MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RUXOLITINIBUM

INDICAȚIE: TRATAMENTUL PACIENŢILOR ADULŢI CU POLICITEMIA VERA CARE PREZINTĂ REZISTENŢĂ SAU INTOLERANŢĂ LA HIDROXIUREE

Data depunerii dosarului	05.02.2019
Număr dosar	20688

PUNCTAJ: 65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ruxolitinibum
1.2.1. DC: Jakavi 5 mg comprimate
1.2.2. DC: Jakavi 10 mg comprimate
1.3. Cod ATC: L01XE18
1.4. Data eliberării APP (Data ultimei reînnoiri a autorizației): 24 aprilie 2017
1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda
1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate
Concentraţia	**5 mg, 10 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	**Ambalaj cu blist. din PVC/ PCTFE/ Al x 56 compr.**

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1468 din 2018, actualizat

Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Jakavi 5 mg comprimate	7,449.13 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Jakavi 5 mg comprimate	**133.02 lei**
Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Jakavi 10 mg comprimate	**14,630.43 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Jakavi 10 mg comprimate	**261.25 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Jakavi

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Jakavi este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree.	Doza iniţială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi. Există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite între 50000/mm^3 şi <100000/mm^3. Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de 5 mg de două ori pe zi, fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi. Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de celule sanguine adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi, până la doza maximă de 25 mg de două ori pe zi. 4 Doza iniţială nu	Durata medie a tratamentului nu este menționată în RCP Jakavi. Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm^3 sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm^3 . De asemenea, în tratarea PV, tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl. După revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor. Tratamentul trebuie continuat atâta timp

	trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni. Doza maximă de ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi.	cât raportul risc/ beneficiu rămâne pozitiv. Cu toate acestea, tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului. Se recomandă ca, la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceştia menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța sunt publicate 2 rapoarte de evaluare pentru medicamentul cu DCI Ruxolitinibum având indicația menționată la punctul 1.9. Primul raport publicat pe site-ul oficial al instituției franceze cuprinde avizul favorabil rambursării în regim de 100% a medicamentului menționat având concentrațiile de 5mg, 15 mg și 20 mg. **Beneficiul terapeutic** aferent ruxolitinibului a fost considerat **important** de către experții francezi.

Eficacitatea și siguranța terapiei cu ruxolitinib au fost evaluate pe baza rezultatelor studiului clinic RESPONSE, studiu de fază III, randomizat, cu design deschis, în care au fost înrolați 222 de pacienți adulți diagnosticați cu policitemia vera, care prezentau rezistență sau intoleranță la terapia cu hidroxiuree. Studiul a fost conceput cu 2 brațe de tratament:

- pe un braț au fost înrolați pacienți care au primit tratament cu ruxolitinib (doza inițială fiind de 10mg X2/zi, urmând a fi ajustată în funcție de eficacitate și de toleranță la maxim 25mgx2/zi și respectiv la minimum de 5mgx1/zi)
- pe alt braț, au fost înrolați pacienți care au primit fie cel mai bun tratament disponibil administrat în monoterapie, opțiunile terapeutice fiind reprezentate de: IFN, peg-IFN, pipobroman, anagrelidă sau un imunomodulator (lenalidomidă, talidomidă), fie au rămas fără tratament medicamentos (prcaticându-se doar flebotomia), fie au primit hidroxiuree dacă în opinia investigatorului principal existau beneficii terapeutice.

Pacienții au fost tratați până în săptămâna 32. Ulterior pacienții care au înregistrat eșec la cel mai bun tratament disponibil au putut trece pe brațul cu ruxolitinib, doza administrată fiind de 10mgx2/zi.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de procentul de pacienți care au răspuns la terapie în săptămâna 32. Răspunsul la terapie a fost definit prin cumularea următoarelor 2 criterii:

- controlul hematocritului definit prin lipsa necesității de practicare a flebotomiei între săptămâna 8 și săptămâna 32 și respectiv îndeplinirea criteriilor de eligibilitate pentru efectuarea acestei proceduri, cel mult odată în perioada cuprinsă între includerea în studiu și săptămâna 8;
- reducerea volumului splenic cu cel puțin 35% în săptămâna 32 comparativ cu perioada de început a studiului.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Criteriile de eligibilitate pentru practicarea flebotomiei au fost următoarele:

- Ht confirmat >45% , a cărui valoare a crescut cu cel puțin 3% față de perioada de început a studiului *sau*
- Ht confirmat >48% .

Criteriile secundare de evaluare:

- procentul de pacienți care au menținut răspunsul la tratament în săptămâna 48;
- procentul de pacienți care au obținut remisie hematologică completă în săptămâna 32 (definită prin: controlul hematocritului, trombocite ≤ $400x10^9$/l și leucocite ≤ $10x10^9$/l).

Rezultatele acestui studiu au arătat următoarele:

- procentul de pacienți care au obținut un răspuns în săptămâna 32 a fost mai mare pe brațul cu ruxolitinib (23/110 pacienți, 20,9%) comparativ cu brațul cu cel mai bun tratament disponibil (1/112, 0,9%), OR=28,64, IC95%=[4,50 ; 1 206] ; p<0,0001;
- procentul de pacienți care au menținut răspunsul la tratamentul cu ruxolitinib în săptămâna 48 a fost de 19,1% (n=21/110, IC95%=[12,2 ; 27,7]).
- procentul de pacienți care au obținut remisie hematologică completă în săptămâna 32 a fost de 23,6% pe brațul cu ruxolitinib (n=26/110) versus 8,9% pe brațul cu cel mai bun tratament disponibil (n=10/112).

Dpdv al siguranței, principalele evenimente adverse determinate de tratamentul cu Jakavi, observate în studiul RESPONSE au fost: anemia (24,5%), cefalee (20,9%), diaree (19,1%), fatigabilitate (17,3%), prurit (17,3%), vertij (13,6%) și trombocitopenie (11,8%).

<u>Poziția în strategia terapeutică</u>

Tratamentul chimioterapic de primă linie al policitemiei vera este hidroxiureea (HYDREA).

Ca terapie de linia a doua, după eșecul terapiei cu hidroxiuree, pipobroman (VERCYTE) și ruxolitinib (JAKAVI) reprezintă alternativele recomandate. Profilul pacientului dictează alegerea terapiei.

Ruxolitinib este indicat pentru pacienții care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree și care au splenomegalie de cel puțin 450 cm^3.

Pipobromanul poate fi utilizat preferențial la vârstnici, în situații de rezistență sau intoleranță la hidroxiuree. Această alternativă nu este recomandată în cazul pacienților tineri, deoarece medicamentul pipobroman aparține clasei agenților de alchilare, a cărui administrare se poate asocia în timp cu apariția leucemiei.

În absența ununi studiu comparativ între terapia cu ruxolitinib și pipobroman, Comisia de Transparență nu a putut
stabili care este prima opțiune ca terapie de linia a II-a în policitemia vera.

În opinia experților francezi, ruxolitinibul, demonstrându-și eficacitatea în corecția nivelului de hematocrit și a nr. de trombocite, având drept obiectiv reducerea riscului tromboembolic, acoperă parțial necesitatea terapeutică. Cu toate acestea, în absența datelor de siguranță privind utilizarea pe termen lung a ruxolitinibului nu se poate stabili riscul de transformare leucemică.

În acest context, Agenția Europeană a Medicamentului a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață efectuarea unui studiu clinic care să evalueze siguranța pe termen lung a terapiei cu ruxolitinib. Raportul final al fazei de extindere a studiului RESPONSE este așteptat pentru decembrie 2019.

Populația țintă

Începând cu 1 ianuarie 2015, populația franceză era de 66.317.994 de persoane. Prevalența bolii Vaquez (policitemia vera) a fost estimată la 1/3300, echivalentul unui nr. maxim de 20 000 de pacienți care necesită tratament de prima linie cu hidroxiuree. Potrivit experților, aproximativ 1200 de pacienți cu policitemie vera ar putea fi tratați în Franța cu ruxolitinib ca terapie de linia a doua. Boala Vaquez aparține grupului de neoplazii proliferative rare.

Cel de-al doilea raport de evaluare a ruxolitinibului publicat pe site-ul oficial francez la data de 12 februarie 2016 menționează doar concentrația de 10mg comprimate filmate. Raportul nu prezintă date suplimentare de eficacitate sau siguranță a ruxolitinibului, însă menționează aceeași concluzie a experților francezi privind **beneficiul terapeutic** aferent terapiei cu ruxolitinib.

2.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate- NICE

Institutul Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale din Regatul Unit nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului ruxolitinib cu indicația menționată la punctul 1.9.

2.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate- SMC

Autoritatea competentă din Scoția nu recomandă utilizarea în regim compensat a terapiei cu ruxolitinib pentru indicația menționată la punctul 1.9., conform documentului cu nr. 1166/16 publicat pe site-ul instituției scoțiene în data de 13 iunie 2016.

O nouă evaluare a medicamentului amintit pentru aceeași indicație va fi finalizată în decursul anului 2019, conform informațiilor publicate pe site-ul oficial al instituției scoțiene.

2.2.3.1 ETM bazată pe cost-eficacitate- IQWIG

Raportul de evaluare a ruxolitinibului având indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania. Raportul datat 13 iulie 2015 prezintă analiza beneficiilor adiționale prezentate de ruxolitinib comparativ cu cea mai bună terapie disponibilă, pe baza rezultatelor studiului clinic RESPONSE.

Concluzia experților germani a fost că ruxolitinibul, raportat la terapia comparator prezintă un indiciu de beneficiu terapeutic care nu poate fi cuantificat, însă decizia privind existența beneficiilor adiționale prezentate de ruxolitinib va fi luată de către Comitetul Federal Comun.

2.2.3.2 ETM bazată pe cost-eficacitate- G-BA

Raportul Comitetului Federal Comun privind evaluarea beneficiilor adiționale a ruxolitinibului cu indicația menționată la punctul 1.9, este publicat pe site-ul oficial al instituției germane și prezintă următoarea concluzie: indicație de beneficiu suplimentar considerabil aferent terapiei cu ruxolitinib versus terapia comparator.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant privind statutul de rambursare al terapiei cu ruxolitinib în statele membre ale Uniunii Europene, Jakavi este compensat 100% în 17 state: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franta, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Spania, Suedia, Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni

Conform publicației din *European Journal of Haematology* no. 92, din anul 2013, intitulată ,,*Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union*" mediana supraviețuirii pacienților cu policitemie vera este de 7-10 ani. Conform articolului intitulat ,,*Polycythemia vera treatment algorithm 2018*" publicat în revista *Blood Cancer Journal* în anul 2018, mediana supraviețuirii pacienților cu policitemie vera a fost estimată la 14 ani și respectiv la 24 de ani în cazul pacienților cu vârste sub 60 de ani. Supraviețuirea globală este influențată de prezența unor factori de risc independenți precum: vârsta > 61 ani, nr. de leucocite > 10.5×10^9/L, tromboză venoasă și cariotip anormal. Conform rezultatelor unui studiu clinic internațional la care au participat 1545 pacienți, studiu amintit în articolul publicat în anul 2018, mediana supraviețuirii în absența sau în prezența primilor 2 factori de risc a fost de 23 și respectiv de 9 ani. Aceste constatări au fost validate de rezultatele altui studiu la care au participat 327 pacienți.

Prin urmare, pacienții diagnosticați cu policitemie vera prezintă o speranţă medie de supravieţuire de peste 12 luni.

Conform publicației ,,*Polycythemia vera treatment algorithm 2018*" , există 3 opțiuni terapeutice pentru pacienţii adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree: IFN α pegilat, busulfan și ruxolitinib.

Dintre cele 3 alternative terapeutice, busulfan este listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată, precum și în Ordinul ministrului sănătății și al Președintelui CNAS nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare.

4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supravieţuirea medie cu minimum 3 luni

Rezultatele studiului RESPONSE nu au evidențiat influențarea mortalității prin administrarea terapiei cu ruxolitinib versus cea mai bună terapie disponibilă, conform rapoartelor IQWIG, G-BA și HAS. Articolul intitulat ,,Polycythemia vera treatment algorithm 2018" publicat în revista Blood Cancer Journal în anul 2018, menționează că terapia cu ruxolitinib, comparativ cu alternativele hidroxiuree sau busulfan, nu s-a dovedit a fi superioară dpdv al supraviețuirii, al ameliorării evenimentelor trombotice, sau a afectării măduvei spinării, potrivit rezultatelor studiilor clinice controlate efectuate. În același document se precizează că terapia cu ruxolitinib nu induce remisia morfologică sau citogenetică a policitemiei vera, nefiind modificat cursul natural al bolii.

4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Conform publicației *List of rare disease and synonyms*, datată 1 ianuarie 2019, policitemia vera este o boală rară. Conform site-ului orphanet, incidența anuală a policitemiei vera a fost estimată la 1/36,000-1/100,000, iar prevalența sa a fost estimată la 1/3.300. Denumită și poliglobulia esențială sau boala Vaquez, policitemia vera este o afecțiune invalidantă cu evoluție cronică care asociază complicații cu impact semnificativ asupra supraviețuirii atât pe termen scurt (tromboza) cât și pe termen lung (transformarea în mielofibroză sau leucemie acută).

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI Ruxolitinibum a primit clasificarea BT1-major/important din partea autorității franceze	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – rapoarte nepublicate	**0**
2.2. IQWIG-raport publicat; G-BA –conform rapoartului publicat, terapia cu DCI Ruxolitinibum prezintă indicație de beneficiu suplimentar considerabil, versus terapia comparator	**15**
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI Ruxolitinibum în statele membre ale UE – 17 state	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni	**0**
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	**0**
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	**10**
TOTAL PUNCTAJ	**65 de puncte**

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Ruxolitinibum întrunește punctajul de admitere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm întocmirea protocolului terapeutic pentru DCI Ruxolitinibum având indicația: "*tratamentul pacienţilor adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree".*

Raport finalizat la data de: 29.08.2019

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu