



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Jakavi (ruksolitynib)**

we wskazaniu:

„Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą
(ICD-10: D45)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.71.2022

Data ukończenia: 9 marca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. 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. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o..

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem 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. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	Kwestionariusz oceny przeglądów systematycznych
ANA	anagrelid
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAT	najlepsza dostępna terapia
BSH	British Society for Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEMPO	Central European Myeloproliferative Neoplasms Organisation
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HU	hydroksymocznik
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IFN	interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Inhibitory Kinazy Janusowej
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MAIC	skorygowane porównanie pośrednie (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MPN-SAF TSS	Kwestionariusz oceny objawów MPN (ang. Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	Klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association
OS	przeżycie całkowite
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PGIC	Kwestionariusz ogólnego odczucia zmiany (ang. Patient Global Impression of Change)
PKB	produkt krajowy brutto
PSIS	Kwestionariusz oceny nasilenia świądu (ang. Pruritus Symptom Impact Scale)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PV	czerwieńca prawdziwa
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RUX	ruksolitynib
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	83
13.	Źródła.....	84
14.	Załączniki.....	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 8.12.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1750.2022.17.PRU
PLR.4500.1751.2022.17.PRU
PLR.4500.1752.2022.17.PRU
PLR.4500.1753.2022.17.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk GTIN: 05909991198282
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758: [redacted]
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk GTIN: 05909991198282: [redacted]
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789: [redacted]
 - Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833: [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 8.12.2022 r., znak PLR.4500.1750.2022.17.PRU, PLR.4500.1751.2022.17.PRU, PLR.4500.1752.2022.17.PRU, PLR.4500.1753.2022.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 8.12.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758;
- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282;
- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789;
- Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.01.2023 r., znak pisma OT.4231.71.2022.KDe.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 8.02.2023 r. pismem z dnia 8.02.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022;
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Jakavi (ruksolitynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.71.2022.KDe.4.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, kod GTIN: 05909991053758 Jakavi (ruksolityn b), tabletki 10 mg, 56 sztuk, kod GTIN: 05909991198282 Jakavi (ruksolityn b), tabletki 15 mg, 56 sztuk, kod GTIN: 05909991053789 Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, kod GTIN: 05909991053833
Kod ATC	Kod ATC: L01EJ01, Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej
Substancja czynna	ruksolitynib
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC50 wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego.</p> <p>Włóknienie szp ku (ang. myelof brosis, MF) i czerwienica prawdziwa (ang. polycythaemia vera, PV) należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u > 95% pacjentów z PV.</p> <p>Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach IC50 wahających się od 80 do 320 nM.</p>

Źródło: ChPL Jakavi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2012 r. (EMA). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017 r. (EMA).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Włóknienie szpiku (ang. Myelof brosis, MF) Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szp ku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szp ku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. Czerwienica prawdziwa (ang. Polycythaemia vera, PV) Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft versus Host Disease, GvHD) Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.

Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Jakavi, strona EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Jakavi (ruksolitynib) wielokrotnie był przedmiotem oceny w Agencji:

- w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” w 2014 r. oraz 2016 r.;
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL):
 - we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD10: D45): w 2020 r. (nr w BIP AOTMiT: 289/2020¹). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili negatywne opinie dotyczące finansowania leku Jakavi (ruksolitynib) w tym wskazaniu w ramach RDTL – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej;
 - a także w innych wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0); przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1; mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych; włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej; przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1); przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) leczenie pomostowe przed allo-HST.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Opinia AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 336/2020 z dnia 14 grudnia 2020 r.	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie á 56 tabletek, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45). <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Wnioskowanym lekiem ma być leczony: pacjent z wtórnym włóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF), z wykrytą mutacją wysokiego ryzyka ASXL1, JAK2+ oraz powiększoną śledzioną, zakwalifikowany do allo-HCT. U pacjenta zastosowano leczenie: interferonem alfa, zwykłym i pegylowanym oraz hydroksymocznikiem. Pacjent nie kwalifikuje się do włączenia do programu lekowego B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)” ze względu na niski wskaźnik IPSS i niewielkie powiększenie śledziony (wystaje na 1 cm spod lewego łuku żebrowego).” „Realizowany w Polsce program lekowy uwzględnia stosowanie ruksolitynibu w 2 linii, po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem i interferonem. Wniosek dotyczy chorego, który jeszcze nie kwalifikuje się do włączenia do programu (niewielkie powiększenie śledziony). Nie wiadomo jaka jest skuteczność obecnie stosowanego hydroksymocznika i interferonu, więc nie ma dowodu, że wyczerpano możliwości dostępnego w Polsce leczenia. Pozytywna decyzja byłaby złamaniem zasad włączenia do obecnego programu lekowego.”
Opinia AOTMiT nr 167/2020 z dnia 16 grudnia 2020 r.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie 56 tabletek, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie opinii</u> „Pod uwagę wzięto, że ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu przeprowadzono na podstawie badania klinicznego II fazy Gupta 2019, którego celem była ocena skuteczności zastosowania ruksolitynibu w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi (fludarabiną i busulfanem) przed przeszczepieniem szpiku kostnego u pacjentów z mielofibrozą (MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (PV), natomiast populacja

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7123-289-2020-zlc>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Opinia AOTMiT
	<p>włączona do badania Gupta 2019 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej. Odsetek pacjentów z PPV-MF w badaniu wynosił 14%, jednak nie przedstawiono wyników osobno dla tej subpopulacji i nie jest możliwe wyodrębnienie wniosków w odniesieniu do populacji objętej oceną. Włączona dodatkowo publikacja Stübig 2014 została opublikowana w postaci listu do redakcji, co klasyfikuje je jako dowód naukowy z niższego poziomu wiarygodności.</p> <p>Ponadto nie odnaleziono badań porównujących ocenianą technologię lekową z innym aktywnym komparatorem.</p> <p>Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania w zakresie skuteczności wnioskowanej technologii. (...)</p> <p>Z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej zakłada się, iż zostały wykorzystane wszystkie refundowane opcje terapeutyczne. Jednak należy wskazać, iż w analizowanym wniosku brak jest szczegółowych informacji na temat skuteczności czy niepowodzenia obecnie stosowanego leczenia, tj. hydroksymocznka oraz interferonu i peginterferonu."</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758: [redacted] • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk GTIN: 05909991198282: [redacted] • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789: [redacted] • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1152.0, Ruksolitynib
	<div style="background-color: yellow; height: 40px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 80px; margin-bottom: 5px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> • <div style="background-color: yellow; height: 80px; margin-bottom: 5px;"></div> • <div style="background-color: yellow; height: 80px; margin-bottom: 5px;"></div> • <div style="background-color: yellow; height: 80px; margin-bottom: 5px;"></div>

--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego: „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie czerwienicy prawdziwej zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (Światowej Organizacji Zdrowia); 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) wykazanie oporności lub nietolerancji na leczenie hydroksymocznikiem według aktualnych kryteriów European LeukemiaNet; 4) wysokie ryzyko zakrzepowych zdefiniowane jako: <ol style="list-style-type: none"> a) wiek 60 lat lub powyżej, lub b) przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości; 5) stan sprawności według ECOG: 0-2; 6) brak niewydolności serca w stopniu III i IV według klasyfikacji NYHA; 7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; 11) brak nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Określenie czasu trwania w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Spełnienie któregośkolwiek z poniższych warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak korzyści klinicznej po co najmniej 6 miesiącach leczenia lub progresja choroby według kryteriów European LeukemiaNet (transformacja czerwienicy prawdziwej do: mielofibrozy, zespołów mielodysplastycznych lub ostrej białaczki); 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego; 4) pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 5) ciąża lub karmienie piersią; 6) rezygnacja pacjenta.
Schemat dawkowania leków w programie	<p>Dawkowanie ruksolitynibu</p> <p>Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej wynosi 10 mg doustnie podawana 2 razy na dobę.</p> <p>Modyfikacja dawkowania ruksolitynibu</p> <p>Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Jeśli leczenie zostanie uznane za mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.</p>

	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.
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	Badania przy kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, AST, ALT, bilirubina całkowita); 3) badania wykluczające aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBs Ag lub HBe Ag i przeciwciała anti-HBc,) i C (przeciwciała anti HCV); 4) USG jamy brzusznej z oceną wielkości śledziony; 5) trepanobiopsja szpiku (tylko w uzasadnionych sytuacjach klinicznych); 6) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).
Monitorowanie leczenia	1) badania wykonywane po pierwszych 4 tygodniach leczenia, a następnie co 8-12 tygodni w zależności od sytuacji klinicznej: a) morfologia krwi z rozmazem, b) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, AST, ALT, bilirubina całkowita); 2) badanie wykonywane po pierwszych 4 tygodniach leczenia, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej – ocena wielkości śledziony za pomocą badania palpacyjnego; 3) badanie wykonywane po co najmniej 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, następnie w zależności od sytuacji klinicznej – USG jamy brzusznej.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Jakavi (ruksolitynib) o populację pacjentów z czerwienicą prawdziwą (PV), zgodnie z ocenianym programem lekowym „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”.

Wnioskowane wskazanie

Produkt leczniczy Jakavi ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej,

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: D45 – czerwienica prawdziwa

Definicja

Czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera – PV) to nowotwór mieloproliferacyjny Philadelphia-ujemny. Cechuje się zwiększonym wytwarzaniem erytrocytów (ich zwiększoną liczbą we krwi i/lub stężeniem hemoglobiny), przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Choroba rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wywodzącego się z wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Najczęstszym i najważniejszym powikłaniem PV jest zakrzepica tętnicza i żylna.

Źródło: Frydecka 2022, Frydecka 2022

Epidemiologia

Zapadalność na PV w Europie wynosi około 2,5/100 000 osób/rok. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Mediana wieku zachorowania wynosi 60–65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. rokiem życia.

Źródło: PTOK 2020

Rokowanie

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.

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%.

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.

Systemy prognostyczne stosowane w PV dotyczą przede wszystkim ryzyka powikłań zakrzepowych, ponieważ one są główną przyczyną chorobowości i umieralności w tej chorobie. Do powszechnie przyjętych czynników ryzyka zakrzepicy w PV należą wiek powyżej 60 lat i przebyte epizody zakrzepowego w przeszłości. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cechuje przynajmniej jeden z wymienionych czynników. Ryzyko zakrzepicy zwiększa również liczba krwinek białych (ang. white blood cells, WBC) powyżej 10 G/l.

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 6. 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		

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

Źródło: OT.4232.1.2021 Besremi, PTOK 2020, Frydecka 2022

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: D45 (wraz z rozszerzeniami) w latach 2014-2022 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów								
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
ICD-10: D45	9 172	9 413	9 845	10 223	10 383	10 835	10 364	11 363	9 420

Do dnia ukończenia prac nad niniejszą AWA nie uzyskano żadnych opinii ekspertów klinicznych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;

- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): <https://www.ebmt.org/>;
- European Hematology Association (EHA): <https://ehaweb.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- American Society of Hematology (ASH): <https://ashpublications.org/>.

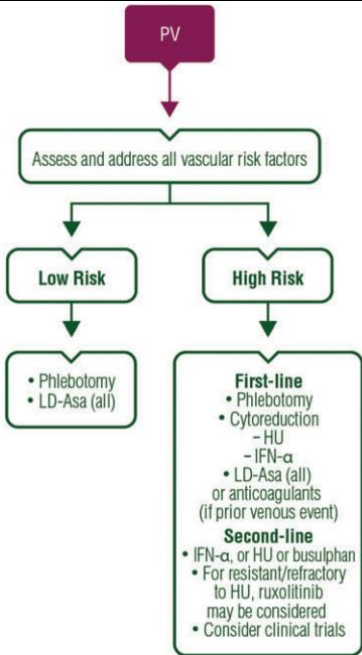
Wyszukiwanie przeprowadzono dniach 17.01.2023 r. i 15.02.2023 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 8 dokumentów: PTOK 2020, ELN 2021, CEMPO 2018, ESMO 2015, NCCN 2021, BSH 2018, AHS 2020, Pan-London 2020. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: polycythaemia vera, PV, clinical guidelines, recommendations. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerwienicę prawdziwą</p> <p>Celem leczenia chorych na PV jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględnić ryzyko transformacji PV do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) i post-PV MF. Decyzję o rodzaju terapii należy podjąć po ocenie ryzyka zakrzepowego u pacjenta.</p> <p>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. r.ż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego.</p> <p>Wysokie ryzyko zakrzepowe: wiek >60. r.ż. i/lub dodatni wywiad zakrzepowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie cytoredukujące II linii <ul style="list-style-type: none"> ○ HU (hydroksymocznik) lub IFNα (interferon α), lub busulfan (>70. r.ż.) ○ ruksolitynib w przypadku oporności/nietolerancji HU (IA) <p>Leczenie wspomagające przeciw świądowe: leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny a także fotochemioterapia PUVA (psoralen ultra-fiolet).</p> <p>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.</p> <p>Ryc. 1 Schemat leczenia chorych na czerwienicę prawdziwą wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności; II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – Prospektywne badania kohortowe; IV – Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe; D – Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane; E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne rezultaty, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>ELN 2021 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące cytoredukcyjnej terapii lekowej u pacjentów z czerwieńcą prawdziwą</u></p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Pacjentom z czerwieńcą prawdziwą, którzy otrzymują hydroksymocznik zaleca się zmianę leczenia na inny lek cytoredukcyjny, jeśli spełniają co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nietolerancja hydroksymocznika z powodu toksyczności stopnia 3-4 lub przedłużającej się toksyczności niehematologicznej stopnia 2 (np. objawy śluzówkowo-skórne, objawy żołądkowo-jelitowe, gorączka lub zapalenie płuc) przy dowolnej dawce (konsensus: 100%, silna rekomendacja). Nietolerancja hydroksymocznika z powodu toksyczności hematologicznej (hemoglobina <100 g/L, liczby płytek krwi <100 × 10⁹ komórek na L, lub liczby neutrofilów <1 × 10⁹ komórek na L) przy najniższej dawce hydroksymocznika pozwalającej na osiągnięcie odpowiedzi (konsensus: 100%; siła zalecenia: silna). Rozwój nowotworów skóry typu non-melanoma (konsensus: 80%; siła rekomendacji: słaba) Występowanie zdarzeń naczyniowych: istotne klinicznie krwawienie, zakrzepica żylna lub zakrzepica tętnicza (konsensus: 80%; siła zalecenia: słaba) <p>U pacjentów z czerwieńcą prawdziwą, którzy otrzymują hydroksymocznik należy rozważyć zmianę na inny lek cytoredukcyjny jeśli wykazują niewystarczającą odpowiedź kliniczną na hydroksymocznik (w dawce ≥1-5 g na dobę przez co najmniej 4 miesiące i bez zgłaszania nietolerancji), określoną przez co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Utrzymujące się objawy związane z chorobą: całkowita liczba objawów co najmniej 20 lub wynik swędzenia co najmniej 10 przez co najmniej 6 miesięcy (konsensus: 92%; siła zalecenia: silna). Utrzymujące się objawy związane z chorobą: całkowita liczba objawów wynosząca co najmniej 20 lub wynik swędzenia co najmniej 10 przez co najmniej 6 miesięcy (konsensus: 92%; siła zalecenia: silna) Trwała trombocytoza: liczba płytek krwi >1000 × 10⁹ komórek na L, objawy m kronaczyniowe lub oba, utrzymujące się przez ponad niż 3 miesiące (konsensus: 92%; siła zalecenia: słaba). Objawowa lub postępująca splenomegalia: zwiększenie wielkości śledziony o więcej niż 5 cm od lewego brzegu kostnego w ciągu 1 roku (konsensus: 83%; siła zalecenia: słaba) Postępujący (co najmniej 100% wzrost, jeśli liczba wyjściowa wynosi <10 × 10⁹ komórek na L lub co najmniej 50% wzrost, jeśli wyjściowa liczba wynosi >10 × 10⁹ komórek na L) i utrzymująca się leukocytoza (liczba leukocytów >15 × 10⁹ komórek na L potwierdzona w ciągu 3 miesiące; konsensus: 75%; siła zalecenia: słaba). Niewystarczająca kontrola hematokrytu: konieczność wykonania sześciu lub więcej flebotomii w ciągu roku w celu utrzymania hematokrytu poniżej 45%(konsensus: 83%; siła zalecenia: słaba). <p>U pacjentów leczonych hydroksymocznikiem, którzy wymagają zmiany terapii, ruksolitynib lub interferon alfa powinny być wybrane na podstawie indywidualnych cech klinicznych – w szczególności wieku, wiekości śledziony, objawów, nowotworów skóry w wywiadzie oraz preferencji pacjenta (konsensus: 80%; siła zalecenia: słaba).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji</u></p>
<p>CEMPO 2018 (Europa)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia czerwieńcy prawdziwej</u></p> <p>II linia leczenia – algorytm leczenia</p> <p>Pacjenci wysokiego ryzyka zakrzepowego, wiek <70 lat bez poważnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> hydroksymocznik lub inhibitor JAK1/JAK2 (wskazany u pacjentów wysokiego ryzyka w wieku <70 lat ze słabą tolerancją lub opornością na leczenie pierwszego rzutu). <p>Pacjenci wysokiego ryzyka, wiek ≥70 lat lub z poważnymi chorobami współistniejącymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitor JAK1/JAK2 (wskazany u pacjentów wysokiego ryzyka w wieku ≥70 lat ze słabą tolerancją lub opornością na leczenie pierwszego rzutu).

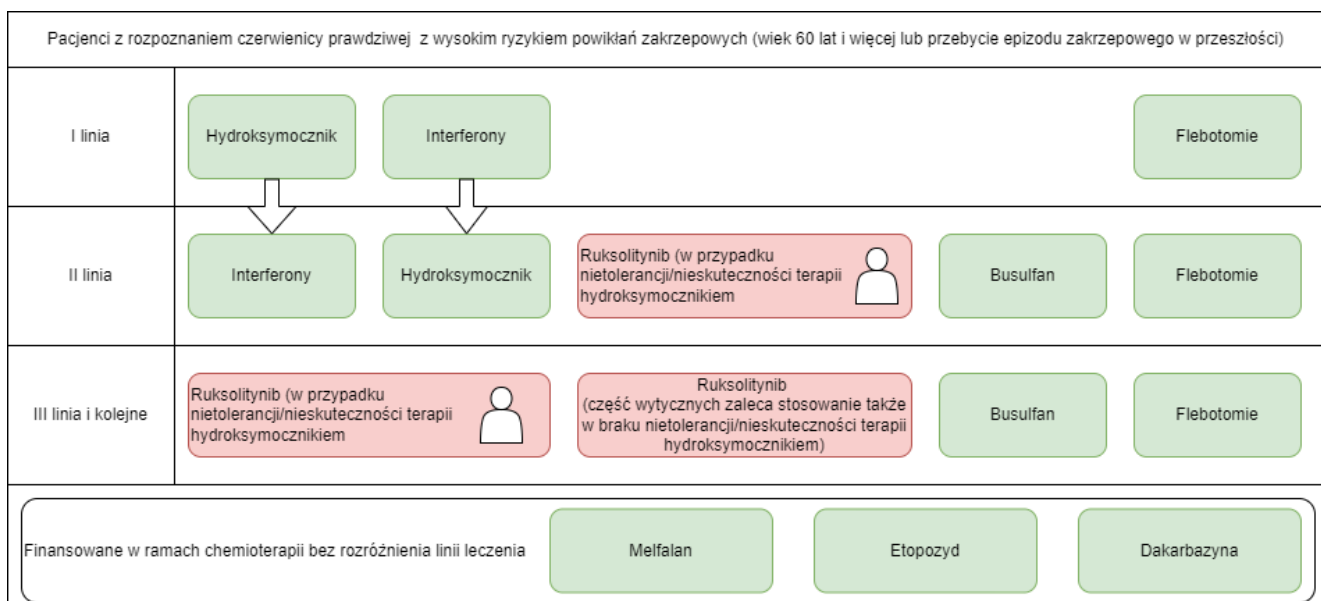
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ryc. 2 Zalecenia dotyczące leczenia w czerwienicy prawdziwej [CEMPO 2018] <i>CV – sercowo-naczyniowe; IFN-α – interferon-alfa; JAK – kinaza Janusowa</i></p> <p>Pacjenci z PV, u których nie powiodła się terapia hydroksymocznikiem, mogą być również skutecznie leczeni busulfanem. W wytycznych wskazano, iż istnieje konsensus co do stosowania busulfanu u pacjentów w podeszłym wieku z grupy wysokiego ryzyka tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia okazały się nieskuteczne.</p> <p>U pacjentów z PV, którzy nie tolerują lub nie reagują na leczenie hydroksymocznikiem lub INF-alfa stosowany może być anagrelid. Stosowanie anagrelidu w PV jest jednak ograniczone do sytuacji, w których skrajna trombocytoza rozwija się w epizody zakrzepowo-krwotoczne.</p> <p>Ruksolitynib, inhibitor JAK1/JAK 2, wykazał korzyści kliniczne u pacjentów z PV w zakresie kontroli hematokrytu, zmniejszenia objętości śledziony i poprawy objawów, a także u pacjentów z opornością lub nietolerancją na hydroksymocznik lub interferon. W kilku krajach członkowskich CEMPO, stosowanie zostało zaakceptowane jako terapia drugiego rzutu u pacjentów opornych na hydroksymocznik.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie wskazano</i></p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych bez chromosomu Filadelfia, w tym czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>Celem leczenia jest zmniejszenie ryzyka zakrzepicy i krwotoku, kontrola objawów i być może zmniejszenie ryzyka progresji. Wyleczenie nie jest obecnie możliwe.</p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wybór leków powinien być dokładnie przeanalizowany, ponieważ niektóre leki podawane po HU mogą zwiększać ryzyko rozwoju ostrej białaczki [II, B]; U wybranych pacjentów leki a kilujące, takie jak busulfan, mogą być przydatne, w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazań do innych terapii, chociaż charakteryzują się one zwiększonym ryzykiem indukcji białaczki [III, C]; W badaniu III fazy wykazano przewagę ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w zakresie kontroli hematokrytu i splenomegalii u pacjentów z PV z opornością lub nietolerancją HU. Wyniki te sugerują, że ruksolitynib może być nową opcją w leczeniu drugiego rzutu w PV [I, A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 <p>Ryc. 3 Algorytm postępowania terapeutycznego w czerwienicy prawdziwej (PV) [ESMO 2015]</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> <i>Poziomy dowodów:</i> I – Dowody z co najmniej jednego dużego badania RCT o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań RCT bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności; II – Małe badania RCT lub duże badania RCT z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – Prospektywne badania kohortowe; IV – Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <i>Stopnie rekomendacji:</i> A – Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</p>
<p>NCCN 2022 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów mieloproliferacyjnych – w tym czerwienicy prawdziwej</u></p> <p><u>Leczenie czerwienicy prawdziwej wysokiego ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aspiryna (81–100 mg/dzień); • upuszczanie krwi (w celu utrzymania hematokrytu <45%). <p>Schematy terapii cyto redukcyjnej (preferowane schematy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymocznik lub peginterferon alfa-2a; • ropeginterferon alfa-2b; • inny rekomendowany schemat: ropeginterferon alfa-2b-njft <p>Wskazane jest monitorowanie wystąpienia nowych przypadków zakrzepicy lub krwawienia oraz ocena symptomów progresji choroby co 3-6 miesięcy lub częściej, w zależności od zaleceń klinicznych.</p> <p><u>Dalsze postępowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednia odpowiedź na leczenie – kontynuacja leczenia; • niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ potencjalne wskazania do rozpoczęcia terapii cyto redukcyjnej: <ul style="list-style-type: none"> – nietolerancja lub oporność na hydroksymocznik lub peginterferon alfa-2a; – nowa zakrzepica lub poważne krwawienie związane z chorobą; – częste puszczenie krwi lub nietolerancja flebotomii; – splenomegalia; – postępująca trombocytoza i/lub leukocytoza; – objawy związane z chorobą (tj. świąd, nocne poty, zmęczenie); ○ preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> – udział w badaniu klinicznym; – ruksolitonib (kategoria 1);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>– inne rekomendowane schematy (jeśli nie były wcześniej stosowane): ropeginterferon alfa-2b, hydroksymocznik, peginterferon alfa-2a;</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja na choroby – zalecane postępowanie jak w przypadku mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (post-PV MF) i/lub zaawansowanej mielofibrozy (MF)/ ostrej białaczki szpikowej (AML). <p>Wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2A, chyba, że wskazano inaczej.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych</i></p> <p><i>Kategorie dowodów:</i> 1 – rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, stwierdzono jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest odpowiednia; 2A – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, stwierdzono jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest odpowiednia; 2B – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, stwierdzony konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa; 3 – w oparciu o dowolny poziom dowodów, istnieje poważny brak zgody NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <p><i>Kategorie preferencji:</i> Preferowana interwencja – interwencja o doskonale udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, przystępna cenowo; Inne rekomendowane interwencje – interwencje nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dokładnych danych, mniej przystępne cenowo dla uzyskania podobnych wyników; Interwencja przydatna w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określone wraz z rekomendacją).</p>
<p>AHS 2020 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>Głównym celem terapii PV jest zapobieganie powłkaniom zakrzepowo-krażeniowym i kontrola objawów choroby. Obecnie dostępne formy terapii PV nie prowadzą do wyleczenia choroby.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek ≥ 60 lat i/lub historia zakrzepicy)</u></p> <p>Terapię cytotredukcijną można rozważyć indywidualnie (niezależnie od ryzyka) u pacjentów z dowolną z następujących cech: ekstremalną trombocytozą (wartość płytek krwi ≥ 1 500 x 10⁹/l) lub w przypadku, gdy trombocytoza jest związana z krwawieniem lub nabytą chorobą von Willebranda (avWD); postępującą leukocytozą (≥ 20-25x10⁹/l); objawową splenomegalia; ciężkimi objawami związanymi z czerwienicą prawdziwą; nietolerancją flebotomii.</p> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternatywna terapia niż zastosowana w ramach I linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ hydroksymoczn k – w przypadku wcześniejszego leczenia interferonem-α, ○ interferon-α – w przypadku nietolerancji / oporności na leczenie hydroksymocznikiem, zalecany u młodszych pacjentów; • ruksolitynib – w przypadku nietolerancji lub oporności na leczenie hydroksymocznikiem w I linii leczenia, zalecany u młodszych i starszych pacjentów; • busulfan – jego zastosowanie może być rozważone u niektórych starszych pacjentów w przypadku nietolerancji lub oporności na leczenie hydroksymocznikiem w I linii leczenia. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie wskazano</i></p>
<p>Pan-London 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów mieloproliferacyjnych – w tym czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>Celem leczenia PV jest zmniejszenie częstości powłkań zakrzepowych i krwotocznych oraz długotrwałe zmniejszenie ryzyka transformacji do mielofibrozy.</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni stosować niskie dawki aspiryny (chyba, że istnieją przeciwwskazania).</p> <p><u>Terapia drugiego rzutu PV (u pacjentów opornych/nietolerujących terapii pierwszego rzutu lub u których wystąpi pierwotna mielofibroza lub postępująca splenomegalia po podaniu hydroksymocznika):</u></p> <p>Pacjenci w wieku >75 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • busulfan lub rozważenie terapii skojarzonej z HU (hydroksymoczn k) i ANA (anagrelid) lub PEG-interferonem (III poziom dowodów). <p>Pacjenci w wieku <75 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozważenie PEG-IFN lub rozważenie terapii skojarzonej z HU i ANA (III poziom dowodów). <p><u>Pacjenci wysokiego ryzyka >65 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • druga linia leczenia: badanie kliniczne lub pegylowany interferon, w przypadku pacjentów >75 lat: busulfan lub 32^P (IV poziom dowodów). <p><u>Pacjenci wysokiego ryzyka <65 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • druga linia leczenia: rozważenie badania klinicznego lub podanie pegylowanego interferonu bądź hydroksymoczn ka (IV poziom dowodów). <p>Ruksolitynib, inhibitor JAK1 i JAK2, został zarejestrowany do stosowania u pacjentów z PV opornych/nietolerujących HU, których objawy są ciężkie i niekontrolowane za pomocą standardowej terapii.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji</i></p>
<p>BSH 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>U wszystkich chorych należy zredukować ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (głównej przyczyny zgonów). Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz małą dawką</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg) [1A]. W przypadku wystąpienia niedoboru żelaza spowodowanego upustami krwi należy podawać żelazo pod ścisłą kontrolą lekarza.</p> <p>U chorych powinno dążyć się do poziomu hematokrytu <0,45 [1A] oraz stosować niskie dawki ASA (kwas acetylosalicylowy) (75-100 mg).</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych należy rozważyć rozpoczęcie terapii cytotoredukcyjnej.</p> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HU (hydroksymocznik) lub interferon zamiennie względem I linii leczenia [1A]. • pegylowany interferon, u chorych, którzy otrzymywali niepegylowany interferon w ramach I linii leczenia i go nie tolerowali [1A]. • ruksolitynib u chorych z opornością lub nietolerancją HU [1A]. <p>Leczenie III lub dalszych linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ruksolitynib (w ramach III linii leczenia) u chorych z opornością lub nietolerancją HU [1A]. • busulfan lub ³²P lub pipobroman u chorych o krótszej spodziewanej długości życia [1B]. • zastosowanie anagrelidu w terapii skojarzonej z HU może być korzystne u chorych, u których osiągnięcie kontroli poziomu trombocytów jest utrudnione [2C]. <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>1A – Silna rekomendacja (stosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący z badania randomizowanego (RCT) bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych; 1B – Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych; 2C – Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków.</i></p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu czerwonicy prawdziwej, najczęściej wśród terapii w II i/lub III linii leczenia rekomendowane są: hydroksymocznik, IFN α , busulfan (PTOK 2020, ESMO 2015, NCCN 2022, AHS 2020, BSH 2018), W wytycznych Pan-London 2020 i CEMPO 2018 wskazano dodatkowo w tych liniach leczenie anegralidem. Dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą powyżej 60 roku życia z wysokim ryzykiem zakrzepowym, u których występuje oporność/nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, w większości wytycznych rekomenduje się leczenie ruksolitynibem w II lub III linii leczenia. W ESMO 2015 stwierdzono, że wyniki badań pacjentów z PV z opornością lub nietolerancją HU leczonych ruksolitynibem wykazały lepszą skuteczność w porównaniu do pozostałych dostępnych terapii leczenia. Wyniki te sugerują, że ruksolitynib może być nową opcją w leczeniu drugiego rzutu w PV. Ruksolitynib, wykazał korzyści kliniczne u pacjentów z PV w zakresie kontroli hematokrytu, zmniejszenia objętości śledziony i poprawy objawów, a także u pacjentów z opornością lub nietolerancją na hydroksymocznik lub interferon. Stosowanie zostało zaakceptowane jako terapia drugiego rzutu u pacjentów opornych na hydroksymocznik (CEMPO 2018).



Ryc. 4 Ścieżka terapeutyczna pacjenta z czerwienicą prawdziwą (PV) [obwieszczenie MZ, PTOK 2020, CEMPO 2018]

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach chemioterapii:
 - ropeginterferon alfa-2B (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego, kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego);
 - peginterferon alfa-2a (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego, kobiet w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego);
 - anagrelid (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa, z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie);
 - melfalan (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa, bez uszczegółowienia);
 - dakarbazyna (finansowana we wskazaniu czerwienica prawdziwa, bez uszczegółowienia);
 - etopozyd (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa, bez uszczegółowienia);
 - hydroksymocznik (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa, bez uszczegółowienia).
- ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - busulfan w nowotworach złośliwych.

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2018-2022, w leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą (ICD-10 D45) ze środków publicznych finansowane były następujące substancje: hydroksymocznik, interferon alfa-2A, interferon alfa-2B, peginterferon alfa-2A, anagrelid, busulfan, etopozyd i melfalan. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zestawienie substancji zrefundowanych w leczeniu PV, dane NFZ

Substancja		2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
Hydroksymocznik	ilość świadczeń	2023	2078	1549	1861	1109
	liczba pacjentów	608	634	585	610	538
Peginterferon alfa-2A	ilość świadczeń	–	223	688	936	564
	liczba pacjentów	–	99	169	235	230
Interferon alfa-2A	ilość świadczeń	258	149	–	–	–
	liczba pacjentów	64	72	–	–	–
Interferon alfa-2B	ilość świadczeń	287	71	–	–	–
	liczba pacjentów	57	34	–	–	–
Anagrelid	ilość świadczeń	586	565	489	408	204
	liczba pacjentów	169	165	156	143	98
Busulfan	ilość świadczeń	1	32	1	9	6
	liczba pacjentów	1	2	1	2	2
Etopozyd	ilość świadczeń	–	3	–	21	–
	liczba pacjentów	–	1	–	2	–

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca wskazał, że komparatorem dla wnioskowanej interwencji (ruksolitynibu) „będzie c. Przez BAT rozumie się dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub jej objawów. Przez IFN- α rozumie się ogólnie grupę interferonów alfa, bez rozróżniania poszczególnych podtypów”.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BAT (ang. best available therapy)	<ul style="list-style-type: none"> „praktyka kliniczna w Polsce i na świecie (terapia lekowa leczeniem z wyboru u pacjentów z czerwienicą prawdziwą i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych); indywidualizowane postępowanie terapeutyczne u pacjentów w przypadku braku tolerancji na leczenie drugiej linii (ruksolityn b), zależne od czynników takich jak wiek pacjenta czy oczekiwana długość życia; uznanie BAT za odpowiedni komparator ruksolitynibu w analizach składanych wraz z wnioskiem o refundację przez G-BA (Niemcy) oraz SMC (Szkocja).” 	Wybór zaakceptowano (szczegółowe uzasadnienie oceny analityków Agencji przedstawiono pod tabelą)
IFN- α	<p>„według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, pierwsza linia leczenia czerwienicy prawdziwej (obok hydroksymocznika) oraz pierwsza opcja terapeutyczna w przypadku nietolerancji hydroksymocznika podawanego w leczeniu pierwszego rzutu (stosowanie w II linii leczenia obok ruksolityn bu)”.</p> <p>„Leczenie pierwszego rzutu obejmuje podanie hydroksymocznika lub interferonu-α (u pacjentów poniżej 40 roku życia) (PTOK 2020). Wytyczne praktyki klinicznej zalecają, że w momencie wystąpienia oporności lub nietolerancji na leczenie pierwszej linii (HU/IFN-α) możliwa jest zamiana leku – hydroksymocznik na interferon-α lub odwrotnie. U pacjentów, którzy nie tolerują interferonu-α można rozpocząć leczenie pegylovanym interferonem-α. Pegylowany IFN-α-2a (Pegasys), zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21. czerwca 2022 roku, jest refundowany w leczeniu czerwienicy prawdziwej. Refundacja odbywa się w ramach chemioterapii z poziomem odpłatności bezpłatnie. Refundacja pegylowanego IFN-α-2a (Pegasys) dotyczy leczenia czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45) w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego oraz kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego (Obwieszczenie MZ 2022). Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Pegasys nie posiada zarejestrowanego wskazania do leczenia czerwienicy prawdziwej (ChPL Pegasys). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, istnieje możliwość podawania pegylowanego IFN-α-2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej, co uzasadnia możliwość pozarejstryjnego stosowania preparatu Pegasys (PTOK 2020).”</p>	Wybór poprawny

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z zaleceniami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA).

W większości wytycznych klinicznych podaje się zastosowanie INF- α po niepowodzeniu leczeniem hydroksymocznikiem u pacjentów chorujących na czerwienicę prawdziwą, co wydaje się zasadne jako wybranie go jako komparatora dla ruksolitynibu w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowego, u których wystąpiła oporność lub brak tolerancji na leczenie hydroksymocznikiem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023 r. we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45) refundowanych jest w Polsce siedem substancji czynnych – etopozyd, hydroksymocznik, melfalan, anagrelid, pegylowany IFN- α -2a, ropeginterferon alfa-2B oraz dakarbazyna. Refundacja odbywa się w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności bezpłatnie (patrz rozdz. 3.5. niniejszej AWA).

Analitycy Agencji uznają BAT jako zasadny komparator, szczególnie mając na uwadze wytyczne praktyki klinicznej, które wskazują na konieczność indywidualizacji terapii. Należy mieć jednak na uwadze, iż w przedstawionych przez wnioskodawcę analizach występują różnice między terapiami uwzględnionymi w ramach BAT co powoduje występowanie niespójności między analizami. Wnioskodawca w swoich analizach w ramach BAT uwzględnił:

- w analizie klinicznej (AKL) w skład BAT wchodziły: hydroksymocznik, interferon/peg-interferon, pipobroman, anagrelid, lenalidomid, leki immunomodulujące, brak leczenia oraz inne terapie (nie wskazano jakie);

- w analizie ekonomicznej (AE) i w analizie wpływu na budżet (AWB) w skład BAT wchodziły: powtórne leczenie hydroksymocznikiem, interferon, anagrelid, busulfan, radioaktywny fosfor (P-32) oraz brak terapii.

Dodatkowo w ramach AKL **nie uwzględniono** części refundowanych technologii (etopozyd, dakarbazyna, melfalan, busulfan) – przedstawione wyniki dotyczyły jedynie części refundowanych technologii. W AE oraz AWB nie uwzględniono etopozydu, dekrabazyny oraz busulfanu. Tym samym, w ramach przeprowadzonych przez wnioskodawcę analiz dokonano porównania jedynie z częścią technologii kwalifikowanymi jako BAT.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ruksolitynibu stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych”.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia oraz stanem sprawności 0 – 2 wg ECOG, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów European LeukemiaNet oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych definiowane jako wiek > 60 roku życia lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości.	niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Interwencja	ruksolitynib	niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza dostępna terapia (ang. best available therapy, BAT) definiowana jako brak terapii lub dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub jej objawów, IFN-α 	niespełnienie kryteriów włączenia	Patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> kontrola hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony o \geq 35%, całkowita remisja hematologiczna, zmiana kwalifikacji do flebotomii, ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów, inne punkty końcowe raportowane w badaniach 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez 	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne bez randomizacji oraz badania niekontrolowane, badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków, przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny, analizy post hoc, artykuły przeglądowe i poglądowe 	Wybór niezasadny, przedstawiony wybór typu badań może ograniczać możliwość porównania ze wszystkimi substancjami obecnie refundowanymi w PL we wnioskowanym wskazaniu – patrz rozdz. 4.1.2 niniejszej AWA.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • badania nieopublikowane, których wyniki dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych, • publikacje w języku angielskim i polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne, • publikacje w innych językach niż angielski i polski 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library.

„Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych”.

Wyszukiwanie przeprowadzono 6 lipca 2022 r.

W opinii analityków Agencji, ograniczenie metodyki badań wyłącznie do RCT oraz przeglądów systematycznych, wobec braku badań z najwyższego poziomu doniesień nie jest zasadne. Wnioskodawca wskazał w swojej odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych „Wyniki analizy klinicznej wskazują jednak na brak badań umożliwiających porównanie ruksolitynibu z niektórymi, refundowanymi we wskazaniu PV substancjami czynnymi”. Ponadto, wnioskodawca powołał się także na wytyczne AOTMiT, zgodnie z którymi do analizy skuteczności klinicznej należy włączać przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych. Mając powyższe na uwadze, ograniczenie wyszukiwania wyłącznie do dowodów naukowych najwyższej jakości, zamiast włączanie badań najwyższej dostępnej wiarygodności, należy ocenić krytycznie, gdyż uniemożliwiło dokonanie porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami, a tym samym ograniczyło możliwość wnioskowania na podstawie przeprowadzonych analiz.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu. Nie wskazano odsetka niezgodności między analitykami.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące (data wyszukiwania: 8.12.2022 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli badań RCT, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazał, iż nie przeprowadzono porównań pośrednich dla wnioskowanej interwencji z technologiami opcjonalnymi, ze względu na brak odnalezionych randomizowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT:

- RESPONSE dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem (opisano w publikacjach: Vannucchi 2015 – publikacja główna, Mesa 2016, Verstovsek 2016, Kiladjian 2020);
- RESPONSE 2 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, bez wyczuwalnej splenomegalii, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem (opisano w publikacjach: Passamonti 2017 – publikacja główna, Griesshammer 2018, Passamonti 2022).

Wnioskodawca wskazał, iż w ramach wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu z pojedynczą substancją czynną stosowaną w ramach BAT.

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych wnioskodawcy, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 opracowań:

- Cingam 2019 – przegląd systematyczny z jakościową syntezą wyników, dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem;
- Luo 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem;
- Lussana 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem;
- Masciulli 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem;
- pCODR 2016 – przegląd systematyczny z jakościową syntezą wyników, dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem;
- Gu 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem;
- Bewersdorf 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RESPONSE</p> <p>Vannucchi 2015</p> <p>NCT01243944</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Incyte Corporation</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (18 krajów), randomizowane, niezaślepienie badanie RCT, w układzie 2 grup równoległych.</p> <p>- typu hipotezy: superiority</p> <p>- okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> faza główna: 32/48 tyg (w zależności od punktu końcowego) faza przedłużona (RUX→BAT) do 256 tyg. <p>- interwencje:</p> <p>RUX: dawka początkowa 10 mg (z możliwością indywidualnego dostosowania, w zakresie 5-25 mg, w zależności od skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>BAT: (hydroksymoczn k, interferony, pipobroman, anagrelid, lenalidomid, pomalidomid, obserwacja), istniała możliwość zmiany terapii.</p> <p>Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach, o ile nie było to przeciwwskazane.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z rozpoznaniem PV co najmniej 24 tyg. przed badaniem przesiewowym; nieskuteczność lub nietolerancja terapii hydroksymocznikiem; wskazania do stosowania upustów krwi; splenomegalia (wyczuwalna lub niewyczuwalna palpacyjnie), objętość śledziony mierzona za pomocą CT lub MRI przekraczająca 450 cm³; stan sprawności ECOG 0-2. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią; niewystarczająca czynność nerek lub wątroby; zakażenia wymagające leczenia; nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem wybranych nowotworów skóry); zapalenie wątroby lub pozytywny wyn k testu na HIV; wcześniejsze leczenie inhibitorem JAK; leczenie dowolnym lekiem będącym w fazie badań. <p><u>Liczba pacjentów: 222</u></p> <p>RUX: 110</p> <p>BAT: 112*</p> <ul style="list-style-type: none"> HU: 66 (58,9%); brak leczenia: 17 (15,2%)**; IFN/peg-IFN, 13 (11,6%) anagrelid: 8 (7,1%); więcej niż jedna standardowa terapia: 6 (5,4%); IMiDs: 5 (4,5%); pipobroman: 2 (1,8%). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (kontrola hematokrytu, i zmniejszenie objętości śledziony o 35% lub więcej w porównaniu do wartości wyjściowej); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy w 32. tyg. i utrzymujących odpowiedź do 48. tyg.; odsetek pacjentów z całkowitą remisją hematologiczną; odsetek pacjentów z całkowitą remisją hematologiczną; odsetek pacjentów z trwałą kontrolą hematokrytu; odsetek pacjentów z trwałą redukcją objętości śledziony; czas trwania odpowiedzi (pierwszorzędowego punktu końcowego); czas trwania braku wskazań do stosowania upustów krwi; czas trwania redukcji objętości wątroby; czas trwania odpowiedzi klinikohepatologicznej.
<p>RESPONSE 2</p> <p>Passamonti 2016</p> <p>NCT02038036</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Novartis Pharmaceuticals, Incyte Corporation</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (12 krajów), randomizowane, niezaślepienie badanie RCT, w układzie 2 grup równoległych.</p> <p>- typu hipotezy: superiority</p> <p>- okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> faza główna: 28/52 tyg (w zależności od punktu końcowego), faza przedłużona (RUX→BAT) do 260 tyg. <p>- interwencje:</p> <p>RUX: dawka początkowa 10 mg (z możliwością indywidualnego dostosowania, w zakresie 5-25 mg, w zależności od skuteczności i bezpieczeństwa)</p> <p>BAT: (hydroksymoczn k, interferony, pipobroman, anagrelid, leki</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z rozpoznaniem PV; nieskuteczność lub nietolerancja terapii hydroksymocznikiem; brak powiększenia śledziony; konieczność stosowania upustów krwi; stan sprawności ECOG 0-2. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią; niewystarczająca czynność nerek lub wątroby; zakażenia wymagające leczenia; nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem wybranych nowotworów skóry); 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita remisja hemoatologiczna; kontrola hematokrytu; liczba pacjentów stosujących upusty krwi; zmiana zawartości procentowej krwinek czerwonych w hematokrycie; długość śledziony; zmiana stanu sprawności (ECOG);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	immunomodulujące, inne leczenie, obserwacja) Pacjenci z ramienia BAT, którzy nie osiągnęli odpowiedzi do 28. tyg. mogli zostać poddani procedurze crossover i rozpocząć leczenie RUX.	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie inhibitorem JAK; leczenie dowolnym lekiem będącym w fazie badań. Liczba pacjentów: 149 RUX: 74 BAT: 75 <ul style="list-style-type: none"> HU: 37 (49,3%); brak leczenia: 21 (28,0%); IFN/peg-IFN: 10 (13,3%)*** anagrelid: 0 (0%); więcej niż jedna standardowa terapia: 0 (0%); IMiDs: 0 (0%); pipobroman: 5 (6,6%); lenalidomid: 1 (1,3%); inne leczenie: 1 (1,3%). 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od transformacji choroby; OS; bezpieczeństwo.

*1 pacjent został zrandomizowany, ale nie otrzymał leczenia;

** pacjenci, którzy nie otrzymywali żadnego leku w ramach standardowej terapii, mogli zostać poddani flebotomii w celu kontroli Ht oraz otrzymywać małe dawki aspiryny, chyba, że istniały przeciwwskazania do jej stosowania;

*** zgodnie z publikacją główną (Passamonti 2016); w publikacji Kiladjian 2018 raportowano 13 (17%) stosujących INF

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.3.1. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniach randomizowanych oceniono wg wytycznych Cochrane Handbook. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 12. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego przez wnioskodawcę wg Cochrane

Badanie	RESPONSE	RESPONSE 2
Randomizacja	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	wysokie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko	niskie	wysokie

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych wnioskodawca ocenił za pomocą skali AMSTAR. Sześć z zakwalifikowanych badań wtórnych charakteryzowało się umiarkowaną jakością i otrzymało: 8 pkt (Gu 2021), 7 pkt (Luo 2021), po 6 pkt (Lussana 2018, pCODR 2016) oraz po 5 pkt (Bewersdorf 2021, Masciulli 2020) w skali AMSTAR. Jedno badanie wtórne charakteryzowało się niską jakością i otrzymało 3 punkty w skali AMSTAR (Cingam 2019).

Tabela 13. Ocena jakości badań wtórnych włączonych do niniejszej analizy wg skali AMSTAR

Kod badania	Domena skali AMSTAR											Suma /max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Bewersdorf 2021	Tak	Tak	Tak	Nmo	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	5/11

Kod badania	Domena skali AMSTAR											Suma /max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Cingam 2019	Tak	Nmo	Tak	Nmo	Nie*	Nie**	Tak	Nie	Nd	Nie	Nie^	3/11
Gu 2021	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	8/11
Luo 2021	Tak	Tak	Tak	Nmo	Nie*	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie^	7/11
Lussana 2018	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Nie**	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	6/11
Masciulli 2020	Tak	Nmo	Tak	Nmo	Nie*	Nie**	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie^	5/11
pCODR 2016	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nd	Nie	Nie	6/11

* autorzy przedstawili jedynie wykaz badań włączonych;

** autorzy przedstawili charakterystykę badań włączonych do przeglądu, lecz nie w sposób opisany w formularzu AMSTAR;

^ nie przedstawiono źródeł wsparcia dla każdego z badań włączonych do przeglądu;

Nmo – nie można odpowiedzieć

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Głównym ograniczeniem opracowania jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie ruksolitynibu z interferonem alfa dotyczących docelowej populacji pacjentów określonej w PICO. Pomimo braku badań, w których interferon stanowił samodzielny komparator, w opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych RESPONSE i RESPONSE 2, w których interferon stosowano w ramach najlepszej dostępnej terapii. W obu badaniach przedstawiono wyniki dotyczące porównania ruksolitynibu i interferonu, które stosowano w trakcie trwania randomizowanych faz obu badań. Dostępne dane uzupełnione zostały również o analizy dotyczące wpływu interferonu na terapię ruksolitynibem, która mogła zostać podjęta w przedłużonej fazie badania”.

„Kolejne ograniczenie opracowania dotyczy dostępności danych dotyczących stosowania interferonu alfa w leczeniu czerwonicy prawdziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem. W opracowaniu uwzględniono dane pochodzące ze zbiorczej analizy dotyczącej pacjentów zakwalifikowanych do badań RESPONSE oraz RESPONSE 2, którzy w trakcie randomizowanych faz badania, w ramach najlepszej dostępnej terapii stosowali leczenie interferonem. Analiza przeprowadzona została w celu porównania ruksolitynibu z interferonem stosowanym w ramach najlepszej dostępnej terapii oraz w celu określenia wpływu leczenia interferonem na terapię ruksolitynibem, która mogła zostać podjęta przez pacjentów po zakończeniu randomizowanej fazy badania”.

„Pewnym ograniczeniem opracowania jest metodologia włączonych badań. Badania te nie podlegały zaślepieniu – badania otwarte, w których zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Co za tym idzie, badania charakteryzowały się różną wiarygodnością. Badanie RESPONSE cechowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Osoby oceniające pierwszorzędowy punkt końcowy oraz kluczowe drugorzędowe punkty końce stanowiły grupę niezależnych ekspertów. Objętość śledziona była mierzona i odczytywana przez zewnętrznego eksperta, niezależnego przydziału pacjenta do ramienia terapeutycznego. Badanie RESPONSE 2 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Zarówno pacjenci, jak i badacze, nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Sponsor badania pozostawał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych na potrzeby analizy pierwotnej, z wyjątkiem sytuacji nagłych występujących u pacjentów lub wymogów dotyczących sprawozdawczości regulacyjnej”.

„Pewnym ograniczeniem analizy jest liczba pacjentów włączonych do badań klinicznych: 222 w badaniu RESPONSE oraz 149 w badaniu RESPONSE 2. Czerwonica prawdziwa jest chorobą rzadką, z zapadalnością wynoszącą ok. 2,5/100 000/rok. W Europie w latach 2000 – 2002, zapadalność na PV określono na 1,53/100 000/rok. W Polsce w latach 1994 – 1998 zapadalność została oszacowana na 1,1/100 000/rok. Większość pacjentów stanowiących grupę kontrolną w obu badaniach, w trakcie lub po zakończeniu czasu trwania badania, rozpoczęło leczenie ruksolitynibem. W badaniu RESPONSE, chorzy przeszli na terapię ruksolitynibem w 32. tygodniu trwania badania lub później, przy czym większość zmian miała miejsce w 32. tygodniu lub bezpośrednio po wizycie kontrolnej przeprowadzonej w 32. tygodniu. W badaniu RESPONSE 2, pacjenci rozpoczęli terapię ruksolitynibem w lub po 28 tygodniu trwania podstawowej fazy badania. W badaniu RESPONSE, wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy najlepszej dostępnej terapii, 108/112 (96,4%) pacjentów przerwało leczenie. Główną przyczyną rezygnacji z leczenia terapią standardową był brak skuteczności występujący u 87,5% chorych”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach badań RESPONSE oraz RESPONSE 2, jako BAT większość pacjentów stosowała hydroksymocznik lub brak terapii – odpowiednio 74,1% (HU: 58,9%; brak terapii: 15,2%) oraz 77,3% (HU: 49,3%; brak terapii: 28,0%). Stanowi to **bardzo poważne ograniczenie** wnioskowania na podstawie przedstawionych badań, jako że wnioskowany program lekowy dotyczy pacjentów po **nieskuteczności/nietolerancji terapii hydroksymocznikiem**. Przedstawione porównania dotyczą w znacznej większości interwencji, które **nie są komparatorami** dla wnioskowanej technologii (sumarycznie w badaniu RESPONSE: **81,3%** uczestników; w badaniu RESPONSE 2: **86,7%/83%²**).
- Bardzo niskie liczebności grup pacjentów stosujących interferony w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE 2.
- W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla porównania ruksolitynibu (populacja ogólna ramienia ruksolitynibu) z interferonem/peginterferonem (subpopulacja wyodrębniona z ramienia BAT). Należy jednak zwrócić uwagę, iż dla wyodrębnionej subpopulacji nie przeprowadzono stratyfikacji, w związku z czym dla przeprowadzonego porównania (ruksolitynib vs interferon/peginterferon) nie została zachowana randomizacja.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

„Zidentyfikowano różnicę pomiędzy populacjami badań RESPONSE i RESPONSE 2, która może stanowić ograniczenie przeprowadzonej metaanalizy. Różnicę między populacjami stanowi splenomegalia. Do badania RESPONSE kwalifikowani byli pacjenci z powiększeniem śledziony (wyczuwalnym palpacyjnie lub nie) i objętością śledziony $\geq 450 \text{ cm}^3$ (mierzoną za pomocą MRI lub CT). Pacjenci włączeni do badania RESPONSE 2 nie mieli splenomegalii, a co za tym idzie poprawa w zmianie objętości śledziony w wyniku terapii ruksolitynibem nie była mierzona. Brak powiększonej śledziony wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania RESPONSE 2 może wskazywać na wcześniejsze stadium czerwienicy prawdziwej. Pomimo różnicy w obecności powiększenia śledziony oraz nieznacznej różnicy w czasie trwania randomizowanych, otwartych faz badań (RESPONSE – 32 tyg., RESPONSE 2 – 28 tyg.), przeprowadzono metaanalizę skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią. Główne kryteria włączenia do obu badań były zbieżne i dotyczyły populacji dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat, u których potwierdzono diagnozę czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia, oporność lub nietolerancję na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowaną zgodnie z kryteriami *European LeukemiaNet* oraz stan sprawności 0 – 2 wg ECOG”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W porównaniu skuteczności RUX vs IFN przeprowadzono metaanalizę, uwzględniając subpopulacje pacjentów z grup BAT, którzy otrzymywali IFN w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE 2. W wyniku przeprowadzonych porównań uzyskano w większości punktów końcowych nieistotne statystycznie wyniki, co mogło być związane z niską liczebnością pacjentów stosujących IFN (13 pacjentów w badaniu RESPONSE oraz 13 w RESPONSE 2), w grupach stosujących RUX odpowiednio 110 oraz 74 pacjentów.

Kolejnym ograniczeniem AKL wnioskodawcy były powtarzające się błędne interpretacje istotności statystycznej wyników, gdzie wskazywano RR jako istotny, podczas gdy istotność występowała jedynie dla RD (np. Tab. 28, Tab 29, Tab. 31 AKL wnioskodawcy).

W ramach przeprowadzonej oceny jakości przeglądów systematycznych wnioskodawca skorzystał ze skali AMSTAR. Należy mieć na uwadze, iż dostępna jest skala AMSTAR 2, będąca aktualizacją skali AMSTAR. Wykorzystanie nieaktualnego narzędzia stanowi ograniczenie wnioskowania dotyczące jakości uwzględnionych w AKL wnioskodawcy przeglądów systematycznych.

² zgodnie z publikacją główną (Passamonti 2016) 10 pacjentów przyjmowało IFN w fazie randomizowanej; w publikacji Kiladjian 2018 raportowano 13 (17%) stosujących INF;

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W przypadku występujących różnic między publikacjami głównymi, a kolejnymi publikacjami z badań RESPONSE oraz RESPONSE 2 w niniejszej AWA przedstawiano odpowiednio: na podstawie publikacji Griesshammer 2018, na podstawie publikacji Verstovsek 2016.

Porównanie RUX vs BAT

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu RESPONSE osiągnęło 23% pacjentów z grupy RUX oraz 1% pacjentów z grupy stosującej BAT. Stosowanie RUX wiązało się z ponad 25 krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (redukcja objętości śledziony względem początku badania o $\geq 35\%$ i kontrola hematokrytu) w porównaniu do BAT – wynik istotny statystycznie **RR=25,45 (95% CI: 3,51; 184,62; p=0,001)**.

W badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 wykazano istotną statystycznie przewagę w ramach kontroli hematokrytu oraz całkowitej kontroli hematologicznej, co jest zgodne z wynikami przeprowadzonej metaanalizy.

W ramach oceny $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF obserwowano istotną statystycznie przewagę RUX nad BAT w badaniu RESPONSE, natomiast wyniki zarówno badania RESPONSE 2 jak i przeprowadzonej metaanalizy nie wskazywały na istotne statystycznie różnice między ocenianymi interwencjami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

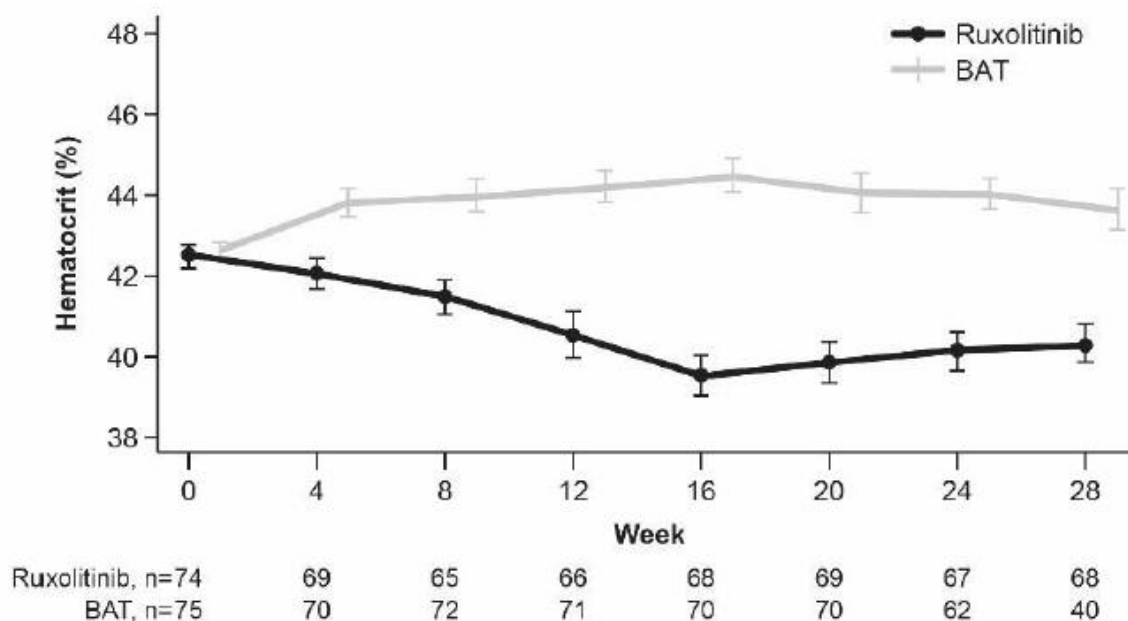
Tabela 14. Porównanie skuteczności ruksolitynibu z BAT podawanym podczas faz randomizowanych badań RESPONSE i RESPONSE 2

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$*									
RESPONSE	32 tyg.	25	110	22,7	1	112	0,9	25,45 (3,51; 184,62) p=0,001	0,22 (0,14; 0,30) p=0,000
Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony, które zostało utrzymane w 48 tyg. trwania badania*									
RESPONSE	48 tyg.	21	110	19,1	1	112	0,9	21,38 (2,93; 156,23) p=0,003	0,18 (0,11; 0,26) p=0,000
$\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony*									
RESPONSE	32 tyg.	44	110	40,0	1	112	0,9	44,8 (95% CI: 6,28; 319,51) p<0,001	0,39 (95% CI: 0,3; 0,48) p<0,001
Kontrola hematokrytu									
RESPONSE	32 tyg.	66	110	60,0	21	112	18,8	3,20 (2,11; 4,84) p=0,000	0,41 (0,30; 0,53) p=0,000
RESPONSE 2	28 tyg.	47	74	63,5	14	75	18,7	3,40 (2,06; 5,63) p=0,000	0,45 (0,31; 0,59) p=0,000
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								3,28 (2,38; 4,52) p < 0,00001	0,43 (0,34; 0,52) p < 0,00001
Całkowita remisja hematologiczna									
RESPONSE	32 tyg.	26	110	23,6	9	112	8,0	2,94 (1,44; 5,99) p=0,003	0,16 (0,06; 0,25) p=0,001
RESPONSE 2	28 tyg.	17	74	23,0	4	75	5,3	4,31 (1,52; 12,20) p=0,006	0,18 (0,07; 0,28) p=0,001
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								3,36 (1,87; 6,04) p < 0,0001	0,16 (0,09; 0,24) p < 0,00001

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
≥ 50% redukcja TSS w MPN-SAF									
RESPONSE	32 tyg.	36	74	48,6	4	81	4,9	9,85 (3,68; 26,35) p=0,000	0,44 (0,31; 0,56) p=0,000
RESPONSE 2	28 tyg.	29	64	45,3	5	22	22,7	1,99 (0,88; 4,51) p=0,098	0,23 (0,01; 0,44) p=0,038
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								4,33 (0,86; 21,74) p=0,08	0,35 (0,14; 0,55) p=0,0008
* pacjenci włączeni do badania RESPONSE 2 nie mieli splenomegalii – poprawa w zmianie objętości śledziony nie była mierzona;									

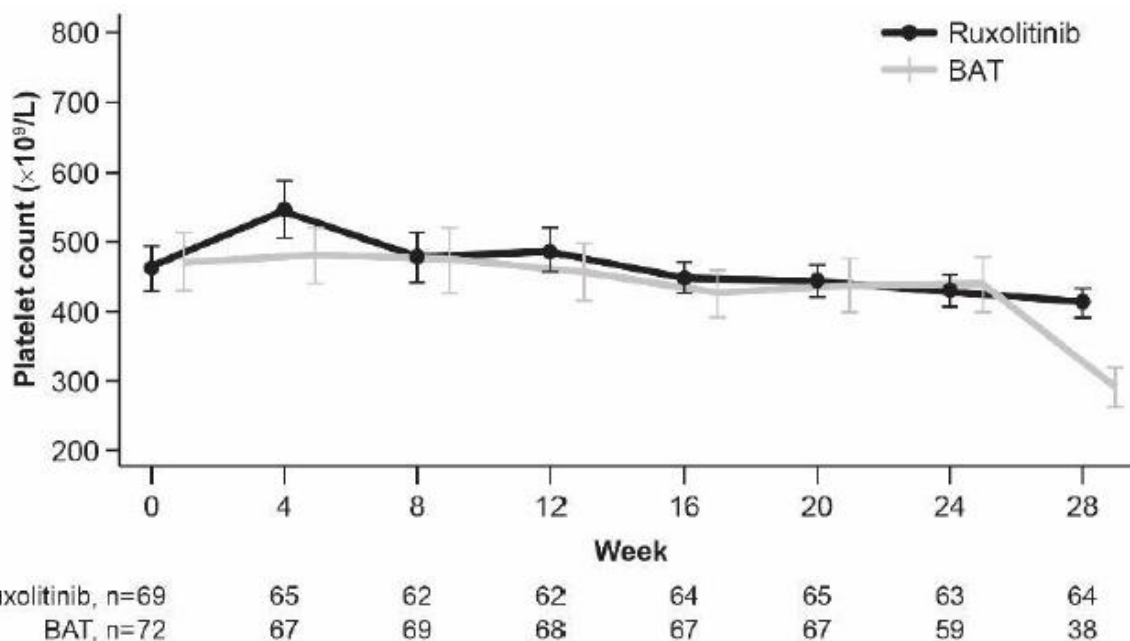
Ryciny przedstawiające wyniki metaanalizy dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w AKL wnioskodawcy (wyniki tożsame z przedstawionymi w powyższej tabeli) w rozdz. 4.4.1.1-4.4.1.3 (ryc. 4-9).

W badaniu RESPONSE 2 stosowanie ruksolitynibu było związane z uzyskaniem niższej wartości hematokrytu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii MD=-4,7 (95% CI: -6,23; -3,17; p=0,000).



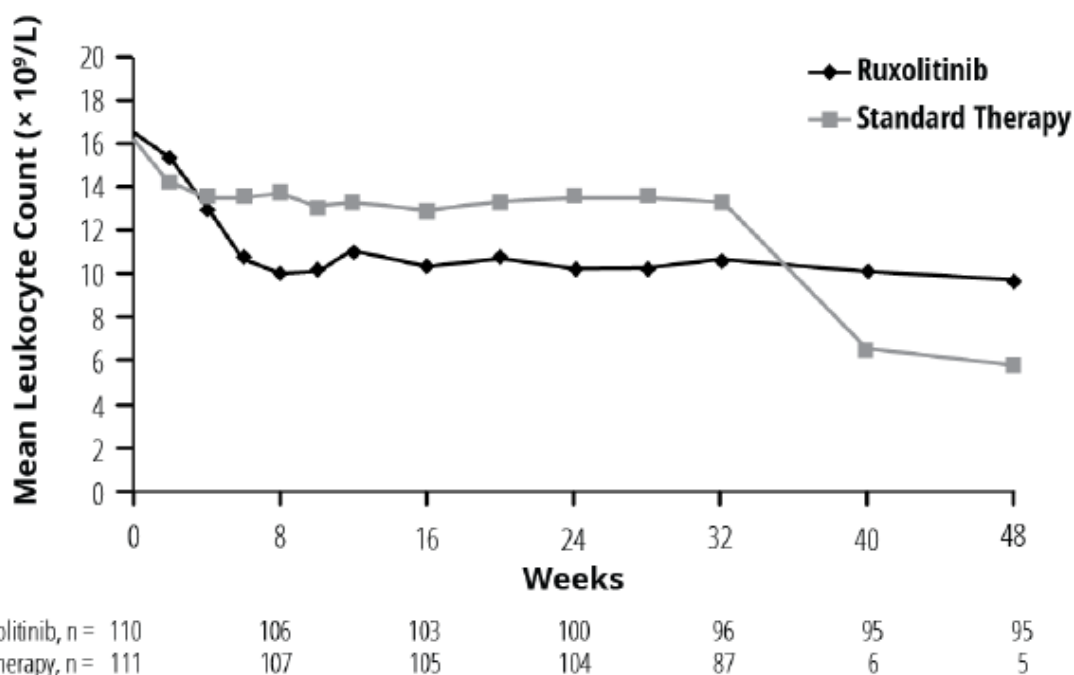
Ryc. 5 Skuteczność RUX w porównaniu z BAT w badaniu RESPONSE 2: zmiana średniej wartości hematokrytu (Passamonti 2017_supp)

W badaniu RESPONSE 2 w grupie ruksolitynibu średnia liczba płytek krwi uległa zmniejszeniu z wartości wyjściowej równej $466,2 \times 10^9/l$ do wartości $417,6 \times 10^9/l$ odnotowanej w 28. tyg. W grupie najlepszej dostępnej terapii, podobnie jak w grupie RUX, odnotowano zmniejszenie średniej liczby płytek krwi z wartości początkowej równej $474,3 \times 10^9/l$ do wartości równej $295,9 \times 10^9/l$ w 28. tygodniu.



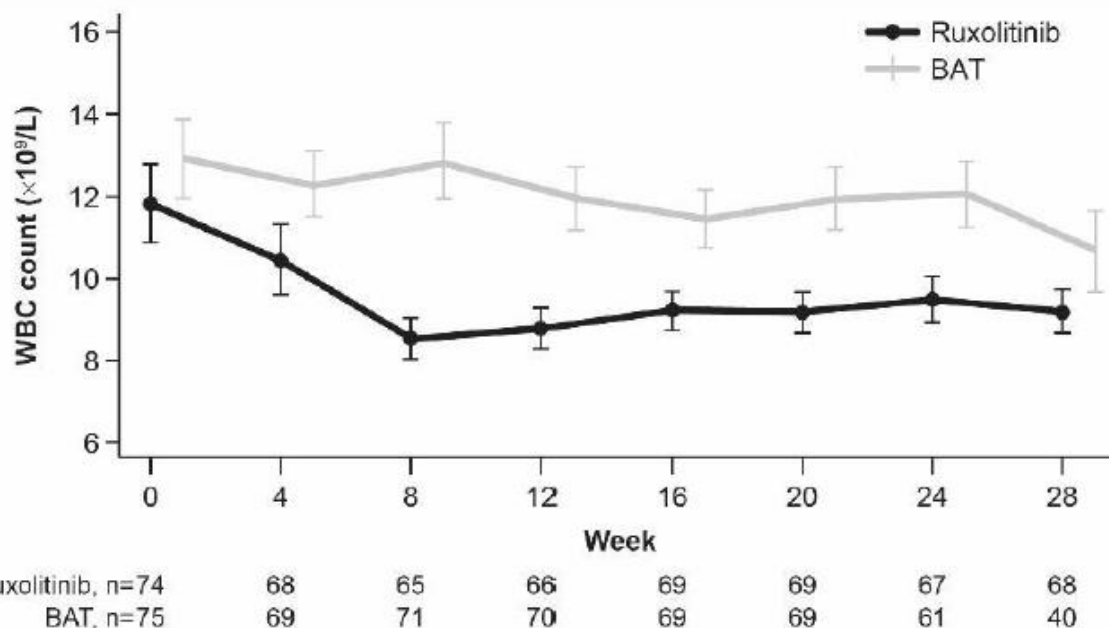
Ryc. 6 Skuteczność RUX w porównaniu z BAT w badaniu RESPONSE 2: zmiana średniej liczby płytek krwi (Passamonti 2017_supp)

W badaniu RESPONSE, wraz z upływem czasu średnia liczba leukocytów uległa zmniejszeniu z wartości początkowej równej $16,5 \times 10^9/l$ do wartości $10,6 \times 10^9/l$ odnotowanej w 32. tyg. W grupie najlepszej dostępnej terapii, podobnie jak w grupie RUX, raportowano zmniejszenie liczby leukocytów z wartości $16,0 \times 10^9/l$ na początku badania do $13,4 \times 10^9/l$ w 32. tyg.



Ryc. 7 Skuteczność RUX w porównaniu z BAT w badaniu RESPONSE: zmiana średniej liczby leukocytów (Vannucchi 2015_supp)

W badaniu RESPONSE 2, średnia liczba leukocytów uległa redukcji z wartości $11,8 \times 10^9/l$ do $9,2 \times 10^9/l$ w ramieniu RUX oraz zmniejszeniu z $12,9 \times 10^9/l$ do $10,7 \times 10^9/l$ w 28. tyg. w ramieniu BAT.



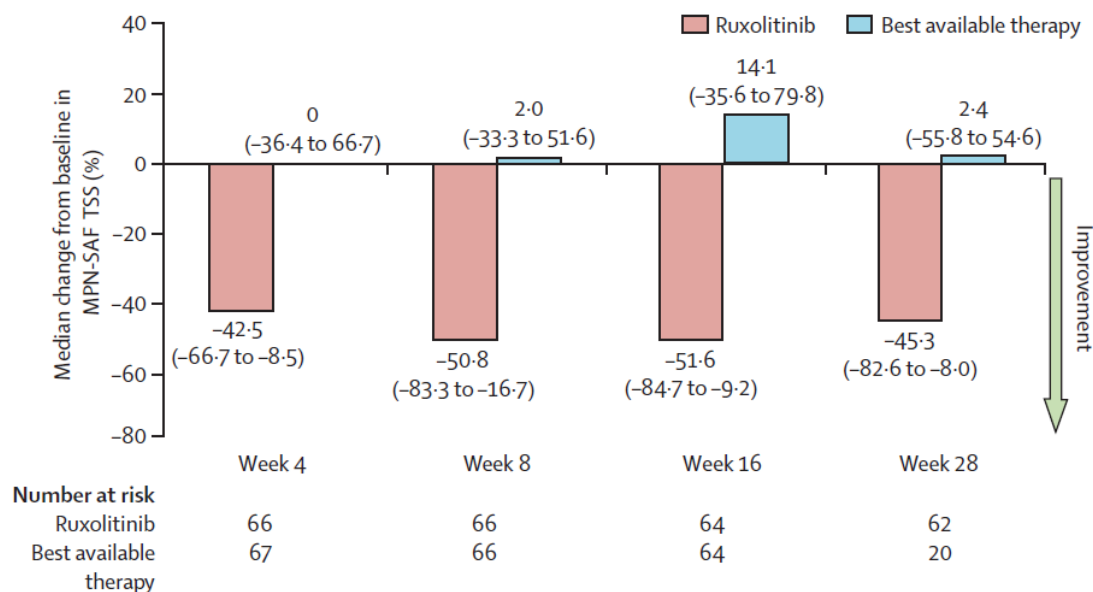
Ryc. 8 Skuteczność RUX w porównaniu z BAT dostępną terapią w badaniu RESPONSE 2: zmiana średniej liczby leukocytów (Passamonti 2017_supp)

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

W badaniu RESPONSE zaobserwowano istotną statystycznie przewagę RUX nad BAT w ramach zbiorczej oceny częstość występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) mierzonego za pomocą kwestionariusza MPN-SAF o co najmniej 50% względem poziomu wyjściowego. Wyniki badania RESPONSE 2 oraz przeprowadzonej metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic.

Tabela 15. Porównanie skuteczności RUX w porównaniu z BAT w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2: zmniejszenie TSS o ≥ 50%

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
Wszystkie domeny kwestionariusza									
RESPONSE	32 tyg.	36	74	48,6	4	81	4,9	9,85 (3,68; 26,35) p=0,000	0,44 (0,31; 0,56) p=0,000
RESPONSE 2	28 tyg.	29	64	45,3	5	22	22,7	1,99 (0,88; 4,51) p=0,098	0,23 (0,01; 0,44) p=0,038
Metaanaliza (random effect model)								4,33 (0,86; 21,74) p=0,08	0,35 (0,14; 0,55) p=0,0008



* wartości ujemne wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów

Ryc. 9 Mediana zmiany w MPN-SAF TSS (wszystkie domeny) w badaniu RESPONSE 2 obserwowana od rozpoczęcia leczenia do 28 tygodnia (Passamonti 2017)

Prawdopodobieństwo wystąpienia bardzo dużej poprawy w kwestionariuszu PSIS (nasilenie świądu) w badaniu RESPONSE 2 było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią.

Tabela 16. Porównanie skuteczności RUX w porównaniu z BAT w badaniu RESPONSE 2: zmiana w kwestionariuszu PSIS

Zmiana w PSIS	Czas obserwacji	RUX			BAT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
RESPONSE 2									
Bardzo duża lub duża poprawa*	4 tyg.	27	52	51,9	11	63	17,5	2,97 (1,64; 5,40) p=0,000	0,34 (0,18; 0,51) p=0,000
	8 tyg.	34	54	63,0	10	60	16,7	3,78 (2,07; 6,89) p=0,000	0,46 (0,30; 0,62) p=0,000
	16 tyg.	28	48	58,3	11	62	17,7	3,29 (1,83; 5,91) p=0,000	0,41 (0,24; 0,57) p=0,000
	28 tyg.	28	41	68,3	3	20	15,0	4,55 (1,57; 13,19) p=0,005	0,53 (0,32; 0,74) p=0,000

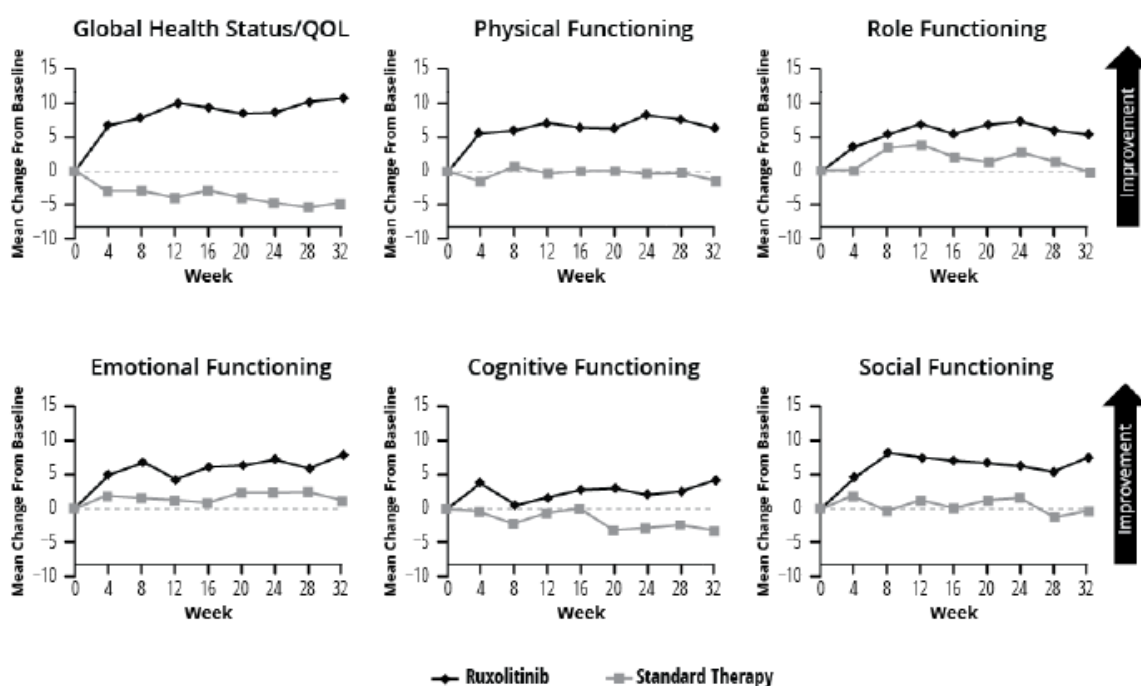
W obu badaniach (RESPONSE i RESPONSE 2), w ramach kwestionariusza PGIC oceniającego ogólne odczucie zmiany przez pacjenta, obserwowano istotną statystycznie przewagę RUX nad BAT w zakresie bardzo dużej oraz bardzo dużej lub dużej poprawy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rodz. 4.4.1.4.3., w tab. 25.

Tabela 17. Porównanie skuteczności RUX w porównaniu z BAT w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2: zmiana w kwestionariuszu PGIC

Zmiana w kwestionariuszu PGIC*	Czas obserwacji	RUX			BAT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
Bardzo duża poprawa									
RESPONSE	32 tyg.	35	110	31,8	4	112	3,6	8,91 (3,28; 24,23) p=0,000	0,28 (0,19; 0,38) p=0,000
RESPONSE 2	28 tyg.	19	74	25,7	0	75	0,0	39,52 (2,43; 642,77) p=0,010	0,26 (0,16; 0,36) p=0,000
Metaanaliza (fixed effect model)								12,32 (4,82; 31,49) p < 0,00001	0,27 (0,20; 0,34) p < 0,00001

Zmiana w kwestionariuszu PGIC*	Czas obserwacji	RUX			BAT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
Bardzo duża lub duża poprawa									
RESPONSE 2	4 tyg.	32	74	43,2	8	75	10,7	4,05 (2,00; 8,21) p=0,000	0,33 (0,19; 0,46) p=0,000
	8 tyg.	38	74	51,4	15	75	20,0	2,57 (1,55; 4,25) p=0,000	0,31 (0,17; 0,46) p=0,000
	16 tyg.	43	74	58,1	15	75	20,0	2,91 (1,78; 4,75) p=0,000	0,38 (0,24; 0,53) p=0,000
	28 tyg.	44	74	59,5	4	75	5,3	11,15 (4,22; 29,47) p=0,000	0,54 (0,42; 0,66) p=0,000

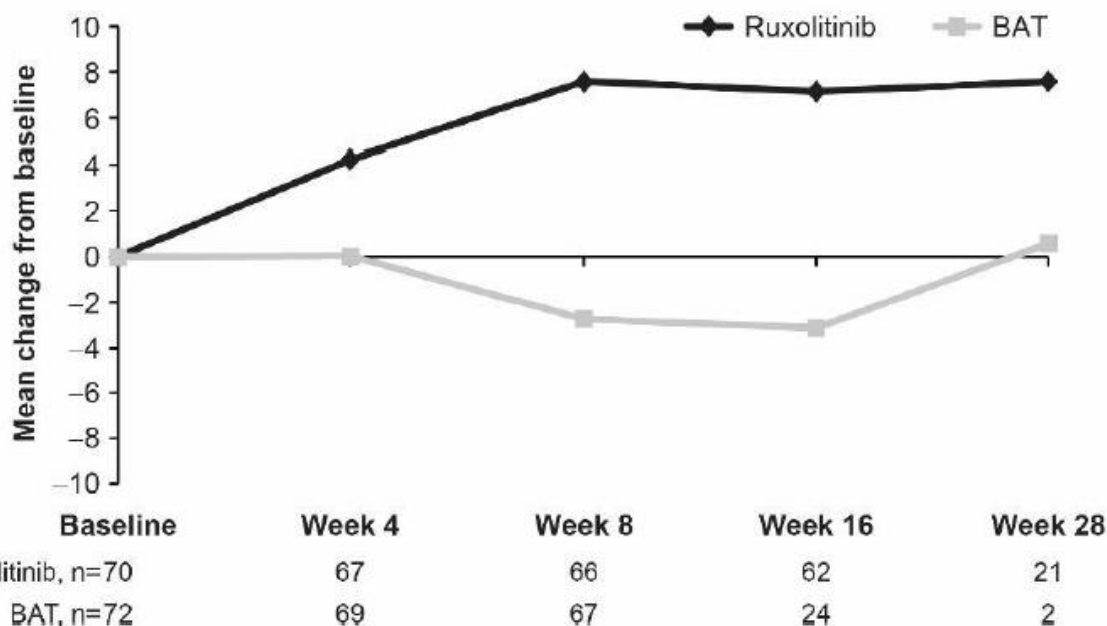
W 32. tyg. w badaniu RESPONSE, w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących standardową terapię pogorszenie lub niewielką poprawę. Największa różnica pomiędzy ruksolitynibem a BAT wyniosła 15,68 w domenie ogólnego stanu zdrowia.



* wartości dodatnie wskazują na poprawę jakości życia

Ryc. 10 Średnia zmiana w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu RESPONSE, obserwowana wraz z upływem czasu leczenia (Vannucchi 2015_supp)

W badaniu RESPONSE 2 średnia zmiana wyniku w przypadku kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów w grupie ruksolitynibu, w stosunku do wartości zarejestrowanych na początku badania, wynosiła 7,6 po 28 tygodniach leczenia, natomiast u pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią raportowano średnią zmianę wyniku wynoszącą 0,6 w 28. tyg. leczenia (wyniki powyżej 0 wskazują na korzystny efekt, poniżej 0 na niekorzystny).



* wartości dodatnie wskazują na poprawę jakości życia

Ryc. 11 Średnia zmiana w kwestionariuszu EQ-5D-5L w badaniu RESPONSE 2, obserwowana w zależności od upływu czasu leczenia – wizualna skala analogowa (Passamonti 2017_supp)

Porównanie RUX vs IFN (wyodrębnione subpopulacje uczestników z ramienia BAT, którzy stosowali interferon w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2)

Dla porównania RUX vs IFN w ramach badania RESPONSE wykazano istotną statystycznie przewagę w ramach RD dla kontroli hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ - w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oraz jego składowych (brak różnicy istotnej statystycznie w RR), dla pozostałych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu RESPONSE 2 również jedyna istotna statystycznie różnica między porównywanymi interwencjami dotyczyła kontroli hematokrytu, gdzie wykazano przewagę na korzyść RUX.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników z badań RESPONSE I RESPONSE 2, w ramach której wykazano istotną statystycznie przewagę RUX and IFN dla kontroli hematokrytu oraz $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Porównanie skuteczności ruksolitynibu z interferonem podawanym podczas faz randomizowanych badań RESPONSE i RESPONSE 2

Badanie	Czas obserwacji	RUX			IFN			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$									
RESPONSE	32 tyg.	25	110	22,7	0	13	0,0	6,43 (0,41; 99,93) p=0,184	0,23 (0,10; 0,35) p=0,000
RESPONSE 2	28 tyg.	na*							
$\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony									
RESPONSE	32 tyg.	44	110	40,0	0	13	0,0	11,23 (0,73; 172,36) p=0,083**	0,40 (0,27; 0,53) p=0,000
RESPONSE 2	28 tyg.	na*							
Kontrola hematokrytu									
RESPONSE	32 tyg.	66	110	60,0	3	13	23,1	2,60 (0,95; 7,10) p=0,062**	0,37 (0,12; 0,62) p=0,003
RESPONSE 2	28 tyg.	47	74	63,5	2	13	15,4	4,13 (1,14; 14,95) p=0,031	0,48 (0,26; 0,71) p=0,000
Metaanaliza (fixed effect model)								3,19 (1,44; 7,06) p=0,004	0,42 (0,26; 0,59) p < 0,00001

Badanie	Czas obserwacji	RUX			IFN			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
Całkowita remisja hematologiczna									
RESPONSE	32 tyg.	26	110	23,6	2	13	15,4	1,54 (0,41; 5,74) p=0,523	0,08 (-0,13; 0,29) p=0,445
RESPONSE 2	28 tyg.	18	74	24,3	2	13	15,4	1,58 (0,42; 6,02) p=0,502	0,09 (-0,13; 0,31) p=0,424
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								1,56 (0,61; 3,98) p=0,35	0,09 (-0,07; 0,24) p=0,27
≥ 50% redukcja TSS w MPN-SAF									
RESPONSE	32 tyg.	36	74	48,6	0	7	0,0	7,79 (0,53; 115,16) p=0,135	0,49 (0,28; 0,69) p=0,000
RESPONSE 2	28 tyg.	29	64	45,3	1	4	25,0	1,81 (0,33; 10,11) p=0,498	0,20 (-0,24; 0,64) p=0,367
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								3,75 (0,84; 16,73) p=0,08**	0,38 (0,16; 0,60) p=0,0006
*pacjenci włączeni do badania RESPONSE 2 nie mieli splenomegalii – poprawa w zmianie objętości śledziony nie była mierzona;									
** wyniki oznaczone w AKL wnioskodawcy jako istotne statystycznie									

Ryciny przedstawiające wyniki wykonanej przez wnioskodawcę metaanalizy dla poszczególnych punktów końcowych (wyniki tożsame z przedstawionymi w powyższej tabeli) przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.4.1.10. (ryc. 33-38).

Wyniki obserwacji długoterminowych

Kontrola hematokrytu

Mediana czasu trwania kontroli hematokrytu nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu RESPONSE. Wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu, prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu do 80 tyg. wynosiło 89%. W badaniu RESPONSE 2, wśród pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w 28. tygodniu, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi do 80 tygodnia wynosiło 78% w ramieniu ruksolitynibu. Prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 73% (95% CI: 60%; 83%).

W badaniu RESPONSE-2, prawdopodobieństwo osiągnięcia przez pacjenta trwałej kontroli hematokrytu było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (**RR=17,74; 95% CI: 4,43; 71,09**) po 80 tyg. leczenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Porównanie skuteczności RUX w porównaniu z BAT w badaniu RESPONSE 2: trwała kontrola hematokrytu

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
RESPONSE 2	80 tyg.	35	74	47,3	2	75	2,7	17,74 (4,43; 71,09) p=0,000	0,45 (0,33; 0,57) p=0,000
	260 tyg.	16	74	21,6	n.d.	n.d.	n.d.	-	-

W badaniu RESPONSE w grupie ruksolitynibu, średnia wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości wyjściowej równej 43,6% do 39,4% podobnie jak w grupie pacjentów, którzy przeszli ze standardowej terapii na leczenie ruksolitynibem, gdzie wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości równej 44,5% do 40,8% w 80 tygodniu terapii (patrz Tab. 20.).

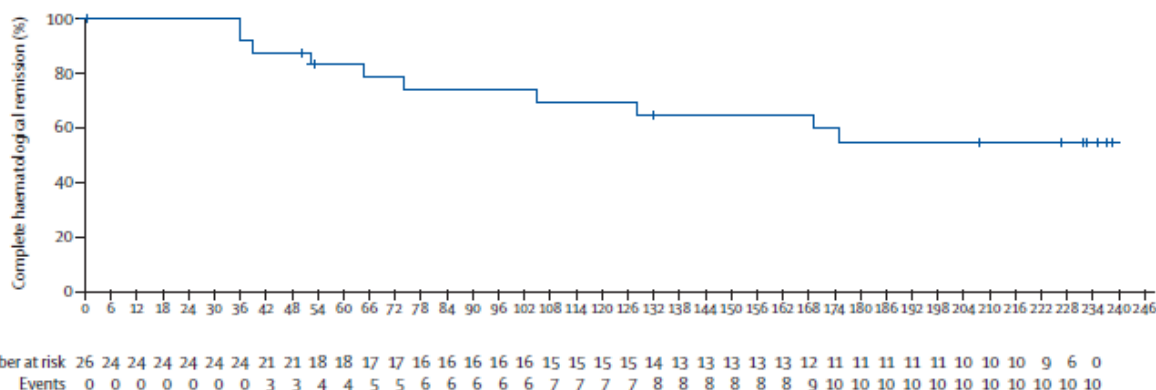
W badaniu RESPONSE 2 w grupie ruksolitynibu, średnia wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości równej 42,8% do 39,6% w 80 tyg. i 39,5% w 260 tyg. podobnie jak wśród pacjentów, którzy przeszli z terapii BAT na leczenie ruksolitynibem, gdzie wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości 45,9% do 40,5% w 80 tyg. i 39,3 w 260 tyg. (patrz Tab. 20.).

Tabela 20. Porównanie skuteczności ruksolitynibu w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2: średnia wartość hematokrytu

Badanie	Okres obserwacji	RUX		RUX crossover	
		Średnia [%]	N	Średnia [%]	N
RESPONSE	80 tyg.	39,4	93	40,8	18

Badanie	Okres obserwacji	RUX		RUX crossover	
		Średnia [%]	N	Średnia [%]	N
RESPONSE 2		39,6	61	40,5	-
RESPONSE 2	260 tyg.	39,5	40	39,3	-

W badaniu RESPONSE, u pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej remisji hematologicznej przez co najmniej 80 tygodni wynosiło 69%.



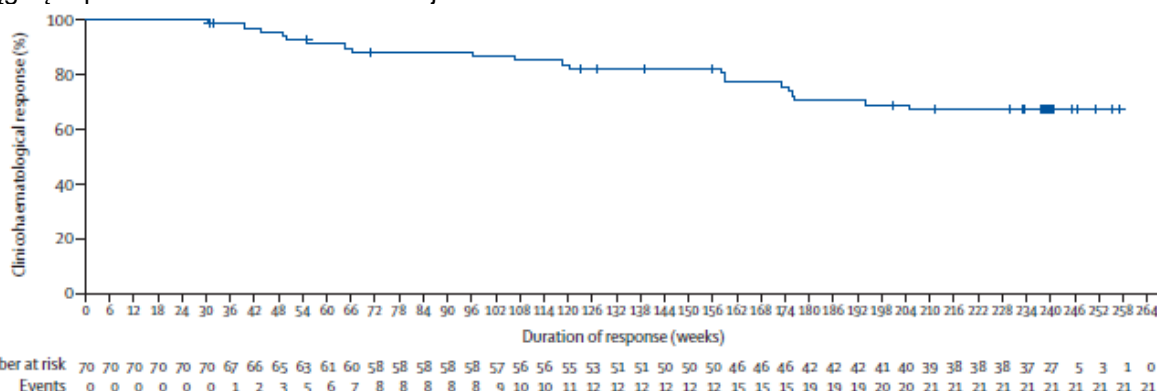
Ryc. 12 Czas trwania całkowitej remisji hematologicznej wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020)

W badaniu RESPONSE 2, mediana czasu trwania całkowitej remisji hematologicznej wynosiła 34 tygodnie w ramieniu ruksolitynibu.

Tabela 21. Porównanie skuteczności RUX w porównaniu z BAT w badaniu RESPONSE 2: całkowita remisja hematologiczna

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
RESPONSE 2	80 tyg.	18	74	24,3	2	75	2,7	9,12 (2,19; 37,93) p=0,002	0,22 (0,11; 0,32) p=0,000
	260 tyg.	9	74	12,2	n.d.	n.d.	n.d.	-	-

W badaniu RESPONSE, spośród 64% pacjentów, u których wystąpiła ogólna odpowiedź kliniczno-hematologiczna w 32. tyg. leczenia, u 30% chorych nastąpiła progresja choroby w trakcie 256 tyg. trwania badania. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi kliniczno-hematologicznej w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 67% (95%CI: 54%; 77%). Mediana czasu trwania odpowiedzi kliniczno-hematologicznej nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu RESPONSE.



Ryc. 13 Czas trwania odpowiedzi kliniczno-hematologicznej wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020)

Zmiana objętości śledziony

Mediana czasu trwania odpowiedzi śledziony na leczenie nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu RESPONSE. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi śledziony na leczenie (zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$) ruksolitynibem w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 72%.

Tabela 22. Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziony po 5 latach leczenia w badaniu RESPONSE

Zmiana objętości śledziony	RUX			RUX crossover*			BAT		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Zmniejszenie	98	110	89,1	84	98	85,7	55	112	49,1
Zwiększenie	6	110	5,5	10	98	10,2	49	112	43,8
Brak zmiany	0	110	0,0	0	98	0,0	0	112	0,0
Brak danych dot. wartości wyjściowych lub późniejszych	6	110	5,5	4	98	4,1	8	112	7,1
Osiągnięcie $\geq 35\%$ zmniejszenia objętości	-	-	-	65	98	66,3	-	-	-

*wszyscy pacjenci, którzy przeszli z leczenia BAT na terapię RUX

Flebotomie

W badaniu RESPONSE, 83% pacjentów leczonych ruksolitynibem (94 pacjentów podlegało ocenie pomiędzy 80 tyg. a 256 tyg. trwania badania) nie wymagało flebotomii, a 6,4% chorych wymagało trzech lub więcej zabiegów upuszczania krwi w 256 tygodniu leczenia. W grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem ze standardowej terapii, 87,3% chorych (79 pacjentów podlegało ocenie pomiędzy 80 tyg. a 256 tyg. trwania badania) nie wymagało flebotomii, a 7,6% pacjentów wymagało trzech lub więcej flebotomii w 256 tygodniu terapii.

Tabela 23. Skuteczność ruksolitynibu: liczba flebotomii wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE

Liczba flebotomii	Czas obserwacji	RUX			RUX crossover		
		n	N	%	n	N	%
0 flebotomii	256 tyg.	78	94	83,0	69	79	87,3
1 flebotomia	256 tyg.	6	94	6,4	2	79	2,5
2 flebotomie	256 tyg.	4	94	4,3	2	79	2,5
≥ 3 flebotomie	256 tyg.	6	94	6,4	6	79	7,6

W badaniu RESPONSE 2, podczas 5-letniego okresu obserwacji, 51 (69%) z 74 pacjentów w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 27 (36%) z 75 pacjentów w grupie najlepszej dostępnej terapii nie wymagało flebotomii.

Tabela 24. Skuteczność ruksolitynibu: liczba flebotomii wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE 2

Liczba flebotomii	RUX			RUX crossover		
	n	N	%	n	N	%
0	51	74	68,9	16	58	27,6
1 lub 2	12	74	16,2	23	58	39,7
>2 do ≤ 4	7	74	9,5	16	58	27,6
>4 do ≤ 6	4	74	5,4	2	58	3,4
>6 do ≤ 8	0	74	0,0	1	58	1,7

Przeżycie całkowite

W badaniu RESPONSE, obserwacja przeżycia miała zastosowanie tylko wśród pacjentów, którzy ukończyli lub przerwali leczenie przed 256 tyg. trwania badania lub kontynuowali leczenie do czasu, w którym poddani zostali obserwacji w 256 tyg. od randomizacji. Większość pacjentów przerwała udział w badaniu w lub przed wizytą w 256 tyg. i zostali oni poddani cenzorowaniu.

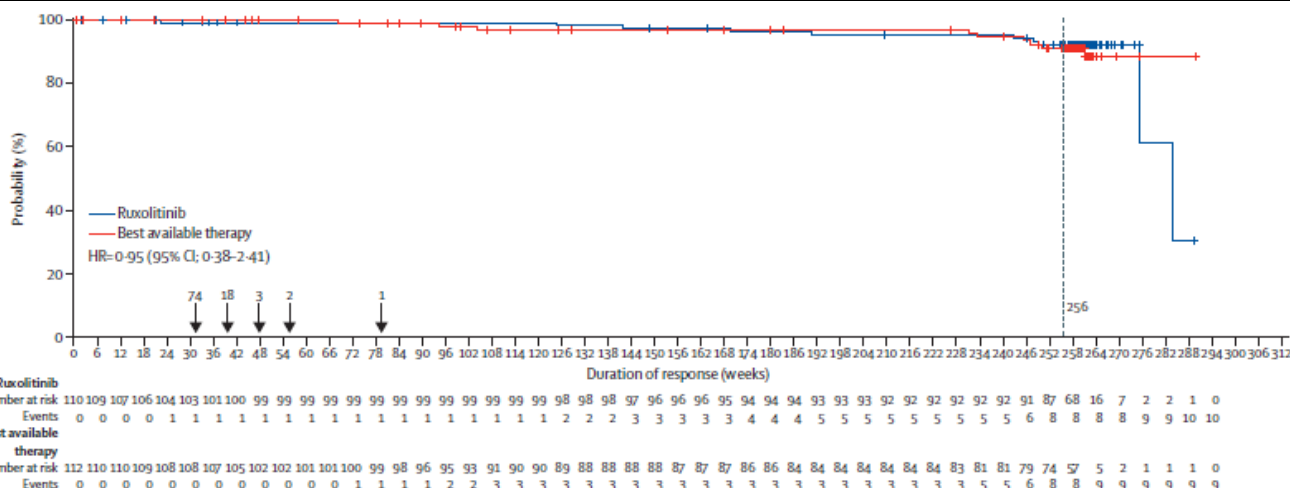
W analizie przeżycia całkowitego przeprowadzonego w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 5 latach leczenia wyniosło 91,9% w grupie ruksolitynibu i 91,0% w grupie stosującej BAT przed fazą cross-over (brak różnic istotnych statystycznie).

Tabela 25. Przeżycie całkowite pacjentów z badania RESPONSE w trakcie 256 tygodni obserwacji [Kiladjian 2020]

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Zgon			HR*† (95%CI)
			n	N	%	
RESPONSE	256 tyg.	RUX	10	110	9,1	0,95 (0,38; 2,41)
		BAT	9	112	8,0	

* na podstawie publikacji źródłowej;

† analizę przeżycia przeprowadzono w grupach zgodnych z randomizacją na początku badania RESPONSE;



Ryc. 14 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu RESPONSE: RUX vs BAT (Kiladjian 2020)

W badaniu RESPONSE 2, trzech pacjentów leczonych ruksolitynibem zmarło w porównaniu z sześcioma pacjentami w grupie najlepszej dostępnej terapii. Zarówno w grupie ruksolitynibu, jak i najlepszej dostępnej terapii, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W 260 tyg. badania całkowite przeżycie wynosiło 96% w grupie ruksolitynibu i 91% w grupie najlepszej dostępnej terapii.

Tabela 26. Przeżycie całkowite pacjentów z badania RESPONSE 2 w trakcie 260 tygodni obserwacji [Passamonti 2022]

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Zgon			HR† (95%CI)
			n	N	%	
RESPONSE 2	256 tyg.	RUX	3	74	4,1	b.d.
		BAT	6	75	8,0	

† analizę przeżycia przeprowadzono w grupach zgodnych z randomizacją na początku badania RESPONSE 2

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramach badań RESPONSE oraz RESPONSE 2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami (RUX vs BAT). Przeprowadzone przez wnioskodawcę metaanalizy wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie występowania anemii – stosowanie RUX wiązało się z częstszym jej występowaniem RD=0,12 (0,04; 0,19), w porównaniu do BAT.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla zdarzeń niepożądanych ogółem, w AKL wnioskodawcy w tab. 28. przedstawiono szczegółowe wyniki, a także ryciny przedstawiające wyniki przeprowadzonej metaanalizy (rozdz. 4.4.2.1. AKL wnioskodawcy).

Tabela 27. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane do 32 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE i 28 tyg. w badaniu RESPONSE 2

Zdarzenie niepożądane i stopień ciężkości ^{iA#}	Kod badania	Czas obserwacji	RUX			BAT ^{***}			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%		
Anemia										
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	48	110	43,6	34	111	30,6	1,42 (1,00; 2,02) p=0,048	0,13 (0,00; 0,26) p=0,044

Zdarzenie niepożądane i stopień ciężkości*^#	Kod badania	Czas obserwacji	RUX			BAT***			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%		
	RESPONSE 2	28 tyg.	10	74	13,51	2	75	2,67	5,07 (1,15; 22,35) p=0,032	0,11 (0,02; 0,19) p=0,013
Metaanaliza (random effect model)									2,19 (0,65; 7,35) p=0,20*	0,12 (0,04; 0,19) p=0,001
Małopłytkowość										
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	27	110	24,55	21	111	18,92	1,30 (0,78; 2,15) p=0,313	0,06 (-0,05; 0,16) p=0,310
	RESPONSE 2	28 tyg.	2	74	2,70	6	75	8,00	0,34 (0,07; 1,62) p=0,175	-0,05 (-0,12; 0,02) p=0,147
Metaanaliza (random effect model)									0,82 (0,23; 2,89) p=0,75*	-0,00 (-0,13; 0,12) p=0,95*
Neutropenia										
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	2	110	1,82	9	111	8,11	0,22 (0,05; 1,01) p=0,052	-0,06 (-0,12; -0,01) p=0,029
	RESPONSE 2	28 tyg.	1	74	1,35	1	75	1,33	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
Metaanaliza (fixed effect model)									0,30 (0,08; 1,08) p=0,07*	-0,04 (-0,07; -0,00) p=0,05*
Limfopenia										
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	48	110	43,64	56	111	50,45	0,86 (0,65; 1,15) p=0,312	-0,07 (-0,20; 0,06) p=0,309
Leukopenia										
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	10	110	9,09	14	111	12,61	0,72 (0,33; 1,55) p=0,403	-0,04 (-0,12; 0,05) p=0,399
Trombocytoza										
ogółem	RESPONSE 2	28 tyg.	2	74	2,70	4	75	5,33	0,51 (0,10; 2,68) p=0,424	-0,03 (-0,09; 0,04) p=0,412
Wzrost hematokrytu										
ogółem	RESPONSE 2	28 tyg.	0	74	0,0	4	75	5,33	0,11 (0,01; 2,06) p=0,141	-0,05 (-0,11; 0,00) p=0,063
Leukocytoza										
ogółem	RESPONSE 2	28 tyg.	1	74	1,35	1	75	1,33	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
*zdarzenia nowe lub które uległy pogorszeniu, oceniane na podstawie wyników laboratoryjnych; **jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu i nie otrzymał leczenia; ^zdarzenia stopnia 1 lub 2 zgłaszane u ≥ 5% pacjentów w każdej z grup terapeutycznych oraz wszystkie zdarzenia stopnia 3 lub 4 odnotowane w każdej z grup terapeutycznych; #uwzględniono tylko zdarzenia, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia; ##nie uwzględniono danych po przejściu pacjentów z BAT na leczenie RUX										

W ramach niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowano istotne statystycznie różnice dotyczące świądu – stosowanie RUX wiązało się z mniejszym ryzykiem względnym występowania świądu (RESPONSE 2: RR = 0,27 (95% CI: 0,09; 0,78) p=0,015; metaanaliza: RR=0,48 (95% CI: 0,29; 0,80) p=0,004) oraz duszności – stosowanie RUX wiązało się z większym ryzykiem względnym (RR=5,55 (95% CI: 1,26; 24,46) p=0,024).

Tabela 28. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie 32 i 28 tyg. leczenia w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	%	n	N	%		
Wszystkie stopnie ciężkości *									
jakiegokolwiek AE	RESPONSE 2	59	74	79,7	60	75	80,0	1,00 (0,85; 1,17) p=0,967	0,00 (-0,13; 0,13) p=0,967
ból głowy	RESPONSE	18	110	16,36	21	111	18,92	0,86 (0,49; 1,53) p=0,619	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,618

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	%	n	N	%		
	RESPONSE 2	7	74	9,46	8	75	10,67	0,89 (0,34; 2,32) p=0,807	-0,01 (-0,11; 0,08) p=0,806
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								0,87 (0,53; 1,42) p=0,58	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,58
biegunka	RESPONSE	16	110	14,55	8	111	7,21	2,02 (0,90; 4,52) p=0,088	0,07 (-0,01; 0,15) p=0,078
	RESPONSE 2	3	74	4,05	6	75	8,00	0,51 (0,13; 1,95) p=0,323	-0,04 (-0,12; 0,04) p=0,309
Metaanaliza (<i>random effect model</i>)								1,13 (0,30; 4,30) p=0,86	0,02 (-0,10; 0,13) p=0,78
zmęczenie	RESPONSE	16	110	14,55	17	111	15,32	0,95 (0,51; 1,78) p=0,872	-0,01 (-0,10; 0,09) p=0,872
	RESPONSE 2	5	74	6,76	6	75	8,00	0,84 (0,27; 2,65) p=0,772	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,772
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								0,92 (0,53; 1,60) p=0,77	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,77
świąd	RESPONSE	15	110	13,64	25	111	22,52	0,61 (0,34; 1,08) p=0,092	-0,09 (-0,19; 0,01) p=0,084
	RESPONSE 2	4	74	5,41	15	75	20,00	0,27 (0,09; 0,78) p=0,015	-0,15 (-0,25; -0,04) p=0,006
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								0,48 (0,29; 0,80) p=0,004	-0,11 (-0,19; -0,04) p=0,003
zawroty głowy	RESPONSE	13	110	11,82	11	111	9,91	1,19 (0,56; 2,55) p=0,649	0,02 (-0,06; 0,10) p=0,648
	RESPONSE 2	4	74	5,41	4	75	5,33	1,01 (0,26; 3,90) p=0,984	0,00 (-0,07; 0,07) p=0,984
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								1,14 (0,59; 2,22) p=0,69	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,69
skurcze mięśni	RESPONSE	13	110	11,82	5	111	4,50	2,62 (0,97; 7,11) p=0,058	0,07 (0,00; 0,14) p=0,045
duszność	RESPONSE	11	110	10,00	2	111	1,80	5,55 (1,26; 24,46) p=0,024	0,08 (0,02; 0,14) p=0,009
ból brzucha	RESPONSE	10	110	9,09	13	111	11,71	0,78 (0,36; 1,70) p=0,525	-0,03 (-0,11; 0,05) p=0,523
	RESPONSE 2	5	74	6,76	1	75	1,33	5,07 (0,61; 42,34) p=0,134	0,05 (-0,01; 0,12) p=0,091
Metaanaliza (<i>random effect model</i>)								1,53 (0,25; 9,17) p=0,64	0,02 (-0,07; 0,10) p=0,69
astenia	RESPONSE	8	110	7,27	12	111	10,81	0,67 (0,29; 1,58) p=0,363	-0,04 (-0,11; 0,04) p=0,358
	RESPONSE 2	5	74	6,76	6	75	8,00	0,84 (0,27; 2,65) p=0,772	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,772
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								0,73 (0,37; 1,45) p=0,37	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,36
zaparcia	RESPONSE 2	7	74	9,5	4	75	5,3	1,77 (0,54; 5,81) p=0,344	0,04 (-0,04; 0,13) p=0,335
wzrost masy ciała		7	74	9,5	1	75	1,3	7,09 (0,89; 56,26) p=0,064	0,08 (0,01; 0,15) p=0,026
obrzęk obwodowy		6	74	8,1	2	75	2,7	3,04 (0,63; 14,58) p=0,164	0,05 (-0,02; 0,13) p=0,139
ból kończyn		6	74	8,1	3	75	4,0	2,03 (0,53; 7,81) p=0,304	0,04 (-0,04; 0,12) p=0,292
gorączka		6	74	8,1	1	75	1,3	6,08 (0,75; 49,29) p=0,091	0,07 (0,00; 0,14) p=0,049
ból stawów		5	74	6,8	3	75	4,0	1,69 (0,42; 6,82) p=0,461	0,03 (-0,04; 0,10) p=0,455
zapalenie pęcherza		5	74	6,8	0	75	0,0	11,15 (0,63; 198,07) p=0,101	0,07 (0,01; 0,13) p=0,032

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		n	N	%	n	N	%		
grypa		5	74	6,8	5	75	6,7	1,01 (0,31; 3,36) p=0,982	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,982
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		4	74	5,4	2	75	2,7	2,03 (0,38; 10,73) p=0,406	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,395
krwiak		4	74	5,4	1	75	1,3	4,05 (0,46; 35,42) p=0,206	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,167
ból pleców		4	74	5,4	0	75	0,0	9,12 (0,50; 166,47) p=0,136	0,05 (0,00; 0,11) p=0,062
poty nocne		2	74	2,7	5	75	6,7	0,41 (0,08; 2,02) p=0,271	-0,04 (-0,11; 0,03) p=0,250
zakażenia górnych dróg oddechowych		2	74	2,7	7	75	9,3	0,29 (0,06; 1,35) p=0,114	-0,07 (-0,14; 0,01) p=0,085
nadciśnienie		7	74	9,5	3	75	4,0	2,36 (0,64; 8,80) p=0,199	0,05 (-0,03; 0,13) p=0,181
Stopień 3									
jakiegokolwiek AE	RESPONSE 2	12	74	16,2	18	75	24,0	0,68 (0,35; 1,30) p=0,242	-0,08 (-0,21; 0,05) p=0,233
Stopień 4									
jakiegokolwiek AE	RESPONSE 2	1	74	1,4	2	75	2,7	0,51 (0,05; 5,47) p=0,575	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,566

* przedstawić AEs, które raportowano u co najmniej np 5% pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup

Ponadto, w ramach badań RESPONSE oraz RESPONSE 2 oceniano występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych stopniach nasilenia:

RESPONSE:

- Stopień 3 lub 4: ból głowy, biegunka, zmęczenie, świąd, zawroty głowy, skurcze mięśni, duszność, ból brzucha, astenia;

RESPONSE 2:

- Stopień 3: ból kończyn, astenia, ból stawów, świąd, zmęczenie, grypa, biegunka, nadciśnienie, kaszel, rumień, zapalenie oskrzeli, dławica piersiowa, szumy uszne, erytromelalgia, wzrost lipazy, wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona gammaglutamylotransferazy, zwiększony poziom kwasu moczowego we krwi, hipostezja, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, świąd wodny, krwotok żołądkowo-jelitowy, zapalenie tkanki łącznej, migotanie przedsionków, niewydolność serca, wymioty, aspiracja oskrzelowa, hiponatremia, omdlenia, myśli samobójcze, niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, rogowacenie słoneczne, bakteryjne zapalenie płuc, rak kolczystokomórkowy skóry, rak pęcherza, rak piersi, anemia, małopłytkowość, trombocytoza, wzrost hematokrytu, leukocytoza, neutropenia;
- Stopień 4: nadciśnienie, wstrząs septyczny, anemia, wzrost hematokrytu, leukocytoza, neutropenia, małopłytkowość, trombocytoza.

W ramach wymienionych wyżej AE's nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami.

Bezpieczeństwo stosowania IFN (subpopulacja wyodrębniona z ramienia BAT badań RESPONSE i RESPONSE 2)

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych interferonem podczas fazy randomizowanej badań RESPONSE i RESPONSE 2. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, świąd oraz astenia.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych interferonem podczas fazy randomizowanej badań RESPONSE i RESPONSE 2

Zdarzenie niepożądane*	Badanie	Wszystkie st., n (częstość na 100 osobo lat)^	St. 3 lub 4, n (częstość na 100 osobo lat)^	
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (≥ 20%)				
Ból głowy	RESPONSE	4 (45,6)	0 (0,0)	
	RESPONSE 2	2 (26,8)	0 (0,0)	
Świąd	RESPONSE	3 (34,2)	1 (11,4)	
	RESPONSE 2	2 (26,8)	0 (0,0)	
Astenia	RESPONSE	3 (34,2)	0 (0,0)	
	RESPONSE 2	2 (26,8)	0 (0,0)	
Zakażenia (ogółem)	RESPONSE	2 (22,8)	0 (0,0)	
	RESPONSE 2	3 (40,3)	0 (0,0)	
Zmęczenie	RESPONSE	3 (34,2)	1 (11,4)	
Ból mięśni		2 (22,8)	0 (0,0)	
Aftowe zapalenie jamy ustnej		2 (22,8)	0 (0,0)	
Biegunka		2 (22,8)	0 (0,0)	
Bezsenna		2 (22,8)	0 (0,0)	
Nudności		RESPONSE 2	2 (26,8)	0 (0,0)
Nadmierna potliwość			2 (26,8)	0 (0,0)
Zmniejszenie masy ciała	2 (26,8)		0 (0,0)	
Grypa	2 (26,8)		0 (0,0)	
Hematologiczne zdarzenia niepożądane (≥ 5%)				
Anemia	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)	
	RESPONSE 2	0 (0,0)	0 (0,0)	
Leukocytoza	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)	
	RESPONSE 2	2 (26,8)	0 (0,0)	
Trombocytoza	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)	
	RESPONSE 2	1 (13,4)	1 (13,4)	
Trombocytopenia	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)	
	RESPONSE 2	1 (13,4)	0 (0,0)	
Uderzenia gorąca	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)	
Zakrzepica		1 (11,4)	0 (0,0)	
Istotne zdarzenia niepożądane (dowolna częstość występowania)				
Depresja	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)	
Hiperglikemia		1 (11,4)	0 (0,0)	
Dna moczanowa		1 (11,4)	1 (11,4)	
Zaburzenia serca (tachykardia)		1 (11,4)	1 (11,4)	
Łagodny przerost gruczołu krokowego		1 (11,4)	1 (11,4)	
Hematuria		1 (11,4)	0 (0,0)	
Badania				
Spadek wartości hemoglobiny	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)	
*zdarzenia niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych interferonem (n=13);				
^skorygowany wskaźnik dla danego zdarzenia niepożądanego obliczono jako liczbę zdarzeń na 100 osobo lat ekspozycji				

Wyniki długoterminowej analizy bezpieczeństwa**Hematologiczne zdarzenia niepożądane**

Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 były anemia i małopłytkowość. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej, z uwzględnieniem narażenia wyrażonego w pacjentolatach.

Tabela 30. Wskaźniki hematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 5 latach obserwacji

Zdarzenie niepożądane*	RUX			BAT			RUX crossover		
	Stopień ciężkości AE's			Stopień ciężkości AE's			Stopień ciężkości AE's		
	wszystkie	1-2	3-4	wszystkie	1-2	3-4	wszystkie	1-2	3-4
Narażenie (osobo lata)	428,4			73,6			329,9		
Anemia	8,9	8,0	0,9	5,4	5,4	0,0	8,8	8,2	0,6
Małopłytkowość	4,4	3,2	1,2	16,3	13,6	2,7	1,2	0,9	0,3

*przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące z częstotliwością ≥ 5 na 100 osobo-lat ekspozycji w każdej z grup

Tabela 31. Wskaźniki hematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE 2 po 80 tyg. obserwacji

Zdarzenie niepożądane	RUX		BAT		RUX crossover	
	Stopień ciężkości AE's		Stopień ciężkości AE's		Stopień ciężkości AE's	
	wszystkie	3 lub 4	wszystkie	3 lub 4	wszystkie	3 lub 4
Narażenie (osobo lata)*	132,59		53,36		66,97	
Anemia	14,3	0,0	3,7	1,9	17,9	0,0
Krwiak	5,3	0,0	1,9	0,0	4,5	0,0
Małopłytkowość	1,5	0,0	15,0	5,6	4,5	0,0
Wzrost hematokrytu	0,0	0,0	9,4	1,9	0,0	0,0
Leukocytoza	3,8	0,8	7,5	1,9	3,0	1,5
Trombocytoza	3,8	0,0	5,6	5,6	7,5	3,0

*narażenie podawane w osobo-latach to suma dni ekspozycji każdego pacjenta podzielona przez 365,25; skorygowany wskaźnik dla danego zdarzenia niepożądanego jest obliczany jako liczba zdarzeń na 100 osobo-lat ekspozycji

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

„W 256 tyg. obserwacji, w ramieniu RUX, najczęściej raportowano występowanie świądu, biegunki, wzrostu masy ciała oraz biegunki wszystkich stopni nasilenia. W ramieniu BAT najczęściej raportowano pojawienie się świądu, bólu głowy i zmęczenia. W grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem, wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oszacowane na 100 osobo lat były porównywalne jak w grupie RUX. Najczęściej zgłaszano wystąpienie świądu, zawrotów głowy, bólu głowy oraz bólu pleców”.

Tabela 32. Wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 256 tyg. obserwacji (wszystkie stopnie ciężkości)

Zdarzenie niepożądane	RUX	BAT	RUX crossover
narażenie (osobo lata)	132,59	53,36	66,97
wszystkie infekcje	18,9	59,8	19,1
świąd	7,0	32,6	6,1
biegunka	7,0	12,2	3,6
wzrost masy ciała	6,1	1,4	4,2
ból głowy	5,8	28,5	5,2
ból stawów	5,6	10,9	3,3
zmęczenie	5,1	23,1	3,9
skurcze mięśni	5,1	9,5	3,3

Zdarzenie niepożądane	RUX	BAT	RUX crossover
gorączka	4,0	6,8	3,3
zawroty głowy	4,0	15,0	6,1
ból pleców	4,0	6,8	5,5
nadciśnienie	4,0	5,4	4,5
ból brzucha	3,7	17,7	3,0
nudności	3,5	5,4	2,1
poty nocne	3,0	12,2	1,8
ból kończyn	2,3	5,4	3,3
zmniejszony apetyt	2,1	8,2	1,5
bóle mięśniowo-szkieletowe	1,9	5,4	1,8
ból mięśni	1,6	10,9	1,2
parestezje	1,6	9,5	2,4
zawroty głowy	1,6	5,4	1,2
wzdęcia brzucha	1,4	5,4	0,3
wymioty	1,4	5,4	2,4
neuropatia obwodowa	1,4	6,8	0,6
ból kości	0,9	8,2	1,2
hiperurykemia	0,7	6,8	0,9
dna moczanowa	0,2	6,8	0,3

Najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu RESPONSE 2 w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem był wzrost masy ciała, ból stawów i świąd. W grupie chorych leczonych BAT, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi wszystkich stopni był świąd, ból głowy, biegunka i zakażenia górnych dróg oddechowych. Wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem najczęściej zgłaszano zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy i nadciśnienie.

Tabela 33. Wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE 2 po 80 tyg. obserwacji (w podziale na stopnie ciężkości)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	3 lub 4	wszystkie	3 lub 4	wszystkie	3 lub 4
narażenie (osobo lata)	RESPONSE	132,59		53,36		66,97	
	RESPONSE 2	227,7		73,6		147,6	
wzrost masy ciała	RESPONSE	10,6	0,8	1,9	0,0	6,0	0,0
	RESPONSE 2	7,5	0,4	1,4	0,0	6,8	0,0
ból stawów	RESPONSE	9,1	0,0	5,6	1,9	1,5	0,0
	RESPONSE 2	6,1	0,0	10,9	1,4	4,7	0,0
świąd	RESPONSE	9,1	0,0	37,5	3,7	4,5	0,0
	RESPONSE 2	9,7	0,4	32,6	5,4	8,8	0,0
zaparcia	RESPONSE	8,3	0,0	7,5	0,0	7,5	1,5
	RESPONSE 2	5,3	0,4	4,1	0,0	6,8	0,0
biegunka	RESPONSE	3,8	0,0	13,1	0,0	6,0	0,0
	RESPONSE 2	9,7	0,0	12,2	1,4	5,4	0,0
nudności	RESPONSE	3,0	0,0	9,4	0,0	4,5	0,0
ból głowy	RESPONSE	8,3	0,0	16,9	0,0	9,0	0,0
	RESPONSE 2	10,5	0,9	28,5	1,4	8,8	0,0
nadciśnienie	RESPONSE	8,3	6,8	5,6	5,6	9,0	6,0
zakażenia górnych dróg oddechowych	RESPONSE	2,3	0,0	13,1	0,0	3,0	0,0
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	RESPONSE	3,8	0,0	3,7	0,0	9,0	0,0
	RESPONSE 2	5,7	0,0	12,2	0,0	6,1	0,0
grypa	RESPONSE	4,5	0,8	9,4	1,9	1,5	0,0

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	3 lub 4	wszystkie	3 lub 4	wszystkie	3 lub 4
astenia	RESPONSE	6,0	0,8	11,2	1,9	7,5	0,0
zmęczenie	RESPONSE	6,0	0,8	11,2	0,0	4,5	1,5
	RESPONSE 2	8,3	0,4	23,1	4,1	6,8	0,0
zawroty głowy	RESPONSE	5,3	0,0	9,4	0,0	6,0	0,0
	RESPONSE 2	7,5	0,0	14,9	0,0	7,5	0,0
poty nocne	RESPONSE	3,0	0,0	9,4	0,0	1,5	0,0
zmniejszony apetyt	RESPONSE	2,3	0,0	7,5	0,0	1,5	0,0
skurcze mięśni	RESPONSE 2	7,9	0,4	9,5	0,0	3,4	0,0
duszność	RESPONSE 2	7,0	1,3	2,7	0,0	2,7	0,0
ból brzucha	RESPONSE 2	6,6	0,9	17,7	0,0	4,7	0,0
ból pleców	RESPONSE 2	5,7	0,4	6,8	0,0	5,7	0,7
kaszel	RESPONSE 2	5,7	0,0	8,2	0,0	5,4	0,0
zakażenie wirusem półpaśca	RESPONSE 2	5,3	0,9	0,0	0,0	5,4	0,7
gorączka	RESPONSE 2	5,3	0,0	6,8	0,0	5,4	0,7

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

„W obu badaniach RESPONSE, po 80 tyg. obserwacji, całkowita liczba zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. W obu badaniach raportowano wystąpienie zakrzepicy naczyniowej siatkówki oraz zakrzepowego zapalenia żył. W badaniu RESPONSE 2 w grupie chorych leczonych najlepszą dostępną terapią, najczęściej odnotowano wystąpienie zakrzepicy żył głębokich oraz zawału mięśnia sercowego, zatoru tętnicy płucnej i zawału śledziony”.

Tabela 34. Wskaźniki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 po 80 tyg. obserwacji

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4
narażenie (osobo lata)	RESPONSE	227,7		73,6		147,6	
	RESPONSE 2	132,59		53,36		66,97	
całkowita liczba zdarzeń	RESPONSE	1,8	0,9	8,2	2,7	4,1	2,7
	RESPONSE 2	1,5	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0
zakrzepica naczyniowa siatkówki	RESPONSE	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	RESPONSE 2	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
zakrzepowe zapalenie żył	RESPONSE	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
	RESPONSE 2	0,8	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0
zakrzepica żyły wrotnej	RESPONSE 2	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
zawał mózgu		0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
udar niedokrwienny		0,4	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4
zawał mięśnia sercowego		0,0	0,0	1,4	1,4	1,4	0,7
zawał kości		0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0
niedrożność tętnicy wieńcowej		0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0
rozlane wyrzepianie wewnątrz naczyniowe		0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,7
zakrzepica		0,0	0,0	1,4	0,0	0,7	0,0
zakrzepica żył głębokich		0,0	0,0	2,7	1,4	0,0	0,0
zator tętnicy płucnej		0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,0
zawał śledziony		0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0

„Po 256 tyg. obserwacji w badaniu RESPONSE, częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie

ruksolitynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. W grupie RUX, podobnie jak w grupie BAT oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem, najczęściej raportowano wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wszystkich stopni nasilenia”.

Tabela 35. Wskaźniki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 5 latach obserwacji

Zdarzenie niepożądane*	RUX			BAT			RUX crossover		
	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4
narażenie (osobo lata)	428,4			73,6			329,9		
wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	1,2	0,5	0,7	8,2	5,5	2,7	2,7	1,2	1,5
zawał mózgu	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
udar niedokrwienny	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3
zakrzepica żyły wrotnej	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
zator tętnicy płucnej	0,2	0,0	0,2	1,4	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
zakrzepica naczyniowa siatkówki	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
przejściowy atak niedokrwienny	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,6
zawał mięśnia sercowego	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,3	0,3
ostry zawał mięśnia sercowego	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
zakrzepica żył głębokich	0,0	0,0	0,0	2,7	1,3	1,4	0,3	0,3	0,0
zakrzepowe zapalenie żył	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,3	0,3	0,0
zakrzepica	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,3	0,3	0,0
zawał kości	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0
niedrożność tętnicy wieńcowej	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0
rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3
zawał śledziony	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0

*przedstawiono zdarzenia występujące z częstotliwością 0,2 na 100 osobo lat w każdej z grup;

Zdarzenia niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należały infekcje ogółem zarówno w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2.

Tabela 36. Wskaźniki zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE 2

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4
narażenie (osobo lata)	RESPONSE	227,7		73,6		147,6	
	RESPONSE 2	132,6		53,36		66,97	
wszystkie infekcje	RESPONSE	29,4	4,0	58,4	4,1	27,8	5,4
	RESPONSE 2	24,9	2,3	33,7	3,7	29,9	1,5
zakażenie wirusem półpaśca	RESPONSE	5,3	0,9	0,0	0,0	5,4	0,7
	RESPONSE 2	3,8	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0
mielofibroza	RESPONSE	1,3	-	1,4	-	2,0	-
	RESPONSE 2	0,0	0,0	1,9	1,9	0,0	0,0
ostra białaczka szpikowa	RESPONSE	0,4	-	0,0	-	0,7	-
	RESPONSE 2	0,0	0,0	1,9	1,9	0,0	0,0
infekcje dróg moczowych	RESPONSE 2	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5	0,0
zapalenie płuc	RESPONSE 2	0,8	0,0	1,9	1,9	0,0	0,0
urosepsa	RESPONSE 2	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
wstrząs septyczny	RESPONSE 2	0,0	0,0	1,9	1,9	0,0	0,0
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	RESPONSE 2	6,8	3,0	13,1	9,4	4,5	1,5

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4
czerniak złośliwy	RESPONSE 2	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
rak kolczystokomórkowy skóry	RESPONSE 2	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
rak płaskonabłonkowy	RESPONSE 2	0,0	0,0	1,9	1,9	3,0	0,0

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

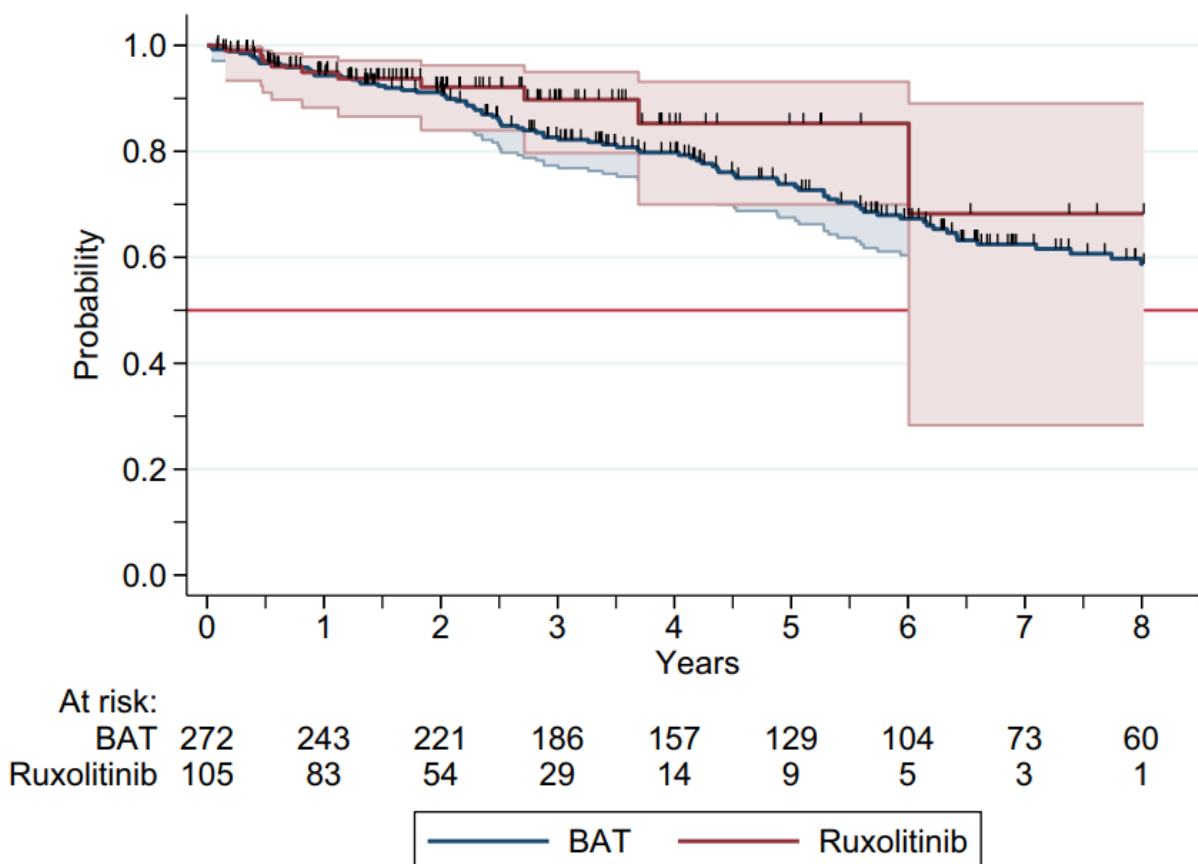
W ramach wyszukiwania weryfikującego, analitycy Agencji odnaleźli publikację Alvarez-Larran 2022, w której opisano wyniki rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie hiszpańskiego rejestru czerwienicy prawdziwej, dotyczącej pacjentów z PV, u których stwierdzono nieskuteczność/nietolerancję leczenia hydroksymocznikiem.

Do badania włączono 377 pacjentów, z czego 105 stosowało RUX oraz 272 BAT (w ramach BAT stosowano: hydroksymocznik 60%, interferon 4%, anagrelid 9%, busulfan 15%, melfalan 2%, radioaktywny fosfor 1%, inne leczenie 2%, brak leczenia 8%).

Wyniki z publikacji Alvarez Larran 2022

Przeżycie całkowite

Przy medianie obserwacji wynoszącej 3,8 roku [IRQ: 2,0-7,0 lat], odnotowano 92 zgony (24%), odpowiednio 10 w grupie RUX oraz 82 w grupie stosującej BAT. Współczynniki śmiertelności wynosiły 4,2 /100 pacjentolat w grupie stosującej RUX oraz 6,4 w grupie stosującej BAT. Analiza po dopasowaniu metodą PSM (ang. Propensity Score Matching) nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami IRR=0,8 (95% CI: 0,4; 1,5) p=0,4. (IRR – współczynnik częstości występowania, ang. incidence rate ratio), HR= 0,8 (95% CI: 0,4; 1,7) p=0,6.



Ryc. 15 Przeżycie całkowite po stwierdzeniu nieskuteczności/nietolerancji leczenia hydroksymocznikiem u pacjentów z PV

W ramach oceny częstości występowania zdarzeń zakrzepowych oraz poważnych krwotoków nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami (analizy dokonane po dopasowaniu propensity score)

Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowych oraz poważnych krwotoków

Punkt końcowy	RUX (251 pacjentolata)		BAT (1272 pacjentolata)		IRR (95% CI)*
	Liczba zdarzeń	Częstość występowania (na 100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Częstość występowania (na 100 pacjentolat)	
Zdarzenia zakrzepowe tętnicze	1	0,4	29	2,3	0.18 (0,02; 1,3); p = 0,09
Zdarzenia zakrzepowe żyłne	2	0,8	14	1,1	1,1 (0,3; 3,9); p = 0.9
Poważne krwawienia	2	0,8	11	0,9	0,9 (0,2; 4,9) p=0,9

* skorygowane o wyn ki dopasowania (skorygowane o wskaźnik dopasowania)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczą produkty leczniczego Jakavi na stronach URPL, EMA oraz FDA. Jako datę zakończenia wyszukiwania podano 10 lipca 2022 r.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. European Public Assessment Report) dotyczącym leku Jakavi, zamieszczono informacje odnoszące się do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Jakavi. Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument z 2020 roku, w którym zawarto informacje jakie należy przekazać pacjentom bądź ich opiekunom, następujących zagrożeń związanych z przyjęciem terapii ruksolitynibem. Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ruksolitynibu. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5. AKL wnioskodawcy

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Jakavi

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Jakavi, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ruksolitynibem należą:

- zakażenia układu moczowego,
- pólpasiec,
- zapalenie płuc,
- niedokrwistość,
- małopłytkowość,
- neutropenia,
- kwrawienia,
- hipercholesterolemia,
- hipertriglicerydemia,
- przyrost masy ciała,
- zawroty głowy,
- bóle głowy,
- zwiększenie aktywności lipazy,
- zaparcia,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,

- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,
- nadciśnienie.

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy porównanie bezpośrednio RUX z BAT we wnioskowanej populacji wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść RUX m.in. w zakresie kontroli hematokrytu i zmniejszenia objętości śledziony o co najmniej 35%, całkowitej remisji hematologicznej, zbiorczej oceny częstość występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) mierzonego za pomocą kwestionariusza MPN-SAF o co najmniej 50% względem poziomu wyjściowego.

W ramach hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramach badań RESPONSE oraz RESPONSE 2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Przeprowadzone przez wnioskodawcę metaanalizy wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania anemii – stosowanie RUX wiązało się z częstszym jej występowaniem RD=0,12 (0,04; 0,19), w porównaniu do BAT.

W ramach niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowano istotne statystycznie różnice dotyczące świądu – stosowanie RUX wiązało się z mniejszym ryzykiem względnym występowania świądu (RESPONSE 2: RR = 0,27 (95% CI: 0,09; 0,78) p=0,015; metaanaliza: RR=0,48 (95% CI: 0,29; 0,80) p=0,004) oraz duszności – stosowanie RUX wiązało się z większym ryzykiem względnym (RR=5,55 (95% CI: 1,26; 24,46) p=0,024). Ponadto do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, świąd oraz astenia.

Główne ograniczenie AKL wnioskodawcy wynika z udziałów technologii lekowych stosowanych w ramach BAT w badaniach RESPOSNE i RESPONSE 2. Przedstawione porównania dotyczą w znacznej większości interwencji, które **nie są komparatorami** dla wnioskowanej technologii (sumarycznie w badaniu RESPONSE: **81,3%** uczestników; w badaniu RESPONSE 2: **86,7%**).

Ponadto, w ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę ograniczono metodykę badań wyłącznie do RCT oraz przeglądów systematycznych, co również wskazano w ramach pisma dotyczącego niespełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca wskazał w swojej odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych „Wyniki analizy klinicznej wskazują jednak na brak badań umożliwiających porównanie ruksolitynibu z niektórymi, refundowanymi we wskazaniu PV substancjami czynnymi”. Ponadto wnioskodawca powołał się także na wytyczne AOTMiT, zgodnie z którymi do analizy skuteczności klinicznej należy włączać przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych. Ograniczenie wyszukiwania wyłącznie do dowodów naukowych najwyższej jakości, należy ocenić krytycznie, gdyż uniemożliwiło dokonanie porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami, a tym samym ograniczyło możliwość wnioskowania na podstawie przeprowadzonych analiz.

Mając powyższe na uwadze należy wskazać, iż wnioskowanie na temat skuteczności RUX w porównaniu z refundowanymi technologiami, na podstawie analiz przedstawionych przez wnioskodawcę jest **bardzo ograniczone i wiąże się z bardzo dużą niepewnością**.

W zakwalifikowanych do opracowania przeglądach systematycznych wykazano, że istnieje ogólna korzyść kliniczna ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z PV, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na HU – wykazano statystycznie i klinicznie istotną korzyść ze stosowania ruksolitynibu w kontrolowaniu Ht i redukcji objętości śledziony. W porównaniu z najlepszą dostępną terapią, leczenie ruksolitynibem wiązało się z redukcją objawów związane z chorobą, a zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 były rzadkie, możliwe do opanowania, a częstość ich występowania była podobna w obu leczonych grupach (pCODR 2016). Wykazano, że leczenie ruksolitynibem pacjentów z PV, którzy są oporni lub nie tolerują leczenia HU wiąże się z redukcją występowania objawów związanych z chorobą oraz poprawą wydajności pracy oraz produktywności, a także ogólnym odczuciem zmiany i jakością życia w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (Cingam 2019). Wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem raportowano niższy wskaźnik zapadalności na zakrzepicę, w porównaniu do chorych przyjmujących najlepszą dostępną terapię, jednak odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Masciulli 2020).

W opracowaniach dotyczących terapii interferonem odnotowano, że terapia interferonem powoduje ogólną poprawę parametrów hematologicznych, wielkości śledziony i objawów związanych z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Raportowano, że leczenie interferonem, oprócz odpowiedzi hematologicznej może również powodować remisję molekularną (Gu 2021). Bewersdorf i wsp. wskazuje, że IFN jest silną opcją terapeutyczną zarówno dla pacjentów nieleczonych, jak i opornych na leczenie hydroksymocznikiem, a skuteczność preparatów pegylowanych i niepegylowanych jest porównywalna. Zdarzenia niepożądane pozostają głównym ograniczeniem terapii IFN, jednak raportowany wysoki wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie i trwała remisja molekularna sugerują, że IFN jest rozsądną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ET lub PV (Bewersdorf 2021).

Przedstawione powyżej wyniki opracowań wtórnych są zgodne z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy na podstawie wyników badań RESPONSE oraz RESPONSE 2. Należy mieć na uwadze, iż wymienione powyżej opracowania wrotne uwzględniały m.in. wyniki z badań RESPONSE oraz RESPONSE 2 (z wyjątkiem publikacji Gu 2021).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena „efektywności kosztowej ruksolitynibu (Jakavi) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych w porównaniu z najlepszą dostępną terapią lub interferonem alfa.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla ruksolitynibu (RUX) jest najlepsza dostępna terapia (ang. best available therapy, BAT), w ramach której uwzględniono stosowanie: powtórnego leczenia hydroksymocznikiem, interferonu (pegylowany interferon alfa-2a), anagrelidu, busulfanu, radioaktywnego fosforu (P-32)³ bądź brak terapii. Jednakże, ostatecznie w ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne: ruksolitynib vs interferon oraz ruksolitynib vs BAT, zakładając tę samą skuteczność i bezpieczeństwo dla interferonu oraz BAT (element różniący stanowiły koszty ww. terapii). W AE nie przedstawiono uzasadnienia takiego podejścia.

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wnioskodawca wskazał, iż „Ze względu na to, że nie zidentyfikowano znaczących kosztów po stronie pacjenta a leczenie chemioterapeutykami jest w pełni finansowane przyjęto, że wyniki z perspektywy płatnika są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej”. Model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę nie pozwalał na wygenerowanie wyników AE z perspektywy wspólnej. Uwzględniono dożywni horyzont czasowy: „kohortę symulowano maksymalnie do 100. urodzin”.

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano model typu *partitioned survival*, w którym czas przebywania pacjenta w poszczególnych stanach zdrowia oparto na podstawie krzywych przeżycia: krzywą przeżycia całkowitego (OS) wykorzystano do określenia odsetka żyjących pacjentów oraz krzywą przeżycia dla czasu na leczeniu ruksolitynibem służącą do oszacowania odsetka pacjentów żyjących i leczonych wnioskowaną technologią. Wnioskodawca wskazał, iż „wybrany typ modelu pozwala na właściwe modelowanie przebiegu czerwienicy prawdziwej i odpowiada danym zbieranym w czasie trwania badań RESPONSE i RESPONSE-2, będących głównym źródłem danych o skuteczności ruksolitynibu”.

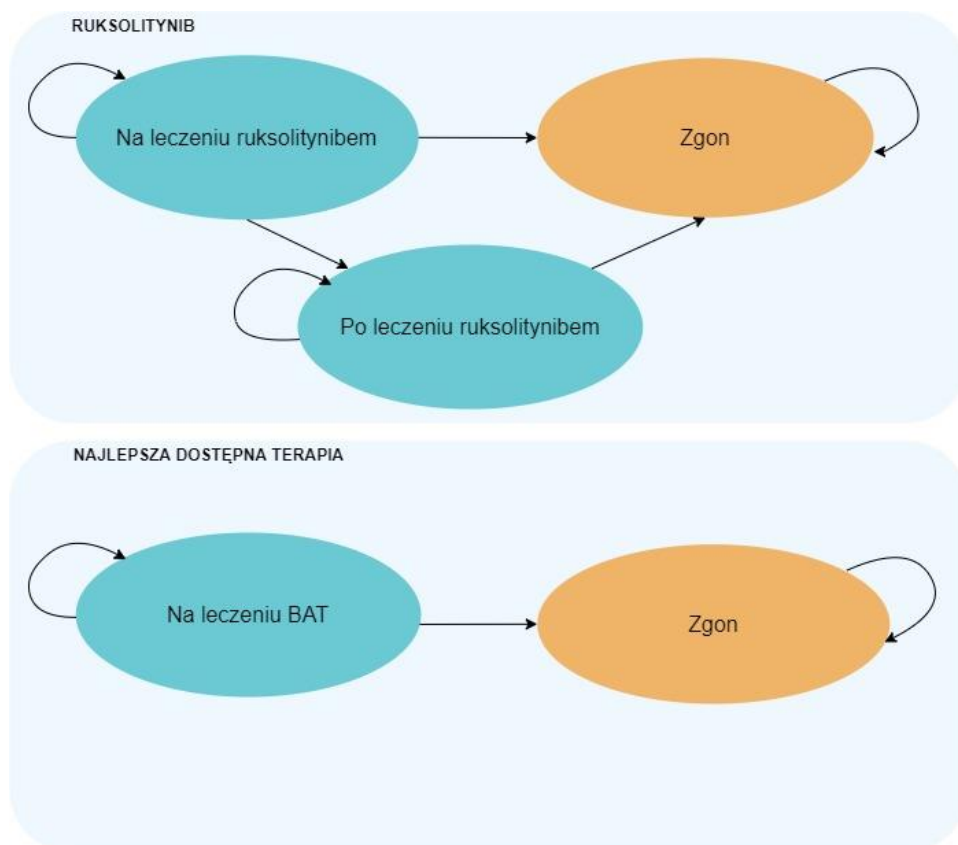
W modelu uwzględniono następujące, wykluczające się stany zdrowia:

- ramię ruksolitynibu:
 - „na leczeniu ruksolitynibem”,
 - „po leczeniu ruksolitynibem (pacjenci żyjący po zaprzestaniu terapii ruksolitynibem i rozpoczynający leczenie BAT)” – „pacjenci w stanie zdrowia po leczeniu ruksolitynibem otrzymują leczenia BAT a tym samym dotyczą ich te same koszty i użyteczności jak pacjentów z ramienia BAT”,
 - „zgon”;
- ramię BAT:
 - „na leczeniu BAT”,
 - „zgon”.

„Model zakłada, że pacjenci po zakończeniu leczenia ruksolitynibem nie mogą w przyszłości rozpocząć ponownie leczenia lekiem Jakavi”.

³ Jednakże ostatecznie wnioskodawca wskazał, iż „Fosfor radioaktywny nie jest w Polsce finansowany. W związku z tym nie oszacowano kosztów terapii fosforem radioaktywnym z perspektywy NFZ”.

Schemat struktury modelu oraz zasady przechodzenia między poszczególnymi stanami przedstawiono na poniższej rycinie.



Ryc. 16 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy uwzględniono występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz działań niepożądanych. Wnioskodawca wskazał, iż „zdarzenia zakrzepowo-zatorowe nie były modelowane jako osobny stan zdrowia, gdyż dane dotyczące przeżycia całkowitego uwzględniały wpływ tych zdarzeń na prawdopodobieństwo zgonu w modelowanej populacji”. Natomiast nie uwzględniono możliwości transformacji PV do ostrej białaczki szpikowej czy mielofibrozy. Jako uzasadnienie takiego podejścia wnioskodawca wskazał: „taka decyzja wynikała z małej częstości takich zdarzeń. Ponadto takie zdarzenia występują najczęściej po długim czasie od rozpoznania stąd też dane z badania RESPONSE nie pozwalają ocenić częstości tego zdarzenia w ramieniu BAT. Większość pacjentów leczonych początkowo BAT skorzystała z możliwości przejścia na terapię ruksolitynibu. Stąd też, nie jest możliwe określenie różnicy między ruksolitynibem a BAT pod względem częstości występowania ostrej białaczki szpikowej oraz transformacji do mielofibrozy”.

Długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wynosi 1 miesiąc, zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy: RESPONSE (dane dotyczące pacjentów ze splenomegalią) i RESPONSE-2 (dane dotyczące pacjentów bez splenomegalii).

W ramieniu wnioskowanej interwencji, odsetki pacjentów: na leczeniu ruksolitynibem, po leczeniu ruksolitynibem i zmarłych w każdym cyklu modelu określono na podstawie krzywej przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem (badania RESPONSE i RESPONSE-2) oraz HR dla OS względem BAT. „Dane dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem pochodziły z badania RESPONSE z datą odcięcia 256 tygodni oraz z badania RESPONSE-2 z datą odcięcia 156 tygodni.” „Przeżycie całkowite dla ruksolitynibu określono na podstawie wartości HR dla ruksolitynibu względem BAT. Oszacowane HR pochodziło z MAIC dla ruksolitynibu względem BAT z rejestru GEMFIN dla populacji zbieżnej z populacją badania RESPONSE. Nie było możliwe

wyznaczenie HR względem BAT dla badania RESPONSE-2 z uwagi na brak zgonów w ramieniu ruksolitynibu przed 80. tygodniem badania. Z tego względu założono, że ruksolitynib w takim samym stopniu poprawia przeżycie względem BAT jak oszacowano dla populacji badania RESPONSE”.

Czas przebywania w stanie zdrowia „na leczeniu ruksolitynibem” oszacowano na podstawie krzywej przeżycia dla czasu do zaprzestania leczenia ruksolitynibem, wykorzystano dane z badań RESPONSE (do 256 tygodnia) i RESPONSE-2 (do 156 tygodnia), a następnie ekstrapolowano wyniki do długości horyzontu AE wnioskodawcy.

Dla ramienia BAT (stan zdrowia: leczenie BAT) odsetki pacjentów w każdym cyklu modelu oszacowano na podstawie przeżycia całkowitego dla BAT. Wykorzystano dane pacjentów z rejestru GEMFIN (hiszpański rejestr pacjentów z czerwienicą prawdziwą), „którzy zostali dopasowani tak by grupa ta odpowiadała charakterystyce pacjentów badania RESPONSE (tydzień 256) dla pacjentów ze splenomegalią i RESPONSE-2 (tydzień 80) dla pacjentów bez splenomegalii”.

Ze względu na fakt, iż dane z badań RESPONSE i RESPONSE-2 oraz rejestru GEMFIN obejmowały krótszy okres obserwacji niż horyzont AE wnioskodawcy, wystąpiła konieczność ekstrapolacji danych z obserwacji. Wnioskodawca wskazał, że „proces ekstrapolacji przebiegał zgodnie z wytycznymi NICE DSU (DSU 14). Do danych z badania dopasowano krzywe przeżycia o różnym rozkładzie. Obliczono parametry statystyczne oceniające dopasowanie krzywych, tj. informacyjne kryterium Akaikego (AIC), Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC).”

„(...) w modelu wykonano następujące założenie: oszacowana śmiertelność w cyklu nie mogła być mniejsza niż śmiertelności populacji generalnej (wartości przyjęto za danymi GUS z 2019 roku (GUS 2019) z uwagi na występowanie pandemii COVID-19 a przez to zwiększonymi dla 2020 roku prawdopodobieństwami zgonu. Wartości z 2020 roku przyjęto w ramach scenariusza analizy wrażliwości (GUS 2020)).”

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: ruksolitynibu, BAT (pegylowanego interferonu alfa-2a, anagrelidu, busulfanu oraz hydroksymocznika);
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty upustu krwi (uwzględniono koszty procedury: wenesekcja);
- koszty działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia: bóle głowy, biegunka, zmęczenie, wysypka, skurcze mięśni, duszność, ból brzucha, astania, anemia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, neutropenia);
- koszty zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

„Przyjęto, że koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym będzie taki sam jak w przypadku programu lekowego dla mielofibrozy (B.81). Takie założenie przyjęto po przeanalizowaniu zapisów obu programów lekowych oraz ChPL leku Jakavi. Zgodnie z zapisami ChPL przebieg leczenia ruksolitynibem jest kontrolowany w podobny sposób bez względu na wskazanie.”

Wnioskodawca w AE uwzględnił koszty leczenia działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia i założył, iż leczone będą one w ramach hospitalizacji. „W modelu założono, że działanie niepożądane występuje u pacjenta raz w ciągu 32 tygodni (1 zdarzenie na 32 tygodnie = 0,14 zdarzenia na cykl). Ponadto założono, że działania niepożądane występują w okresie leczenia.”

Wnioskodawca założył równy udział poszczególnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, tj. udaru mózgu, zawału serca, zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej, uzasadniając to brakiem szczegółowych danych. „Nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, kosztów późniejszej opieki ambulatoryjnej, kosztów leczenia ewentualnych powikłań tych zdarzeń”, wskazując, że częstość tych zdarzeń jest większa w ramieniu komparatora (tj. BAT).

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca wskazał, iż w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego wartości użyteczności „nie odnaleziono publikacji zawierających użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu” wnioskodawcy. W związku z tym, w AE wnioskodawcy wykorzystano zestaw użyteczności oszacowany przez

autorów oryginalnego modelu, uwzględniający dane dotyczące jakości życia z badań RESPONSE i RESPONSE-2. „Zestaw ten został również wykorzystany w modelu złożonym do szkockiej agencji HTA (SMC 2019)”.

„W modelu założono, że różnice w użyteczności stanów zdrowia będą zależały od stosowanego leczenia. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia ruksolitynibem rozpoczynają leczenie BAT. Stąd też użyteczność ich stanu zdrowia była taka sama jak użyteczność stanu zdrowia pacjentów ramienia BAT.”





















„Nie uwzględniono dodatkowego spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych. Uznano, że spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi został uwzględniony w oszacowanej użyteczności dla pacjentów leczonych ruksolitynibem i BAT. Z analizy nie wykluczano pacjentów z działaniami niepożądanymi.” Wnioskodawca uznał natomiast, że ze względu na niewielką częstotliwość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przyjęte na podstawie badania RESPONSE wartości użyteczności mogą nie w pełni odzwierciedlać związany z nimi spadek wartości użyteczności. W związku z tym, dla zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oddzielnie uwzględniono spadek użyteczności.

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 38. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie		Źródło									
Charakterystyka pacjentów	wiek, średnia (SD) [lata]	pacjenci ze splenomegalią: 63,74 (9,77) pacjenci bez splenomegalii: 62,8 (11,31)		Badania RESPONSE i RESPONSE-2									
	masa ciała, średnia (SD) [kg]	pacjenci ze splenomegalią: 77,80 (15,83) pacjenci bez splenomegalii: 78,60 (14,59)											
	odsetek mężczyzn	pacjenci ze splenomegalią: 54,0% pacjenci bez splenomegalii: 52,7%											
	odsetek pacjentów ze splenomegalią	24,50%		Alvarez-Larran 2012									
Przeżycie całkowite ruksolitynibu		Tabela 39. Średnie przeżycie całkowite (OS) [lata] <table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja</th> <th>Ruksolitynib</th> <th>BAT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Populacja	Ruksolitynib	BAT							Badania RESPONSE i RESPONSE-2, rejestr GEMFIN, założenia wnioskodawcy
Populacja	Ruksolitynib	BAT											
													
													
Krzywe przeżycia w ramieniu BAT		rozkład wykładniczy											
Krzywa dla czasu na leczeniu ruksolitynibem		rozkład wykładniczy		Badania RESPONSE i RESPONSE-2, założenia wnioskodawcy									
Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na cykl		ruksolitynib: 0,0010 BAT: 0,0068		Badanie RESPONSE									
Częstość występowania działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia		Tabela nr 8. AE wnioskodawcy											
Wartości użyteczności stanów zdrowia													
Stan zdrowia	leczenie ruksolitynibem	0,890		Model ekonomiczny, badania RESONSE i RESPONSE-2									
	leczenie BAT	0,782											
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym	zawał serca	-0,0409		Sullivan 2005, Sullivan 2006									
	zakrzepica żył głębokich	-0,0380											
	zatorowość płucna	-0,0198											
	udar niedokrwienny	-0,0483											
	średnia dla zdarzenia zakrzepowo-zatorowego	-0,0368		Średnia arytmetyczna z badań: Sullivan 2005 i Sullivan 2006									
Koszty													
ruksolitynib	 (koszt NFZ)			Założenia wnioskodawcy									

Parametr	Wartość / założenie	Źródło
Koszty działań niepożądanych	Tabela nr 23. AE wnioskodawcy	JGP 2020
Koszty zdarzeń zakrzepowo-zatorowych	Tabela nr 24. AE wnioskodawcy	JGP 2020

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki CUA: ruksolitynib vs pegylowany interferon alfa-2a

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej, porównanie ruksolitynib vs INF

Parametr	Perspektywa NFZ	
	ruksolitynib	peg-INF-2a
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ruksolitynibu w miejsce pegylowanego interferonu alfa-2a jest . Oszacowany ICUR dla porównania ruksolitynib vs peg-INF-2a wyniósł . Wartości te, znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki CUA: ruksolitynib vs BAT

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania ruksolitynibu względem BAT (przedstawione w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych), uwzględniające zaktualizowane ceny leków wchodzących w skład BAT.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej, porównanie ruksolitynib vs BAT

Parametr	Perspektywa NFZ	
	ruksolitynib	BAT
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT jest . Oszacowany ICUR dla porównania ruksolitynib vs BAT wyniósł . Wartości te, znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy

wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ, wynosi dla poszczególnych wnioskowanych dawek:

- dla porównania: ruksolitynib vs peg-INF-2a:
 - 5 mg: [REDACTED]
 - 10 mg: [REDACTED]
 - 15 mg: [REDACTED]
 - 20 mg: [REDACTED]
- dla porównania: ruksolitynib vs BAT⁵:
 - 5 mg: [REDACTED]
 - 10 mg: [REDACTED]
 - 15 mg: [REDACTED]
 - 20 mg: [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED]

W związku z faktem, iż w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy odnaleziono i włączono randomizowane badania (RESPONSE i RESPONSE-2), dowodzące wyższość ruksolitynibu nad BAT (w którego skład wchodził także interferon), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenie (łącznie 8 scenariuszy):

- brak dyskontowania;
- alternatywną długość horyzontu czasowego: 10 lat;
- uwzględnienie alternatywnego rozkładu:
 - dla krzywej OS dla BAT (rozkład Weibulla),
 - dla krzywej przeżycia dla czasu na leczeniu ruksolitynibem (rozkład Weibulla);
- przyjęcie alternatywnej wartości HR względem BAT (HR=1);
- alternatywny zestaw wartości użyteczności (wyznaczony metodą EQ-5D);
- uwzględnienie wyłączenie populacji ze splenomegalią;
- alternatywne dawkowanie peginterferonu alfa-2a (180 µg/tydz.).

Dodatkowo, w związku z objęciem refundacją po dacie złożenia wniosku ropeginterferonu alfa-2B, na prośbę analityków Agencji, w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym przy niezmienionych parametrach klinicznych zmodyfikowano parametry kosztowe peginterferonu alfa-2a, zgodne z kosztem leczenia ropeginterferonem alfa-2B.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 3.2.1. AE wnioskodawcy.

⁴ 175 926 PLN/QALY

⁵ Zaktualizowane ceny progowe, uwzględniające aktualne dane kosztowe, przedstawione na prośbę analityków Agencji w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych.

Tabela 45. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ ICUR [PLN/QALY]	
Ruksolitynib vs peginterferon alfa-2a			
Wartość analizy podstawowej			
HR względem BAT	HR=1		
Alternatywna długość horyzontu czasowego	10 lat		
Alternatywny koszt interferonu	koszt ropeginterferonu alfa-2B		
Ruksolitynib vs BAT			
Wartość analizy podstawowej			
HR względem BAT	HR=1		
Alternatywna długość horyzontu czasowego	10 lat		
Uwzględniona populacja	wyłącznie pacjenci ze splenomegalią		

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazały, iż największy wpływ na oszacowania AE (tj. największy wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej),

Natomiast dla porównania ruksolitynib vs interferon,

Dla porównania ruksolitynib vs BAT najniższą wartość ICUR,

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Po dacie złożenia wniosku zmianie uległa wysokość progu opłacalności. Jednakże model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę nie dawał możliwości przeprowadzenia obliczeń analizy probabilistycznej z uwzględnieniem zaktualizowanego progu.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy dla wcześniejszej (aktualnej na dzień złożenia wniosku) wysokości progu opłacalności, znajdują się w rozdz. 3.2.2. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W AE wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne dla ruksolitynibu: względem pegylowanego interferonu alfa-2a oraz względem BAT. W ramach APD wskazano, iż w na terapię BAT składa się leczenie: pegylowanym interferonem alfa-2a, dakarbazyną, etopozydem, hydroksymocznikiem, melfalanem, anagrelidem, a także możliwość terapii busulfanem. Natomiast w AE wnioskodawcy, w ramach terapii BAT uwzględniono jedynie: powtórne leczenie hydroksymocznikiem, anagrelid i busulfan, pomijając: dakarbazynę, etopozyd oraz melfalan. Nie przedstawiono uzasadnienia braku uwzględnienia części substancji mogących składać się na terapię BAT (patrz również weryfikacja spójności wyboru

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku – rozdz. 3.6. niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Zarówno dla porównania ruksolityn b vs interferon alfa-2a i ruksolitynib vs BAT przeprowadzono CUA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Wnioskodawca wskazał, iż „Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (MZ 2021) analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Ze względu na to, że nie zidentyfikowano znaczących kosztów po stronie pacjenta a leczenie chemioterapeutykami jest w pełni finansowane przyjęto, że wyniki z perspektywy płatnika są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej”. Należy jednak zauważyć, iż model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę nie dawał możliwości wygenerowania wyników z perspektywy wspólnej. Ponadto, nie przedstawiono żadnego oszacowania kosztów ponoszonych przez pacjenta, w związku z tym nie było możliwości weryfikacji, czy są „nieznaczące”.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał wnioskowaną technologię z leczeniem peginterferonem alfa-2A, a także z terapią BAT, w ramach której stosowano: w badaniu RESPONSE: HU, IFN/peg-IFN, anagrelid, IMiDs, pipobroman, więcej niż jedną standardową terapię lub brak leczenia, a w badaniu RESPONSE-2: HU, IFN/peg-IFN, anagrelid, IMiDs, pipobroman, lenalidomid, więcej niż jedną standardową terapię, inne leczenie lub brak leczenia. Natomiast w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy, w ramach BAT nie był stosowany busulfan, uwzględniony w AE wnioskodawcy. Dodatkowo należy zauważyć, iż substancje stanowiące zaliczane do BAT, stanowiące komparator dla wnioskowanej technologii, w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy stosowały niewiele nie odsetki pacjentów (patrz też rozdz. 4.1.3.) Wnioskodawca przyjął założenie o jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie wszystkich substancji stosowanych w ramach BAT oraz pegylowanego interferonu alfa-2A.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy. W opinii analityków Agencji jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy wykorzystano zestaw użyteczności oszacowany przez autorów oryginalnego modelu, uwzględniający dane dotyczące jakości życia z badań RESPONSE i RESPONSE-2.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną i scenariuszową analizę wrażliwości (osobno dla porównań ruksolitynib vs interferon alfa-2a i ruksolityn b vs BAT).

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- „Analiza ekonomiczna została wykonana w horyzoncie dożywnim z uwagi na wpływ leczenia na przeżycie całkowite oraz chroniczny przebieg czerwonicy prawdziwej. Dane z badań klinicznych obejmowały znacznie krótszy okres stąd wystąpiła konieczność ekstrapolacji danych. Wiarygodność ekstrapolacji potwierdził ekspert kliniczny na etapie budowy modelu wskazując, że średnie oszacowane przeżycie całkowite odzwierciedla rzeczywistość kliniczną”;
- „W badaniu RESPONSE-2 (populacja bez splenomegalii) nie zarejestrowano zgonów w ramieniu ruksolitynibu do 80 tygodnia badania. Stąd też do określenia wpływu efektu leczenia ruksolitynibem na przeżycie całkowite w tej grupie chorych wykorzystano dane z badania RESPONSE (populacja

ze splenomegalią). W wykonanym MAIC dla populacji GEMFIN i badania RESPONSE nie brano pod uwagę występowania splenomegalii jako zmiennej współwystępującej”;

- „Ograniczeniem analizy jest wykorzystanie użyteczności oszacowanych na podstawie kwestionariusza specyficznego chorobowo, które wymagało wykonaniu kilku założeń. Jednakże istniały wątpliwości co do dobrego odzwierciedlenia zmian użyteczności za pomocą EQ-5D. Objawy mielofibrozy są zbliżone do objawów w przebiegu czerwienicy prawdziwej. Analizy psychometryczne wskazały na wątpliwości co do prawidłowego funkcjonowania EQ-5D i EORTC-QLQ-C30 w populacji pacjentów z mielofibrozą (Rafia 2015, Mukuria 2015)”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii zarówno względem peginterferonu alfa-2A i BAT wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

Wyboru typu analizy dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośrednich badań klinicznych (RCT) dla ruksolitynibu porównywanego z BAT, w ramach którego stosowany był też interferon lub peginterferon. W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla porównania ruksolitynibu (populacja ogólna ramienia ruksolitynibu) z interferonem/peginterferonem (subpopulacja wyodrębniona z ramienia BAT). Należy jednak zwrócić uwagę, iż dla wyodrębnionej subpopulacji nie przeprowadzono stratyfikacji, w związku z czym dla przeprowadzonego porównania (ruksolitynib vs interferon/peginterferon) nie została zachowana randomizacja. Ponadto, w badaniach RCT w ramach BAT, interferon lub peginterferon stosował niewielki odsetek pacjentów (RESPONSE: 11,6%, RESPONSE-2: 13,3%). W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji istnieje niepewność odnośnie poprawności wyboru przez wnioskodawcę techniki analitycznej, a wymienione powyżej ograniczenia mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowanych wyników CUA.

W AE wnioskodawcy, w ramach BAT uwzględniono stosowanie anagrelidu, busulfanu i hydroksymocznika, natomiast jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano także inne substancje (tj. dakarbazynę, etopozyd i melfalan) (patrz też rozdz. 3.6. oraz 5.3. niniejszej AWA). W ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych, wnioskodawcę wskazał, iż „Rzeczywiście w ramach BAT nie uwzględniono wszystkich aktualnie refundowanych technologii w leczeniu PV. Wyniki analizy klinicznej wskazują jednak na brak badań umożliwiających porównanie ruksolitynibu z niektórymi, refundowanymi we wskazaniu PV substancjami czynnymi, a wyniki ankiety klinicznej wśród ekspertów klinicznych dowodzą, że część refundowanych substancji czynnych w PV nie jest stosowana w realnej praktyce klinicznej w Polsce. Z uwagi zatem na brak danych klinicznych oraz brak obecności niektórych substancji w praktyce klinicznej leczenia PV w Polsce zdecydowano się nie uwzględniać ich jako komparatory w analizach”. Pominięcie części refundowanych w Polsce komparatorów wpływa na ograniczoną wiarygodność oszacowań przedstawionych w AE wnioskodawcy.

Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest również przyjęcie arbitralnego założenia o takiej samej skuteczności wszystkich substancji stosowanych w ramach BAT oraz peginterferonu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych założeń dotyczących skuteczności komparatorów.

Wyniki AE przedstawiono wyłącznie z perspektywy NFZ, a model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę nie daje możliwości wygenerowania wyników z perspektywy wspólnej. Ponadto, w modelu zablokowano możliwość zmiany wysokości progu opłacalności dla oszacowań analizy probabilistycznej. Do komórki nazwanej „WTP_threshlod”, wykorzystywanej następnie w wielu formułach modelu, przypisano niezmienną wartość „155 514”. Należy zauważyć, iż na dzień złożenia wniosku wartość progu opłacalności w Polsce wynosiła 166 758 PLN/QALY. W związku z powyższym, nie jest wiadome czy wyniki analizy probabilistycznej przedstawione w ramach AE wnioskodawcy odzwierciedlają stan aktualny na dzień złożenia wniosku czy odnoszą się do wcześniejszej wysokości progu. Ponadto, analitycy Agencji nie mieli możliwości przeprowadzenia aktualizacji analizy probabilistycznej (uwzględniającej wysokość progu aktualną na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA).

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: danych literaturowych oraz arbitralnych założeń wnioskodawcy.

W związku z faktem, iż horyzont AE wnioskodawcy przekraczał okres obserwacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy i wykorzystanych następnie w ramach AE, konieczna była ekstrapolacja danych – potrzebę tą wnioskodawca uznał za ograniczenie analizy. Również zdaniem analityków Agencji może to wpływać na niepewność oszacowań. Należy także zwrócić uwagę, iż wyniki analizy wrażliwości wskazują, że na wyniki AE duży wpływ miało uwzględnione alternatywnej długości horyzontu czasowego.

W AE wnioskodawcy do oszacowania przeżycia całkowitego dla BAT wykorzystano dane pacjentów z rejestru GEMFIN. Wskazano, że dokonano dopasowania „tak by grupa ta odpowiadała charakterystyce pacjentów badania RESPONSE (tydzień 256) dla pacjentów ze splenomegalią i RESPONSE-2 (tydzień 80) dla pacjentów bez splenomegalii”. Jednakże nie doprecyzowano czy uwzględniono dane z rejestru GEMFIN dla ogólnej populacji z PV, czy dane dla subpopulacji pacjentów z PV, u których stwierdzono nieskuteczność/nietolerancję leczenia hydroksymocznikiem, nie wskazano zakresu przeprowadzonego dopasowania. Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił żadnego źródła danych / publikacji, z której zostały zaczerpnięte dane z rejestru GEMFIN. Analitycy Agencji, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania weryfikującego w ramach AKL odnaleźli publikację Alvarez-Larran 2022, w której opisano wyniki rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie hiszpańskiego rejestru czernienicy prawdziwej, dotyczącej pacjentów z PV u których stwierdzono nieskuteczność/nietolerancję leczenia hydroksymocznikiem (patrz też rozdz. 4.2.2.1. niniejszej AWA). Zdaniem analityków Agencji, do oszacowań AE powinny być wykorzystane dane dotyczące populacji możliwie najbardziej odpowiadającej populacji wnioskowanej, tj. pacjentów z PV ze stwierdzoną nieskutecznością lub nietolerancją terapii hydroksymocznikiem, niezależnie od statusu splenomegalii.

W AE wnioskodawcy uwzględniono obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku (tj. obwieszczenie MZ z 21.06.2022 r.). Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (aktualne Obwieszczenie MZ: z dnia 20.02.2023 r.), jednakże nie miała ona istotnego wpływu na wyniki przedstawione w AE wnioskodawcy oraz nie wpłynęła na zmianę wnioskowania AE: zmianie nie uległy ceny leków, których koszty oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z obwieszczenia MZ (tj. pegylowanego interferonu alfa-2a oraz busulfanu). Natomiast refundacją został objęty ropeginterferon alfa-2B. Wnioskodawca na prośbę analityków Agencji, w ramach przekazanych uzupełnień do analiz, przedstawił dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym uwzględniono koszty ropeginterferonu alfa-2B (patrz rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu oraz ujawnienia ewentualnych błędów modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i analizę konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania: sprawdzono uzyskiwane wyniki „w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (np.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora)”. W AE wnioskodawcy nie przedstawiono wyników przeprowadzonych działań, nie wskazano czy zidentyfikowano jakiegokolwiek błędy oraz w przypadku ich wystąpienia, podjętych w związku z tym działań.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dotyczące stosowania ruksolitynibu, złożone do agencji HTA: irlandzkiej (NCPE 2016), szkockiej (SMC 2019), australijskiej (PBAC 2019) i kanadyjskiej (CADTH 2016).

W odniesieniu do walidacji zewnętrznej, wnioskodawca wskazał na brak „danych z badań obserwacyjnych i klinicznych dla dłuższego okresu obserwacji niż w wymienionych badaniach (**komentarz analityka Agencji**: z badań RESPONSE i RESPONSE-2 oraz danych z rejestru GEMFIN) stąd też ograniczało to możliwość wykonania walidacji zewnętrznej”. Wskazał, iż „dane wykorzystane do parametryzowania modelu obejmowały populację zgodną z wnioskiem refundacyjnym, a krzywa przeżycia całkowitego z rejestru GEMFIN sięga 150 miesięcy (ok. 12 lat), co pozytywnie wpływa na wiarygodność modelowania w długim horyzoncie czasowym”.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że dla porównania ruksolitynibu zarówno względem peginterferonu alfa-2A i BAT, stosowanie ruksolitynibu jest

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia w analizie części komparatorów (tj. dakarbazyny, etopozydu i melfalanu).

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa także przyjęcie arbitralnego założenia o takiej samej skuteczności wszystkich substancji stosowanych w ramach BAT oraz peginterferonu, konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności, a także brak informacji czy dane pacjentów z rejestru GEMFIN odnosiły się do subpopulacji pacjentów z PV ze stwierdzoną nieskutecznością lub nietolerancją terapii hydroksymocznikiem.

Wątpliwości analityków Agencji budzi także poprawność wyboru typu analiz w AE wnioskodawcy, co również może wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy.

W jednej z odnalezionych przez wnioskodawcę analiz ekonomicznych (SMC 2019) zastosowano ten sam model co w AE wnioskodawcy. Autorzy dokumentu SMC 2019 wskazali następujące ograniczenia modelu:

- źródła danych dla wykorzystanych w modelu wartości użyteczności: w wariantcie podstawowym wykorzystano miary specyficzne dla choroby, oparte na „przeciętnym” pacjencie (których użycie wymagało dokonania dodatkowych założeń), a nie dostępne dane EQ-5D. Wskazano, że uwzględnienia danych EQ-5D z badania RESPONSE zwiększało wartość oszacowanego współczynnika ICER z 28 574 £/QALY (w wariantcie podstawowym) do 32 905 £/QALY;
- oparcie oszacowań dotyczących przeżycia całkowitego na porównaniu MAIC. Wskazano, iż było to podejście prawidłowe, ale obarczone ograniczeniami. Wyniki modelowania były wrażliwe na oszacowania OS, a testowanie natychmiastowego zatrzymania efektu leczenia w zakresie OS (tj. uwzględnienie HR=1 po dla horyzontu przekraczającego okres obserwacji z badania) spowodowało wzrost ICER do ponad 40 000 £/QALY, przy czym mniej pesymistyczne scenariusze również zwiększały ICER;
- niepewność wykorzystanych danych z porównania MAIC w zakresie OS – wskazano, że chociaż oszacowany 95% przedział ufności dla HR nie zawiera wartości „1”, istnieje znaczna niepewność co do HR, co wpływa na niepewność oszacowania ICER.

W pozostałych odnalezionych przez wnioskodawcę analizach ekonomicznych zastosowano inne modele niż w AE wnioskodawcy. W analizie australijskiej (PBAC 2019) stany zdrowia były determinowane wystąpieniem odpowiedzi na leczenie, natomiast w analizach kanadyjskiej (CADTH 2016) i irlandzkiej (NCPE 2016) uzależniono OS od statusu kontroli liczby białych krwinek. W analizie SMC 2019 podobnie, jak w AE wnioskodawcy uwzględniono dożywni horyzont czasowy, natomiast w pozostałych analizach horyzont czasowy był krótszy i wynosił 20 lat (PBAC 2019) lub 15 lat (CADTH 2016, NCPE 2016).

W 2021 r. w Agencji oceniano wniosek refundacyjny dotyczący leku Besremi (ropeginterferon alfa-2B) w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawów splenomegalii, w ramach katalogu chemioterapii. W analizie ekonomicznej dla ropeginterferonu alfa-2B również przyjęto dożywni horyzont czasowy (wynoszący 40 lat). Jako komparatory uwzględniono HU i peginterferon alfa-2A. Ze względu na dostępne dane, dla porównania ropeginterferonu alfa-2B z HU przeprowadzono CUA, natomiast dla porównania ropeginterferonu alfa-2B względem peginterferonu alfa-2A zastosowano zestawienie kosztów.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Jakavi (ruksolitynib) w ramach programu lekowego dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych”.

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym (obejmującym lata: 2023-2024).

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację, w której ruksolitynib nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (założono brak stosowania wnioskowanej technologii oraz stosowanie BAT, tj. hydroksymocznika, pegylowanego interferonu alfa-2a, anagrelidu lub busulfanu). W scenariuszu nowym założono, że ruksolitynib będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji oraz będzie przejmować udziały BAT (tj. hydroksymocznika, pegylowanego interferonu alfa-2a, anagrelidu lub busulfanu).

Różnice między ww. scenariuszami wyznaczyły inkrementalne wydatki płatnika. „Założono stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego. W tym celu oszacowano stałą miesięczną liczbę włączanych pacjentów dla I i dla II roku. Założono, że miesięczna liczba włączanych pacjentów jest stała z uwagi na możliwości realizacji kontraktów przez świadczeniodawców mających podpisane umowy z NFZ.”

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od oszacowanej liczebności populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową oszacowano wyłącznie na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Jako uzasadnienie takiego podejścia wnioskodawca wskazał brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla Polski oraz znaczącą rozbieżność pomiędzy danymi z innych krajów.

W scenariuszu podstawowym oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na

Do oszacowania liczebności pacjentów, u których ruksolitynib będzie stosowany w scenariuszu nowym wykorzystano oszacowania liczebności populacji docelowej oraz krzywą przeżycia dla czasu utrzymywania się na leczeniu ruksolitynibem w badaniach RESPONSE (populacja ze splenomegalią) i RESPONSE-2 (populacja

bez splenomegalii). Założono, na podstawie publikacji Alvarez-Larran 2012, że udział pacjentów ze splenomegalią w populacji wynosi 24,5%.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków: ruksolitynibu i komparatorów,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- pozostałe koszty: upusty krwi, leczenie działań niepożądanych oraz leczenie zdarzeń zakrzepowozatorowych.

Wyżej wymienione koszty oszacowano zgodnie z oszacowaniami AE wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA).

Rozpowszechnienie poszczególnych substancji aktualnie stosowanych w ramach BAT w leczeniu PV określono na podstawie [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Rozpowszechnienie BAT

Substancja	Odsetek pacjentów leczonych w Polsce [redacted]
hydroksymoczn k	[redacted]
Interferon lub pegylowany interferon alfa-2a	[redacted]
anagrelid	[redacted]
busulfan	[redacted]
fosfor radioaktywny	[redacted]
brak terapii (brak terapii cytotoredukcyjnej)	[redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE] kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ. Wydatki te wyniosą: [REDAKTOWANE]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie [REDAKTOWANE]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2 letni horyzont, zgodnie z wytycznymi AOTMIT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przyjął arbitralne założenia, że wnioskowana technologia przejmie 100% rynku BAT, a pacjenci będą stopniowo włączani do wnioskowanego PL. Założono stałą miesięczną liczbę włączanych pacjentów. Jednakże nie wskazano jaką liczbę przyjęto ani nie testowano ww. założeń.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W APD wskazano, iż w Polsce w ramach BAT finansowane są anagrelid, dekarbazylna, etopozyd, hydroksymocznik oraz melfalan, a także interferon alfa. Natomiast w AKL, w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w skład BAT wchodziły: hydroksymocznik, interferon/peg-interferon, pipobroman, anagrelid, lenalidomid, leki immunomodulujące, brak leczenia oraz inne terapie (nie wskazano jakie), a w AE wnioskodawcy BAT obejmowało terapie: powtórne leczenie hydroksymocznikiem, interferonem, anagrelidem, busulfanem, oraz brak terapii. Patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Jakavi nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Uwzględniając zakładane przez wnioskodawcę odsetki pacjentów stosujących poszczególne dawki leki Jakavi, dawkowanie oraz oszacowaną liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – wnioskodawca w ramach

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		wniosku refundacyjnego zadeklarował dostarczenie niewystarczającej liczby za małej ilości opakowań leku Jakavi w dawkach 10 mg i 15 mg.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie bezpłatny dla pacjentów, ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na finansowanie ze środków publicznych ruksolitynibu w innym wskazaniu niż aktualnie oceniane, będzie on dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1152.0, Ruksolitynib
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę w 2 alternatywnych wariantach: minimalnym i maksymalnym.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację”)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4. AWB wnioskodawcy):

- „Ograniczeniem analizy jest brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla wnioskowanego wskazania. Z uwagi na to ograniczenie podjęto decyzję o przeprowadzeniu ankiety wśród ekspertów klinicznych, którzy zajmują się leczeniem pacjentów z nowotworami hematologicznymi. [redacted]
- „W analizie wykorzystano dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania RESPONSE. W badaniu RESPONSE-2 (populacja bez splenomegalii) nie zarejestrowano zgonów w ramieniu ruksolitynibu do 80 tygodnia badania. Stąd też do określenia wpływu efektu leczenia ruksolitynibem na przeżycie całkowite w tej grupie chorych wykorzystano dane z badania RESPONSE (populacja ze splenomegalią). Nie jest to duże ograniczenie analizy biorąc pod uwagę relatywnie krótki horyzont czasowy analizy wpływu na budżet”.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populację docelową oszacowano w wyłącznie oparciu o [redacted]

co zdaniem analityków Agencji stanowi główne ograniczenie AWB wnioskodawcy. W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie przyjętej strategii w AWB: „ [redacted]

Nie podjęto natomiast próby testowania liczebności populacji docelowej w oparciu o inne źródła danych, [redacted] np. w oparciu o dane dotyczące chorobowości dostępne na stronie Orphanet, źródłach literaturowych bądź epidemiologicznych.

Do czasu ukończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano żadnych opinii ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię. Natomiast uzyskane dane NFZ odnosiły się jedynie do liczebności pacjentów z czerwienicą prawdziwą ogółem, bez informacji u ilu pacjentów stwierdzono nieskuteczność lub oporność na terapię hydroksymocznikiem. W 2021 r. w Agencji oceniany był produkt leczniczy

Besremi (ropeginterferon alfa-2b) w ramach katalogu chemioterapii, w leczeniu czerwienicy prawdziwej, jednakże w populacji węższej niż aktualnie wnioskowana (tj. wyłącznie u pacjentów bez objawowej splenomegalii). W związku z powyższym, wobec braku dostępu do alternatywnych źródeł danych dotyczących liczebności populacji, w której ruksolitynib mógłby być stosowany w ramach wnioskowanego programu lekowego, analitycy odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych.

W AWB wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów: pominięto możliwość stosowania u pacjentów z PV dekarbazy, etopozydu oraz melfalanu, co wpływa na ograniczoną wiarygodność przedstawionych oszacowań.

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analiz wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych:

- wariant minimalny,
- wariant maksymalny.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych AWB wnioskodawcy.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny i wariant maksymalny, oszacowania wnioskodawcy (wyniki inkrementalne) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Wariant podstawowy				
Wariant maksymalny				

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazują, iż w ramach wariantu maksymalnego prognozowane wydatki względem wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej, które ze względu na zakres dostępnych danych wnioskodawca oparł
Należy podkreślić, że wszystkie oszacowania liczebności populacji

Ponadto, na ograniczoną wiarygodność przedstawionych w AWB oszacowań wpływa pominięcie możliwości stosowania u pacjentów z PV dekarbazy, etopozydu oraz melfalanu, które zostały przez wnioskodawcę wskazane jako komparatory dla ruksolitynibu.

Ponadto, wątpliwości Analityków Agencji budzi przyjęcie arbitralnego założenia, że wnioskowana technologia przejmie 100% rynku BAT i brak testowania tego założenia. Należy jednak podkreślić, że jest to założenie konserwatywne.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania leku Jakavi we wnioskowanym wskazaniu”.

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano redukcję ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W AR założono wprowadzenie odpowiedników dla leków: Erbitux (cetuksymab), Sprycel (dazatynib), Synagis (paliwizumab) oraz Xolair (omalizumab). Wskazano, iż „wybór substancji wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2021 r.”. Biorąc pod uwagę specyfikę refundacji leków w programach lekowych (tj. leki wydawane bezpłatnie), założono, że „wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej tych leków”.

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie oszczędności [REDACTED]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W ramach postępowania nie uzyskano żadnych opinii eksperckich.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym tj. w leczeniu czerwienicy prawdziwej z opornością lub nietolerancją na hydroksymocznik i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.01.2022 r. i 10.02.2023 r., przy zastosowaniu słów kluczowych jakavi oraz ruxolitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację pozytywną warunkowo (warunek: poprawa efektywności kosztowej) i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystniejsze działanie ruksolitynibu w porównaniu z dostępną terapią w przypadku leczenia czerwienicy prawdziwej, na podstawie obserwowanych wskaźników. Zauważono odpowiedzi zarówno w zakresie kontroli hematokrytu, jak i zmniejszenia rozmiaru śledziony, a także zmniejszenia objawów czerwienicy prawdziwej i poprawy jakości życia u pacjentów leczonych ruksolitynibem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak korzyści finansowych w stosunku do istniejących już opcji leczenia danej jednostki chorobowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla leku Jakavi (ruksolitynib) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2021		<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>NCPE nie zaleca refundacji ruksolitynibu (Jakavi), dopóki nie zostanie poprawiona efektywność kosztowa w stosunku do istniejących metod leczenia.</p> <p>Wskazano, iż ruksolitynib może być tak samo skuteczny lub lepszy od innych dostępnych terapii w leczeniu PV u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem, jednakże wskazano na konieczność obniżenia ceny leku Jakavi.</p>
SMC 2019	Leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą (PV), którzy wykazują oporność lub nietolerancję na hydroksymocznik (HU)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Ruksolitynib wypełnia niezaspokojoną potrzebę terapii w zakresie czerwienicy prawdziwej ze względu na ograniczone opcje leczenia pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem.</p> <p>W dwóch badaniach III fazy wykazano przewagę ruksolitynibu nad najlepszą dostępną terapią u pacjentów z PV z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem. W badaniu RESPONSE (pacjenci ze splenomegalią), ruksolitynib był korzystniejszy od najlepszej dostępnej terapii w zakresie pierwotnego wyniku kontroli hematokrytu i zmniejszenia objętości śledziony o $\leq 35\%$. W badaniu RESPONSE-2 (pacjenci bez splenomegali), ruksolitynib był lepszy od najlepszej dostępnej terapii w zakresie pierwotnego wyniku kontroli hematokrytu. Całkowitą odpowiedź hematologiczną, kluczowy drugorzędowy wynik w obu badaniach uzyskało więcej pacjentów w grupach stosujących ruksolitynib niż w grupach stosujących najlepszą dostępną terapię.</p>
CADTH 2016		<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>Komitet ds. przeglądu eksperckiego pCODR (pERC) zaleca finansowanie ruksolitynibu (Jakavi) pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Finansowanie powinno dotyczyć leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których choroba jest oporna na hydroksymocznik (HU) lub którzy nie tolerują HU. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>choroby. Uznano, że istnieje korzyść kliniczna przy zastosowaniu ruksolitynibu w porównaniu ze standardową terapią, na podstawie obserwowanych wskaźników odpowiedzi, zarówno w zakresie kontroli hematokrytu, jak i zmniejszenia rozmiaru śledziony, a także zmniejszenia objawów czerwienicy prawdziwej i poprawy jakości życia.</p> <p>Wskazano, iż ruksolitynib, w rozważanej populacji, nie jest efektywny kosztowo w porównaniu ze standardową terapią.</p>
IQWiG 2015		<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Odnotowano dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, w zakresie punktów końcowych takich jak: zmęczenie (skala objawów EORTC QLQ-C30), stan zdrowia (PGIC), ogólny stan zdrowia / jakość życia (EORTC QLQ-C30) i funkcjonowanie fizyczne (skala funkcji EORTC QLQ-C30).</p>
HAS 2015		<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Wykazano korzyść pod względem skuteczności klinicznej stosowania leku JAKAVI jako znacząca w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, opornych lub nietolerujących hydroksymocznika.</p> <p>Ze względu na dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa z krótkiego okresu obserwacji oraz brak danych długookresowych oceniono, że Jakavi zapewnia niewielką dodaną wartość terapeutyczną w strategii terapeutycznej II linii leczenia czerwienicy prawdziwej.</p>
NICE 2015		<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania ruksolitynibu w ramach NHS w leczeniu czerwienicy prawdziwej opornej na hydroksymocznik lub u osób, które nie tolerują hydroksymocznika, ponieważ od firmy Novartis Pharmaceuticals nie otrzymano żadnych dowodów dotyczących tej technologii.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: aktualnie trwają prace nad rekomendacją NICE (przewidywana data publikacji 26 lipca 2023 r.) [NICE 2022]</p>

Zgodnie z informacjami na stronie walijskiej agencji AWMSG, wnioski o wydanie rekomendacji dla leku Jakavi stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z PV z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem, spełnia kryteria odrzucenia w związku z oceną prowadzoną przez NICE. [AWMSG 2015]

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	<ul style="list-style-type: none"> • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833 			
	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Nie
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Belgia	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Tak
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Bułgaria	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Nie
	10 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	15 mg			
	20 mg			
Chorwacja	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Cypr	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Czechy	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Tak
	10 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	15 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Tak
	20 mg		Zgody indywidualne	
Dania	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Estonia	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Tak
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Finlandia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Francja	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Tak
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Grecja	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Tak
	10 mg			

Państwo	<ul style="list-style-type: none"> • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833 			
	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	15 mg			
	20 mg			
Hiszpania	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Nie
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Holandia	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Nie
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Irlandia	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Nie
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Islandia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Liechtenstein	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Litwa	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Luksemburg	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Łotwa	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Malta	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Niemcy	5 mg	Brak danych	Bez ograniczeń	Nie
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Norwegia	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Tak
	10 mg			

Państwo	<ul style="list-style-type: none"> • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789 • Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833 			
	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	15 mg			
	20 mg			
Portugalia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Rumunia	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Nie
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			Tak
Słowacja	5 mg	Brak danych	Zgody indywidualne	Tak
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Słowenia	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Szwajcaria	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Nie
	10 mg		Zgody indywidualne	
	15 mg		Brak ograniczeń	
	20 mg			
Szwecja	5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Węgry	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Tak
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			
Włochy	5 mg	Brak danych	Brak ograniczeń	Tak
	10 mg			
	15 mg			
	20 mg			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Jakavi jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W dokumentach wnioskodawcy nie wskazano poziomu refundacji. W dwóch krajach (Bułgaria i Czechy) refundowane są tylko poszczególne dawki leku Jakavi (Bułgaria – refundowana dawka: 5 mg, natomiast w Czechach – refundowane dawki to: 5, 15 i 20 mg). W większości krajów, w których lek Jakavi jest refundowany, stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 8.12.2022 r., znak PLR.4500.1750.2022.17.PRU, PLR.4500.1751.2022.17.PRU, PLR.4500.1752.2022.17.PRU, PLR.4500.1753.2022.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 8.12.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Jakavi (ruksolitynib), tabletki 5 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053758, Jakavi (ruksolitynib), tabletki 10 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991198282, Jakavi (ruksolitynib), tabletki 15 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053789, Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, 56 sztuk, GTIN: 05909991053833, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w już istniejącej grupie limitowej (ze względu na refundację w innym wskazaniu).

Problem zdrowotny

Czerwieńca prawdziwa (PV) to nowotwór mieloproliferacyjny Philadelphia-ujemny. Cechuje się zwiększonym wytwarzaniem erytrocytów (ich zwiększoną liczbą we krwi i/lub stężeniem hemoglobiny), przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Choroba rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wywodzącego się z wielopotentjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Najczęstszym i najważniejszym powikłaniem PV jest zakrzepica tętnicza i żylna.

Zapadalność na PV w Europie wynosi około 2,5/100 000 osób/rok. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Mediana wieku zachorowania wynosi 60–65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. rokiem życia.

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 włóknie szpiku lub w MDS/AML oraz zakrzepicy. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne wskazał najlepszą dostępną terapię (ang. best available therapy, BAT) oraz IFN- α . W Polsce w ramach BAT w leczeniu PV stosowane są: etopozyd, hydroksymocznik, melfalan, anagrelid, pegylowany IFN- α -2a, ropeginterferon alfa-2B oraz dakarbazyna.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu RESPONSE osiągnęło 23% pacjentów z grupy RUX oraz 1% pacjentów z grupy stosującej BAT. Stosowanie RUX wiązało się z ponad 25 krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (redukcja objętości śledziony względem początku badania o $\geq 35\%$ i kontrola hematokrytu) w porównaniu do BAT – wynik istotny statystycznie RR=25,45 (95% CI: 3,51; 184,62; p=0,001).

W badaniach RESPONSE i RESPONSE 2 wykazano istotną statystycznie przewagę w ramach kontroli hematokrytu oraz całkowitej kontroli hematologicznej, co jest zgodne z wynikami przeprowadzonej metaanalizy.

W ramach oceny $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF obserwowano istotną statystycznie przewagę RUX nad BAT w badaniu RESPONSE, natomiast wyniki zarówno badania RESPONSE 2 jak i przeprowadzonej metaanalizy nie wskazywały na istotne statystycznie różnice między ocenianymi interwencjami.

W badaniu RESPONSE zaobserwowano istotną statystycznie przewagę RUX nad BAT w ramach zbiorczej oceny częstość występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) mierzonego za pomocą kwestionariusza MPN-SAF o co najmniej 50% względem poziomu wyjściowego. Wyniki badania RESPONSE 2 oraz przeprowadzonej metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic.

W badaniu RESPONSE, wraz z upływem czasu średnia liczba leukocytów uległa zmniejszeniu z wartości początkowej równej $16,5 \times 10^9/l$ do wartości $10,6 \times 10^9/l$ odnotowanej w 32. tyg. W grupie najlepszej dostępnej

terapii, podobnie jak w grupie RUX, raportowano zmniejszenie liczby leukocytów z wartości $16,0 \times 10^9/l$ na początku badania do $13,4 \times 10^9/l$ w 32. tyg.

W badaniu RESPONSE 2, średnia liczba leukocytów uległa redukcji z wartości $11,8 \times 10^9/l$ do $9,2 \times 10^9/l$ w ramieniu RUX oraz zmniejszeniu z $12,9 \times 10^9/l$ do $10,7 \times 10^9/l$ w 28. tyg. w ramieniu BAT.

Porównanie RUX vs IFN

Dla porównania RUX vs IFN w ramach badania RESPONSE wykazano istotną statystycznie przewagę w ramach RD dla kontroli hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ - w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oraz jego składowych (brak różnicy istotnej statystycznie w RR), dla pozostałych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu RESPONSE 2 również jedyna istotna statystycznie różnica między porównywanymi interwencjami dotyczyła kontroli hematokrytu, gdzie wykazano przewagę na korzyść RUX.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników z badań RESPONSE I RESPONSE 2, w ramach której wykazano istotną statystycznie przewagę RUX and IFN dla kontroli hematokrytu oraz $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF.

Wyniki obserwacji długoterminowych

Mediana czasu trwania kontroli hematokrytu nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu RESPONSE. Wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu, prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu do 80 tyg. wynosiło 89%. W badaniu RESPONSE 2, wśród pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w 28. tygodniu, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi do 80 tygodnia wynosiło 78% w ramieniu ruksolitynibu. Prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 73% (95% CI: 60%; 83%).

W badaniu RESPONSE w grupie ruksolitynibu, średnia wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości wyjściowej równej 43,6% do 39,4% podobnie jak w grupie pacjentów, którzy przeszli ze standardowej terapii na leczenie ruksolitynibem, gdzie wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości równej 44,5% do 40,8% w 80 tygodniu terapii.

W badaniu RESPONSE 2 w grupie ruksolitynibu, średnia wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości równej 42,8% do 39,6% w 80 tyg. i 39,5% w 260 tyg. podobnie jak wśród pacjentów, którzy przeszli z terapii BAT na leczenie ruksolitynibem, gdzie wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości 45,9% do 40,5% w 80 tyg. i 39,3 w 260 tyg.

W badaniu RESPONSE, u pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej remisji hematologicznej przez co najmniej 80 tygodni wynosiło 69%.

W badaniu RESPONSE 2, mediana czasu trwania całkowitej remisji hematologicznej wynosiła 34 tygodnie w ramieniu ruksolitynibu.

Mediana czasu trwania odpowiedzi śledziony na leczenie nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu RESPONSE. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi śledziony na leczenie (zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$) ruksolitynibem w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 72%.

W badaniu RESPONSE, 83% pacjentów leczonych ruksolitynibem (94 pacjentów podlegało ocenie pomiędzy 80 tyg. a 256 tyg. trwania badania) nie wymagało flebotomii, a 6,4% chorych wymagało trzech lub więcej zabiegów upuszczania krwi w 256 tygodniu leczenia. W grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem ze standardowej terapii, 87,3% chorych (79 pacjentów podlegało ocenie pomiędzy 80 tyg. a 256 tyg. trwania badania) nie wymagało flebotomii, a 7,6% pacjentów wymagało trzech lub więcej flebotomii w 256 tygodniu terapii.

W badaniu RESPONSE 2, podczas 5-letniego okresu obserwacji, 51 (69%) z 74 pacjentów w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 27 (36%) z 75 pacjentów w grupie najlepszej dostępnej terapii nie wymagało flebotomii.

Skuteczność praktyczna (Alvarez Larran 2022)

Przy medianie obserwacji wynoszącej 3,8 roku [IRQ: 2,0-7,0 lat], odnotowano 92 zgony (24%), odpowiednio 10 w grupie RUX oraz 82 w grupie stosującej BAT. Współczynniki śmiertelności wynosiły 4,2 /100 pacjentolat w grupie stosującej RUX oraz 6,4 w grupie stosującej BAT. Analiza po dopasowaniu metodą PSM (ang. Propensity Score Matching) nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami IRR=0,8 (95% CI: 0,4; 1,5) p=0,4. (IRR – współczynnik częstości występowania, ang. incidence rate ratio), HR= 0,8 (95% CI: 0,4; 1,7) p=0,6.

W ramach oceny częstości występowania zdarzeń zakrzepowych oraz poważnych krwotoków nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami (analizy dokonane po dopasowaniu propensity score).

Analiza bezpieczeństwa

W ramach hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramach badań RESPONSE oraz RESPONSE 2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Przeprowadzone przez wnioskodawcę metaanalizy wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania anemii – stosowanie RUX wiązało się z częstszym jej występowaniem $RD=0,12$ (0,04; 0,19), w porównaniu do BAT.

W ramach niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowano istotne statystycznie różnice dotyczące świądu – stosowanie RUX wiązało się z mniejszym ryzykiem względnym występowania świądu (RESPONSE 2: $RR = 0,27$ (95% CI: 0,09; 0,78) $p=0,015$; metaanaliza: $RR=0,48$ (95% CI: 0,29; 0,80) $p=0,004$) oraz duszności – stosowanie RUX wiązało się z większym ryzykiem względnym ($RR=5,55$ (95% CI: 1,26; 24,46) $p=0,024$). Ponadto do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, świąd oraz astenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla ruksolitynibu (RUX) jest najlepsza dostępna terapia (ang. best available therapy, BAT), w ramach której uwzględniono stosowanie: powtórnego leczenia hydroksymocznikiem, interferonu (pegylowany interferon alfa-2a), anagrelidu, busulfanu, radioaktywnego fosforu ($P-32$)⁶ bądź brak terapii. Jednakże, ostatecznie w ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne: ruksolitynib vs interferon oraz ruksolitynib vs BAT, zakładając tę samą skuteczność i bezpieczeństwo dla interferonu oraz BAT (element różniący stanowiły koszty ww. terapii). Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ruksolitynibu w miejsce pegylowanego interferonu alfa-2a jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ruksolitynib vs peg-INF-2a wyniósł [redacted]. Wartości te, znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ruksolitynib vs BAT wyniósł [redacted]. Wartości te, znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia w analizie części komparatorów (tj. dakarbazyny, etopozydu i melfalanu).

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa także przyjęcie arbitralnego założenia o takiej samej skuteczności wszystkich substancji stosowanych w ramach BAT oraz peginterferonu, konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności, a także brak informacji czy dane pacjentów z rejestru GEMFIN odnosiły się do subpopulacji pacjentów z PV ze stwierdzoną nieskutecznością lub nietolerancją terapii hydroksymocznikiem.

Wątpliwości analityków Agencji budzi także poprawność wyboru typu analiz w AE wnioskodawcy, co również może wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ. Wydatki te wyniosą: [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej, które ze względu na zakres dostępnych danych wnioskodawca oparł [redacted]. Należy podkreślić, że wszystkie oszacowania liczebności populacji [redacted]

Ponadto, na ograniczoną wiarygodność przedstawionych w AWB oszacowań wpływa pominięcie możliwości stosowania u pacjentów z PV dekarbazyny, etopozydu oraz melfalanu, które zostały przez wnioskodawcę wskazane jako komparatory dla ruksolitynibu.

⁶ Jednakże ostatecznie wnioskodawca wskazał, iż „Fosfor radioaktywny nie jest w Polsce finansowany. W związku z tym nie oszacowano kosztów terapii fosforem radioaktywnym z perspektywy NFZ”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W ramach postępowania nie uzyskano żadnych opinii eksperckich.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację pozytywną warunkowo (warunek: poprawa efektywności kosztowej) i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystniejsze działanie ruksolitynibu w porównaniu z dostępną terapią w przypadku leczenia czerwienicy prawdziwej, na podstawie obserwowanych wskaźników. Zauważono odpowiedzi zarówno w zakresie kontroli hematokrytu, jak i zmniejszenia rozmiaru śledziony, a także zmniejszenia objawów czerwienicy prawdziwej i poprawy jakości życia u pacjentów leczonych ruksolitynibem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak korzyści finansowych w stosunku do istniejących już opcji leczenia danej jednostki chorobowej.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy problemu decyzyjnego wskazano, iż komparatorami dla wnioskowanej technologii są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon alfa (ogólnie grupa interferonów alfa, bez rozróżniania poszczególnych podtypów), • BAT – rozumiany jako najlepsza dostępna terapia. Ze względu na status refundacyjny w Polsce wymieniono: anagrelid, dekarbazynę, etopozyd, hydroksymocznik oraz melfalan, jednakże nie wskazano, które substancje ostatecznie zaliczono w analizach wnioskodawcy jako BAT. <p>Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż w pozostałych przedłożonych analizach przedstawione porównania dotyczyły jedynie wybranych komparatorów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w analizie klinicznej (AKL): interferon oraz BAT (w skład BAT wchodziły: hydroksymocznik, interferon/peg-interferon, pipobroman, anagrelid, lenalidomid, leki immunomodulujące, brak leczenia oraz inne terapie (nie wskazano jakie)); b) w analizie ekonomicznej (AE): porównano z interferonem oraz BAT rozumianym jako (zgodnie z informacjami zawartymi w dołączonym modelu elektronicznym: terapie najlepiej odzwierciedlające praktykę kliniczną w Szkocji) powtórne leczenie hydroksymocznikiem, interferon, anagrelid, busulfan, radioaktywny fosfor (P-32) oraz brak terapii; c) w analizie wpływu na budżet (AWB): tak jak w AE. <p>W związku z brakiem przeprowadzenia porównań wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami należy uznać za niespełnione w całości § 5 i § 6 Rozporządzenia.”</p>	<p>NIE</p>	<p>W ramach przekazanych uzupełnień, wnioskodawca wskazał:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych dla RUX nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria kwalifikacji do opracowania, w których porównywano RUX z pojedynczymi substancjami czynnymi, które są refundowane w leczeniu czerwienicy prawdziwej”; • „Komparatorem dla wnioskowanej technologii, uwzględnionym w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet jest, oprócz interferonu, także najlepsza dostępna terapia (BAT). Charakterystykę BAT, na potrzeby AE i AWB, opracowano w oparciu o ankietę przeprowadzoną wśród ekspertów klinicznych (...), najczęściej stosowany w Polsce w populacji docelowej jest hydroksymocznik, interferon oraz anagrelid, a stosunkowo dużo pacjentów nie kwalifikuje się do terapii cytoredukcyjnej.” <p>Jednakże wnioskodawca ostatecznie nie przeprowadził brakujących porównań.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Alvarez Larran 2022 Alvarez-Larrán A, Garrote M, Ferrer-Marín F, Pérez-Encinas M, Mata-Vazquez MI, Bellosillo B, Arellano-Rodrigo E, Gómez M, García R, García-Gutiérrez V, Gasior M, Cuevas B, Angona A, Gómez-Casares MT, Martínez CM, Magro E, Ayala R, Del Orbe-Barreto R, Pérez-López R, Fox ML, Raya JM, Guerrero L, García-Hernández C, Caballero G, Murillo I, Xicoy B, Ramírez MJ, Carreño-Tarragona G, Hernández-Boluda JC, Pereira A; MPN Spanish Group (Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas). Real-world analysis of main clinical outcomes in patients with polycythemia vera treated with ruxolitinib or best available therapy after developing resistance/intolerance to hydroxyurea. *Cancer*. 2022 Jul 1;128(13):2441-2448. doi: 10.1002/cncr.34195. Epub 2022 Apr 13.
- Bewersdorf 2021 Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, Tallman MS, Rampal RK, Zeidan AM, Stahl M. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera-a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1643-1660. doi: 10.1038/s41375-020-01020-4. Epub 2020 Sep 1.
- Cingam 2019 Cingam S, Flatow-Trujillo L, Andritsos LA, Arana Yi C. Ruxolitinib In The Treatment Of Polycythemia Vera: An Update On Health-Related Quality Of Life And Patient-Reported Outcomes. *J Blood Med*. 2019 Nov 14;10:381-390. doi: 10.2147/JBM.S177692.
- Griesshammer 2018 Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, Devos T, Sivgin S, Guglielmelli P, Bensasson C, Khan M, Ronco JP, Passamonti F. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol*. 2018 Sep;97(9):1591-1600. doi: 10.1007/s00277-018-3365-y. Epub 2018 May 27.
- Gu 2021 Gu W, Yang R, Xiao Z, Zhang L. Clinical outcomes of interferon therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2021 Sep;114(3):342-354. doi: 10.1007/s12185-021-03171-1. Epub 2021 Jun 6.
- Kiladjian 2018 Kiladjian JJ, Guglielmelli P, Griesshammer M, Saydam G, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Jones M, Zhen H, Li J, Gadbow B, Perez Ronco J, Khan M, Verstovsek S. Efficacy and safety of ruxolitinib after and versus interferon use in the RESPONSE studies. *Ann Hematol*. 2018 Apr;97(4):617-627. doi: 10.1007/s00277-017-3225-1. Epub 2018 Feb 2.
- Kiladjian 2020 Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *The Lancet Haematology*. 2020 Mar;7(3):e226-e237.
- Lussana 2018 Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2018 Mar;93(3):339-347. doi: 10.1002/ajh.24976. Epub 2017 Dec 4.
- Masciulli 2020 Masciulli A, Ferrari A, Carobbio A, Ghirardi A, Barbui T. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):380-386. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001158.
- Passamonti 2017 Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):88-99. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30558-7.
- pCODR 2016 pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Final Clinical Guidance Report - Ruxolitinib (Jakavi) for polycythemia vera [online]. Toronto (CAN): pCODR; 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_jakavi_pv_fn_cgr.pdf [dostęp: 11.06.2021]
- Vannucchi 2015 Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):426-35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002.
- Verstovsek 2016 Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Kirito K, Besses C, Hino M, Moiraghi B, Miller CB, Cazzola M, Rosti V, Blau I, Mesa R, Jones MM, Zhen H, Li J, Francillard N, Habr D, Kiladjian JJ. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):821-9. doi: 10.3324/haematol.2016.143644. Epub 2016 Apr 21..

Verstovsek 2016 Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Kirito K, Besses C, Hino M, Moiraghi B, Miller CB, Cazzola M, Rosti V, Blau I, Mesa R, Jones MM, Zhen H, Li J, Francillard N, Habr D, Kiladjan JJ. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):821-9. doi: 10.3324/haematol.2016.143644. Epub 2016 Apr 21..

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2020 Alberta Health Services: Polycythemia Vera (PV). Clinical Practice Guideline LYHE-009 – Version 1

AWMSG 2015 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ruxolitinib-jakavi/> [data dostępu: 6.03.2023 r.]

BSH 2018 McMullin MF, et al.: BSH Com-mittee. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):176-191. doi: 10.1111/bjh.15648. Epub 2018 Nov 27. Erratum in: *Br J Haematol*. 2019 Apr;185(1):198. PMID: 30478826.

CADTH 2016 pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_jakavi_pv_fn_rec.pdf

CEMPO 2018 Hatalova A, et al.: Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol*. 2018 Jul 30. doi: 10.1111/ejh.13156. Epub ahead of print. PMID: 30058088.

ELN 2021 Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European Leuke-miaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol*. 2022 Apr;9(4):e301-e311.

ESMO 2015 Vannucchi AM, et al.: ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guide-lines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26242182.

HAS 2015 HAS: BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. Jakavi (ruxolitinib), protein kinase inhibitor. December 2015

IQWiG 2015 IQWiG Reports – Commission No. A15-13. Ruxolitinib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Version 1.0; Status: 13 July 2015

NCCN 2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloproliferative Neoplasms. Version 3.2022 — August 11, 2022

NCPE 2021 Cost-effectiveness of ruxolitinib (Jakavi) for the treatment of adult patients with polycythemia vera who are resistant to or intolerant of hydroxyurea. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/08/Ruxolitinib-20008-Website-Summary.pdf>

NICE 2015 NICE: Ruxolitinib for treating polycythaemia vera (terminated appraisal) Technology appraisal guidance Published: 23 September 2015 www.nice.org.uk/guidance/ta356 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta356/resources/ruxolitinib-for-treating-polycythaemia-vera-terminated-appraisal-pdf-82602671667397>

NICE 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11079> [data dostępu: 6.03.2023 r.]

Pan-London 2020 Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines: Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 4: Myeloproliferative Neoplasms; January 2020. <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-MPN-Guidelines-Jan-2020.pdf>

PTOK 2020 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Dla lekarzy. Aktualne zalecenia i standardy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 2. Rozdział 1.4. Czerwieńca prawdziwa. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.4.Czerwieńca_prawdziwa_200520.pdf

SMC 2019 SMC: ruxolitinib phosphate 5mg, 10mg, 15mg, 20mg tablets (Jakavi) SMC2213. 8 November 2019. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4942/ruxolitinib-jalkavi-final-november-2019-for-website.pdf>

Pozostałe publikacje

Alvarez-Larran 2012 Alvarez-Larrán A, et al.: Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, re-sistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012 Feb 9;119(6):1363-9.

Alvarez-Larran 2014 Alvarez-Larrán A, et al.: Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol*. 2014 Dec;93(12):2037-43.

ChPL Jakavi Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi (data ostatniej aktualizacji: 18.05.2022 r.)

ChPL Thromboreductin	Charakterystyka produktu leczniczego Thromboreductin
DSU 14	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. 2011. http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf
Frydecka 2022	Frydecka I., Ochrem B.: Czerwieńnica prawdziwa. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.6 [data dostępu: 31.01.2022 r.]
GUS 2019	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku (Archiwum). https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html
GUS 2020	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2020 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html
JGP 2020	Statystyki NFZ z 2020 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a
Lindgren 2018	Lindgren M, et al.: Genetic variation in IL28B (IFNL3) and response to interferon-alpha treatment in myeloproliferative neoplasms. <i>Eur J Haematol.</i> 2018 May;100(5):419-425.
NCPE 2016	NCPE Cost-effectiveness of ruxolitinib (Jakavi) for polycythaemia vera. http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/05/Web-summary-final.pdf
NFZ 2022	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8208.html
Obwieszczenie MZ z 20.02.2023 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
Obwieszczenie MZ z 21.06.2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
OT.4232.1.2021 Besremi	AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon α-2b) w ramach katalogu chemioterapii w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. Analiza weryfikacyjna; nr OT.4232.1.2021; data ukończenia: 21.07.2021 r.
PBAC 2019	Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting, RUXOLITINIB, Tablet 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, Jakavi, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/ruxolitinib-psd-november-2019.pdf
Sullivan 2005	Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. <i>Med Care.</i> 2005 Jul;43(7):736-49.
Sullivan 2006	Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. <i>Med Decis Making.</i> 2006 Jul-Aug;26(4):410-20.
Zarządzenie 129/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz,7390.html
Zarządzenie 71/2022/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712022dgl,7529.html
Zarządzenie 72/2022/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 72/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Tekst ujednoczony. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-722022dgl,7530.html

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, ██████████, Warszawa, 2022
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Jakavi (ruksolitynib) stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, ██████████, Warszawa, 2022
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Jakavi (ruksolitynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.71.2022.KDe.4