ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Jakavi

tablet 5 mg x 56

Ruxolitinib

Терапевтично показание	За лечение на възрастни пациенти с полицитемия вера, които са резистентни или имат непоносимост към лечение с хидроксиурея.
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

Полицитемия вера (PV) е хронично миелопролиферативно заболяване, което се характеризира с хиперплазия на еритроидната, миелоидната и мегакариоцитната редица в костния мозък. Патогенезата на полицитемия вера е свързана с дисрегулацията на JAK/STAT сигналния път, който играе основна роля в сигналната трансдукция през цитокиновите рецептори и в пролиферацията и диференциацията на хематопоетичните прекурсорни клетки.

Пациентите с полицитемия вера обикновено имат завишен брой на червените кръвни клетки (еритроцитоза), белите кръвни клетки (WBC) и тромбоцити. Тежките клинични симптоми (напр. умора, сърбеж и треска), спленомегалията, съдовите и тромбоемболични усложнения, както и влошеното качество на живот, свързано със здравето (HRQoL) се наблюдават при голям брой пациенти. Около 5% от пациентите развиват еритромелалгия, която се проявява като задух, усещане за парене в крайниците, промяна в цвета на кожата и в някои случаи исхемия и некроза. Полицитемия вера обикновено прогресира бавно и само при малък брой пациенти заболяването преминава в по-напреднали стадии, като миелофиброза след полицитемия вера или остра миелоидна левкемия (AML). Въпреки това продължителността на живота на пациентите с PV е по-малка в сравнение с тази на общата популация поради честите тромботични и хеморагични усложнения.

Основните цели на лечението на полицитемия вера са насочени към предотвратяването на съдовите тромбоемболични усложнения и редуцирането на симптомите и прогресията на заболяването. Лечението на тези пациентите традиционно е палиативно. Голяма част от препоръчваните терапии (напр. хидроксиурея, IFNa, busulphan; P^{32}) не са изследвани в рандомизирани, контролирани клинични проучвания.

Jakavi (ruxolitinib) е първата специфична за полицитемия вера терапия, която значително подобрява основните прояви на заболяването, като повишения хематокрит, намалява броя на тромбоцитите и левкоцитите и редуцира спленомегалията. Jakavi (ruxolitinib) поддържа пълната хематологична ремисия на пациентите. Пациентите на терапия с Jakavi (ruxolitinib) демонстрират голямо подобрение на свързаните със заболяването симптоми и качество на живот.

Епидемиологични данни

Полицитемия вера е рядко срещано хематологично злокачествено заболяване. Годишната честота на новите случаи на полицитемия вера в ЕС варира от 0.4 до 2.8 на 100 000 души и зависи от географския регион и/или етническия състав на популацията.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на ruxolitinib са анализирани в четири клинични проучвания.

Клинично проучване 256 е многоцентрово, фаза II, отворено проучване, което изследва клиничната активност на ruxolitinib при пациенти с напреднала полицитемия вера (PV) или есенциална тромбоцитемия (ET), резистентни или с непоносимост към хидроксиурея (HU). Ruxolitinib осигурява клинично значим и траен отговор по отношение нивата на хематокрит и кръвните клетки, необходимостта от флеботомия, размерите на слезката и контрола на симптомите. От 34 участници в проучването с PV 33 (97%) постигат пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) на 24-та седмица. Ruxolitinib води до бързо и устойчиво намаляване на броя на тромбоцитите и левкоцитите, до бързо намаляване на палпируемия размер на слезката. До 24-тата седмица намаление на дължината на слезката с поне 50% е постигнато от 70% от пациентите с палпируема спленомегалия и регистрирано измерване в началото. Данните показват, че ruxolitinib води до клинично значимо подобрение в сърбежа, нощното изпотяване и костната болка, като при по-голямата част от участниците е наблюдавано минимум 50% намаление на симптомите след седмица 4. Тези резултати са устойчиви, като намаленията се поддържат до 144-тата седмица.

Клинично проучване RELIEF оценява ефикасността на ruxolitinib за намаляване на симптомите, свързани с PV. Резултатите от проучването показват положителното въздействие на ruxolitinib върху намаляването на симптомите, свързани с PV, при пациенти, преминали от стабилна доза HU. Делът на пациентите, постигнали ≥50% намаление на резултатите за сърбеж и умора, е по-голям в рамото на ruxolitinib, отколкото в рамото на HU.

Клинично проучване RESPONSE оценява ефикасността и безопасността на ruxolitinib при пациенти с PV, които са с резистентност или непоносимост към хидроксиурея (HU). Резултатите от RESPONSE показват, че ruxolitinib осигурява значително по-добър и по-траен контрол на хематокрита и намаляване на спленомегалията в сравнение с най-добра налична терапия (BAT). На седмица 32 значимо по-голяма част от лекуваните с ruxolitinib пациенти постигат контрол на хематокрита и ≥35% намаление в обема на слезката. Сигнификантно повече пациенти в рамото на ruxolitinib постигат пълен

хематологичен отговор. Общото намаление на обема на слезката от изходната стойност е трайно при пациентите, лекувани с ruxolitinib, които показват средно намаление от 30,93% до 48-мата седмица. Ruxolitinib осигурява по-добро и по-дълго поддържане на пълна хематологична ремисия в сравнение с BAT.

Продължителното лечение с ruxolitinib предоставя терапевтични ползи както при пациенти с PV, които постигат ранен контрол на заболяването, така и при тези, които постигат отговор по-късно в хода на лечението.

Клинично проучване RESPONSE-2 оценява ефикасността и безопасността на ruxolitinib при пациенти с PV, които не са били допустими за включване в проучването RESPONSE въз основа на непалпируема слезка. RESPONSE-2 постига първичната си крайна точка, като ruxolitinib осигурява по-добър контрол на хематокрита (липса на индикации за флеботомия) в сравнение с BAT. Ruxolitinib е с по-голяма ефикасност по отношение на пълната и частичната хематологична ремисия в сравнение с BAT. При пациентите, лекувани с ruxolitinib, са нужни по-малко флеботомии, отколкото при пациентите на BAT. Ruxolitinib е свързан с подобряване нивата на хематокрита.

Данни за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са тромбоцитопения и анемия. Хематологичните нежелани лекарствени реакции включват анемия (82,4%), тромбоцитопения (69,8%) и неутропения (15,6%), които са дозозависими. Трите най-чести нехематологични нежелани лекарствени реакции са поява на синини (21,3%), замаяност (15,0%) и главоболие (13,9%). Трите най-чести нехематологични лабораторни отклонения са повишаване на аланин аминотрансферазата (26,9%), повишаване на аспартат аминотрансферазата (19,3%) и хиперхолестеролемия (16,6%).

Данни за сравнителни алтернативи

Лечението на пациентите с PV традиционно е палиативно. Съгласно насоките, публикувани във ФТР по клинична хематология, Jakavi (ruxolitinib) е безалтернативна терапевтична възможност за лечение на полицитемия вера.

Фармако-икономически показатели

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

Ruxolitinib е препоръчан за реимбурсиране от G-BA, Германия, pCODR, Канада и HAS, Франция.

Приложен анализ

За сравнителна оценка на здравната технология ruxolitinib е избран анализ разход-полезност (CUA). Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот (LYG) и спечелени години живот, съобразени с качество (QALY). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е доживотен - 40 години. Здравните ползи и разходите са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 3,5 %. Използван е модел на преживяемостта, който включва три здравни състояния – активно лечение, преустановяване на лечение и смърт. Здравната технология ruxolitinib не е сравнена с друго активно лечение. Отчетено е единствено влиянието на медико-диагностичните процедури, НЛР и усложненията в хода на заболяването върху разходите и ползите в двете рамена на лечение (на ruxolitinib и на BAT (най-добра налична терапия)). Анализът показва, че терапията с ruxolitinib демонстрира по-висока стойност на придобити здравни ползи при по-висок директен разход за пациент. Въпреки демонстрираното терапевтично превъзходство, 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. Проведени са вероятностен и еднопосочен анализ на чувствителността, които потвърждават резултатите от основния анализ.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ.

Разходи за оценяваната здравна технология

Приложени са разходи за лечение с Jakavi, разходи за поддържащи грижи, разходи за контрол на нежелани лекарствени реакции, разходи на медицинските услуги, разходи за овладяване на усложнения, свързани със заболяването.

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 10, а за петата е 26. Анализът на бюджетното въздействие показва повишаване на разходите за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Jakavi (ruxolitinib) е лекарствен продукт, без наличен фармакотерапевтичен аналог, който значително подобрява основните прояви на полицитемия вера, свързаните със заболяването симптоми и качество на живот. Jakavi (ruxolitinib) демонстрира терапевтично превъзходство, изразено в повече спечелени години живот с добро качество. Въпреки че не е разходно-ефективна алтернатива, Jakavi (ruxolitinib) е единствена терапевтична възможност за пациенти с полицитемия вера, резистентни на hygroxyurea.