavi.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- RPA 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)” (nr w BIP 135/2016; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/REK/RP_48_2016_Jakavi_do%20po dpisu_JTM.pdf, dostęp: 24.11.2020 r.)
- Szczeklik 2018 Frydecka I.: Nowotwory mieloproliferacyjne i mielodysplastyczne. W: Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 1776-1779.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 25.11.2020 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #17 | Search: (((("INCB018424" [Supplementary Concept]) OR (ruxolitinib[Title/Abstract]) OR (Jakavi[Title/Abstract]) OR ((INCB018424[Title/Abstract]) OR (INCB-018424[Title/Abstract]) OR (INCB 018424[Title/Abstract])) OR (INCA24[Title/Abstract])) AND (((("Polycythemia Vera"[Mesh]) OR (((((((((((((((Primary Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Polycythemia, Primary[Title/Abstract]) OR (Polycythemas, Primary[Title/Abstract]) OR (Primary Polycythemas[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Vera[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Veras[Title/Abstract]) OR (Vera, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Veras, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Vera[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Veras[Title/Abstract]) OR (Ruba Vera, Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Ruba Veras, Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Vera, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Veras, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Osler-Vaquez Disease[Title/Abstract]) OR (Disease, Osler-Vaquez[Title/Abstract]) OR (Osler Vaquez Disease[Title/Abstract]) OR (Erythremia[Title/Abstract]) OR (Erythremias[Title/Abstract])) OR (polycythemia vera[Title/Abstract]) OR (PV[Title/Abstract]) OR ((polycythemia[Title/Abstract]) AND (vera[Title/Abstract])) | 290 |
| #16 | Search: (((("Polycythemia Vera"[Mesh]) OR (((((((((((((((Primary Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Polycythemia, Primary[Title/Abstract]) OR (Polycythemas, Primary[Title/Abstract]) OR (Primary Polycythemas[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Vera[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Veras[Title/Abstract]) OR (Vera, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Veras, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Vera[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Veras[Title/Abstract]) OR (Ruba Vera, Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Ruba Veras, Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Vera, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Veras, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Osler-Vaquez Disease[Title/Abstract]) OR (Disease, Osler-Vaquez[Title/Abstract]) OR (Osler Vaquez Disease[Title/Abstract]) OR (Erythremia[Title/Abstract]) OR (Erythremias[Title/Abstract])) OR (polycythemia vera[Title/Abstract]) OR (PV[Title/Abstract]) OR ((polycythemia[Title/Abstract]) AND (vera[Title/Abstract])) | 32,590 |
| #13 | Search: (polycythemia[Title/Abstract]) AND (vera[Title/Abstract]) | 5,754 |
| #11 | Search: (((("INCB018424" [Supplementary Concept]) OR (ruxolitin b[Title/Abstract]) OR (Jakavi[Title/Abstract]) OR ((INCB018424[Title/Abstract]) OR (INCB-018424[Title/Abstract])) OR (INCB 018424[Title/Abstract])) OR (INCA24[Title/Abstract]) | 1,612 |
| #10 | Search: INCA24[Title/Abstract] | 0 |
| #9 | Search: ((INCB018424[Title/Abstract]) OR (INCB-018424[Title/Abstract])) OR (INCB 018424[Title/Abstract]) | 55 |
| #8 | Search: Jakavi[Title/Abstract] | 8 |
| #7 | Search: ruxolitinib[Title/Abstract] | 1,455 |
| #6 | Search: "INCB018424" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent | 864 |
| #4 | Search: PV[Title/Abstract] | 26,047 |
| #3 | Search: polycythemia vera[Title/Abstract] | 5,568 |
| #2 | Search: (((((((((((((((Primary Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Polycythemia, Primary[Title/Abstract]) OR (Polycythemas, Primary[Title/Abstract]) OR (Primary Polycythemas[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Vera[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Veras[Title/Abstract]) OR (Vera, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Veras, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Vera[Title/Abstract]) OR (Polycythemia Rubra Veras[Title/Abstract]) OR (Ruba Vera, Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Ruba Veras, Polycythemia[Title/Abstract]) OR (Vera, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Veras, Polycythemia Rubra[Title/Abstract]) OR (Osler-Vaquez Disease[Title/Abstract]) OR (Disease, Osler-Vaquez[Title/Abstract]) OR (Osler Vaquez Disease[Title/Abstract]) OR (Erythremia[Title/Abstract]) OR (Erythremias[Title/Abstract])) | 2,218 |
| #1 | Search: "Polycythemia Vera"[Mesh] Sort by: Most Recent | 6,117 |