ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Jakavi

tablet 5 mg x 56

Ruxolitinib

Терапевтично показание	За лечение на свързани със заболяването спленомегалия или симптоми при възрастни пациенти с първична миелофиброза (известна също като хронична идиопатична миелофиброза), миелофиброза след полицитемия вера или миелофиброза след есенциална тромбоцитемия.
Начало – край на процедурата	09.07.2019 г. – 17.06.2020 г.
Окончателно решение	Приема доклад, съдържащ извършена оценка на здравните технологии за лекарствения продукт с INN Ruxolitinib

Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка на здравната технология за лекарствения продукт Jakavi

Здравен проблем

Миелофиброзата (MF) е миелопролиферативна неоплазия (MPN), характеризираща се с разрастване на фиброзна тъкан в костния мозък, повишена циркулация на CD34+ клетки в периферната кръв с формиране на локуси от екстрамедуларна хемопоеза. MF може да се развие както като първично заболяване (PMF), така и вторично, след полицитемия вера (PV) или есенциална тромбоцитемия (ET). PMF се характеризира със следните стадии: префибротичен; фибротичен; бластна трансформация.

Основен патогенетичен механизъм при MF е дисрегулация на сигналния път JAK/STAT, която води до абнормна клетъчна пролиферация, клетъчно оцеляване, повишени нива на възпалителни цитокини, фиброза в костния мозък.

Клинични симптоми на заболяването са спленомегалия, анемия, умора, абдоминален дискомфорт, болка под ребрата, усещане на ситост, болка в мускулите и костите, сърбеж и нощни изпотявания. MF води до значително понижаване качеството на живот (QoL) на пациентите. MF може да прогресира до остра левкемия, което води до значително понижаване на преживяемостта. Всички пациенти с MF постепенно развиват прогресивна фиброза на костния мозък, която води до инвалидизация и ранна смърт.

Лечението на MF цели облекчаване на симптомите на заболяването и удължаване на преживяемостта. Алогенната стволово клетъчна трансплантация е единствената терапевтична опция с потенциал за излекуване, но може да бъде приложена при ограничен брой пациенти с MF. Терапии като hydroxyurea и interferon alfa са с ограничена ефикасност, използват се за ограничен период от време и са свързани с повишен риск от нежелани събития.

Jakavi (ruxolitinib) е показан за лечение на свързани със заболяването спленомегалия или симптоми при възрастни пациенти с първична миелофиброза (известна също като хронична идиопатична миелофиброза), миелофиброза след полицитемия вера или миелофиброза след есенциална тромбоцитемия. В сравнение с конвенционалните терапии за миелофиброза Jakavi предоставя широк диапазон от ползи, като води до бързо и значимо намаление на спленомегалията, клинично значимо подобрение в качеството на живот, свързано със здравето и физическото функциониране.

Епидемиологични данни

Броят на пациентите с MF към настоящия момент в България е 280, а новодиагностицираните случаи са 35. Процентното съотношение на миелофиброза според

риска е 48,5% за междинен-2-риск и 51,5% за висок риск. Нестандартизираната годишна болестност от MF е 2,04 на 100 000 души. Средната възраст на регистрираните пациенти е 65,88 (32 – 89) години. Най-много пациенти са диагностицирани на 66-годишна възраст.

Данни за ефикасност

За оценка на терапевтичната ефикасност и безопасност на ruxolitinib са сравнени и анализирани резултатите от четири основни клинични проучвания – Study 251, COMFORT-I, COMFORT-II, Клинично проучване JUMP.

Клинично проучване Study 251 е фаза 1/2, отворено, с една група. От 140 пациенти с увеличен размер на далака при 61 (44%) е наблюдавано поне 50% намаляване на далака, измерено чрез палпация, в рамките на първите три месеца лечение с ruxolitinib. Редукцията в спленомегалията е трайна през 12-те месеца на терапия. Намаляването на палпируемата дължина на далака от 25% е наблюдавано при мнозинството от пациентите, лекувани с ruxolitinib. След 6 месеца лечение с ruxolitinib, медианната редукция на обема на далака е 33%, медианната редукция на дължината на далака е 52%. След 6 месеца лечение е наблюдавана 14% редукция на обема на черния дроб при шестте пациенти с хепатомегалия. Пациентите, лекувани с ruxolitinib, демонстрират статистически значимо увеличаване на преживяемостта.

COMFORT-I е рандомизирано, двойно-сляпо проучване с две рамена: ruxolitinib или плацебо. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1. Първичната крайна цел (≥35% редукция на обема на далака след 24 седмици) е постигната при 41,9% от пациентите, лекувани с ruxolitinib и 0,7% от пациентите, получаващи плацебо. Редукцията на спленомегалията при лечение с ruxolitinib е ясно изразена в 12-тата седмица и се запазва повече 48 седмици. От 155 пациенти 90 (58%) имат 35% редукция на обема на далака по което и да е време на проучването, 64% поддържат редукцията от ≥35% за поне две години. Първоначален анализ на данните от COMFORT-I показва по-добра преживяемост при пациентите, лекувани с ruxolitinib, спрямо плацебо. Ruxolitinib двойно намалява риска от смърт спрямо плацебо. След двегодишно проследяване е наблюдавана по-голяма обща преживяемост при пациентите, лекувани с ruxolitinib, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо.

При проучването COMFORT-II пациентите са стратифицирани според прогностичния риск и са рандомизирани към ruxolitinib рамото или рамото на най-добро налично лечение (BAT). Първичната крайна точка (≥35% редукция на обема на далака след 48 седмица) е постигната при 28,5% от пациентите, получаващи ruxolitinib. Анализът показва, че делът на пациентите с отговор е значимо по-голям при получаващите ruxolitinib спрямо BAT във всички подгрупи. Намаляването на спленомегалията при лечение с ruxolitinib е бързо и се запазва повече от 48 седмици. На третата година 95% от

пациентите в рамото с ruxolitinib, показват намаляване на обема на далака през който и да е период на проучването. Наблюдавано е подобрение на фиброзата на костния мозък при 21% от пациентите и влошаване на фиброзата при 39% от пациентите. Фиброзата на костния мозък изчезва при 4 от пациентите в рамото с ruxolitinib и 0 от пациентите в рамото с BAT. Вероятността за преживяемост на 144-та седмица е 81% при лечението с ruxolitinib и 61% при лечението с BAT. При лечение с ruxolitinib е наблюдавана удължена преживяемост без прогресиране към левкемия. Рискът от левкемия или смърт е намален с 39% при пациентите, лекувани с ruxolitinib. Лечението с ruxolitinib подобрява преживяемостта и намалява риска от смърт дори при пациенти с вредни мутации.

JUMP е отворено проучване с едно рамо (ruxolitinib) фаза 3. На седмица 24 и седмица 48 55% и 61% от пациентите, достигат ≥50% редукция на палпируемата дължина на далака. Медианата на ≥50% редукция на дължината е 5,1 седмици. Медианата на продължителност на отговора по отношение на далака не е достигната. Приблизително 45% до 50% от пациентите постигат терапевтичен отговор по скалите FACT-Lym и FACIT-Fatigue. При пациентите с по-високи начални дози ruxolitinib и с по-високи нива на тромбоцити е наблюдавано по-голямо подобрение в симптомите в сравнение с пациентите с по-ниски начални дози и по-ниски нива на тромбоцити.

Данни за безопасност

Хематологичните нежелани лекарствени реакции включват анемия (82,4%), тромбоцитопения (69,8%) и неутропения (16,6%), като и трите са дозозависими. Трите най-чести нехематологични нежелани лекарствени реакции са поява на синини (21,3%), замаяност (15,3%) и главоболие (14,0%). Трите най-чести нехематологични лабораторни отклонения са повишаване на аланин аминотрансферазата (27,2%), повишаване на аспартат аминотрансферазата (19,9%) и хиперхолестеролемия (16,9%).

Данни за сравнителни алтернативи

Съгласно насоките, публикувани във ФТР по клинична хематология, ruxolitinib е безалтернативна терапевтична възможност за лечение на пациенти с миелофиброза, междинен-2 и висок риск. Стволово клетъчната трансплантация (СКТ) като алтернатива е високорискова процедура и се прилага изключително рядко при пациенти на възраст < 55 години, отговарящи на изискванията за СКТ.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Ruxolitinib е одобрен за реимбурсиране от IQWiG, Германия, NICE, Великобритания и pCODR, Канада.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономически анализ от типа разход-полезност. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот (LYG) и години живот, съобразени с качеството (QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е доживотен – 35 години. Здравните ползи и разходите са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 3,5 %. Приложен е модел на преживяемостта, който представя три здравни състояния – на лечение, преустановяване на лечение и смърт. Като алтернатива за сравнение са използвани медицинските дейности за контрол на заболяването и свързаните с него усложнения (най-добри стандартни медицински грижи – BAT). Ruxolitinib е единствената възможност за лечение на миелофиброза. Терапията с ruxolitinib демонстрира по-висока стойност на придобити здравни ползи спрямо настоящия стандарт. Терапията с ruxolitinib не е разходно-ефективна алтернатива, тъй като ICER за 1 допълнително QALY надвишава прага на рентабилност от 3 пъти брутния вътрешен продукт на България. За 10 годишен времеви хоризонт терапията с ruxolitinib продължава да демонстрира по-висока стойност на придобити здравни ползи в сравнение с BAT, но продължава да не е разходно-ефективна. Проведен е вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността. Включена е Монте Карло симулация.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ.

Разходи за оценяваната здравна технология

Приложени са разходи за медицински услуги, разходи за контрол на нежелани лекарствени реакции и контрол на заболяването, разходи за лекарствена терапия с ruxolitinib и разходи за поддържащи грижи.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за

първата година е 122, а за петата е 201. Реимбурсирането на здравната технология ще доведе до увеличаване на разходите за заплащащата институция НЗОК за пет годишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Jakavi (ruxolitinib) е безалтернативна терапевтична възможност за лечение на пациенти с миелофиброза междинен-2 и висок риск. Здравната технология ruxolitinib демонстрира придобити здравни ползи в сравнение с настоящия стандарт за контрол на заболяването, въпреки че не е разходно-ефективна. В случай, че лекарствения продукт продължи да се реимбурсира, ще се генерира допълнителен разход за НЗОК за първата година, който ще се увеличава с всяка следваща година.