



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RUXOLITINIBUM

### INDICAȚIE

TRATAMENTUL SPLENOMEGALIEI SAU SIMPTOMELOR ASOCIATE BOLII LA PACIENȚI  
ADUȘI CU MIELOFIBROZĂ PRIMARĂ (MIELOFIBROZĂ IDIOPATICĂ CRONICĂ),  
MIELOFIBROZĂ POST-POLICITEMIE VERA SAU POST-TROMBOCITEMIE ESENȚIALĂ

### SOLICITARE:

Modificarea notării cu 4 \*\*\*\* si notarea cu 3\*\*\*

---

---



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

**1. DATE GENERALE**

**1.1. DCI: RUXOLITINIBUM**

**1.2. DC: JAKAVI**

**1.3. Cod ATC: L01XE18**

**1.4. Deținător de APP: Novartis Europharm Ltd.-Marea Britanie**

**1.5. Tip DCI: cunoscut**

**1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului**

Forma farmaceutică	comprimat
Concentrații	5 mg, 15 mg, 20 mg
Calea de administrare	orală
Mărimile de ambalaj	15 mg - flacon din PExD, cu garnitura etanșă și sistem de închidere securizat pentru copii x 60 comprimate 20 mg - flacon din PExD, cu garnitura etanșă și sistem de închidere securizat pentru copii, x 60 comprimate 5 mg - flacon din PExD, cu garnitura etanșă și sistem de închidere securizat pentru copii, x 60 comprimate 5 mg - blist. din PVC/PCTFE/aluminiu x 56 comprimate 15 mg - blist. din PVC/PCTFE/aluminiu x 56 comprimate 20 mg - blist. din PVC/PCTFE/aluminiu x 56 comprimate

**1.7. Preț (RON)**

Denumire comercială	Ambalaj al UT	Preț cu amănuntul maximal cu TVA (LEI)	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT (LEI)
JAKAVI	15 mg x 60 cpr.	18049.39	300.82
JAKAVI	20 mg x 60 cpr.	18049.39	300.82
JAKAVI	5 mg x 60 cpr.	9077.73	151.29
JAKAVI	5 mg x 56 cpr.	8531.68	152.35
JAKAVI	15 mg x 56 cpr.	16992.50	303.43
JAKAVI	20 mg x 56 cpr.	16992.50	303.43

**1.8. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP [1]**

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Durata medie a tratamentului conform RCP
Jakavi este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu mielofibroză primară (cunoscută și sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială	- 15 mg x 2/zi, dacă nr de trombocite este cuprins între 100000/mm <sup>3</sup> și 200000/mm <sup>3</sup> , - 20 mg x 2/zi, pentru pacienții cu nr. de trombocite >200000/mm <sup>3</sup> .		Tratament cronic continuat până la progresia bolii sau până la înregistrarea unei toxicități inacceptabile



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1.9 – Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C secțiunea C2 PNS 3- Programul Național de Oncologie compensare 100% din prețul de referință, poziția 102
- Ordinului MS și CNAS 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008*, cu modificările și completările ulterioare [2]

## 2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (\*), (\*\*), (\*\*\*) SAU (\*\*\*\*):

Conform OMS 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [ \* ] a unui DCI deja compensat sunt:

- 2.1.** Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- 2.2.** Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată);
- 2.3.** Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;
- 2.4.** Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

### 2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;

Tratamentul splenomegaliei este instituit o dată cu apariția simptomelor asociate în special datorită riscului de agravare a citopeniei [3]. Hidroxiureea era medicația de primă linie în splenomegalia simptomatică cu un răspuns global de 40% (nivel de evidență IV, grad de recomandare B). Experiența clinică a demonstrat că după un an de tratament aproximativ 80% dintre pacienți necesită o alternativă terapeutică. Astfel hidroxiureea a fost înlocuită cu inhibitori JAK. Splenectomia este indicată pentru pacienții care prezintă splenomegalie extinsă, dureroasă și pentru care inhibitorii JAK nu sunt disponibili sau sunt ineficienți.

Ruxolitinib a fost autorizat pentru pacienți diagnosticați cu policitemie vera refractari sau rezistenți la hidroxiureea (nivel de evidență I, grad de recomandare A). Monitorizarea pacienților după finalizarea unor studii clinice de fază III a indicat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea în urma administrării de



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

ruxolitinib. Alți inhibitori JAK se află în studiu, deși mai multe trialuri au fost oprite (suspendate) datorită neurotoxicității emergente (al cărei mecanism nu este încă cunoscut dar implică monitorizare atentă).

Conform ghidului clinic NICE publicat în anul 2016 [4], ruxolitinib este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratarea splenogaliei sau simptomelor prezente la pacienții adulți diagnosticați cu mielofibroză primară (mielofibroză cronică idiopatică), mielofibroză post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială numai la persoanele cu risc intermediar-2 sau înalt de boală și conform discount-ului agreat în schema de acces pentru pacienți.

Comitetul experților evaluatori consideră ruxolitinib un medicament inovator pentru terapia splenomegaliei și a simptomelor mielofibrozei. Comitetul Britanic de Standarde în Hematologie recomandă ruxolitinib ca tratament de primă linie în splenomegalia simptomatică sau în simptome care conduc la mielofibroză. Se recomandă continuarea tratamentului timp de 24 săptămâni înainte de a se decide dacă va fi oprit sau nu.

Rezultatele studiilor clinice COMFORT au demonstrat că ruxolitinib prezintă beneficii semnificative în ceea ce privește reducerea dimensiunilor și volumului splinei. Tratamentul cu ruxolitinib a determinat o prelungire a vieții cu peste 3 luni (în medie). 45,9% subiecți au obținut o îmbunătățire de  $\geq 50\%$  comparativ cu valoarea inițială a scorului total al simptomelor în săptămâna 24 (măsurat utilizând jurnalul MFSAF v2.0), comparativ cu 5,3% în grupul în care s-a administrat placebo ( $p < 0,0001$ , testul  $\chi^2$ ). Modificarea medie a statusului global al stării de sănătate în săptămâna 24, conform măsurătorilor cu EORTC QLQ C30, a fost +12,3 pentru Jakavi și -3,4 pentru placebo ( $p < 0,0001$ ). După o monitorizare de 34,3 luni (valoare mediană, COMFORT-I), rata deceselor la pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 27,1% comparativ cu 35,1% la pacienții randomizați pentru a li se administra placebo; RR 0,687; CI 95% 0,459-1,029;  $p = 0,0668$ .

După 34,7 luni de supraveghere (COMFORT-II), rata deceselor la pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib a fost 19,9% comparativ cu 30,1% la pacienții randomizați pentru a li se administra cea mai bună terapie disponibilă (RR 0,48; CI 95% 0,28-0,85;  $p = 0,009$ ).

În ambele studii, ratele mai mici ale deceselor observate în brațul în care s-a administrat ruxolitinib au fost, cu precădere, influențate de rezultatele obținute în subgrupele post policitemia vera și post trombocitopenie esențială

Ambele criterii secundare au fost îndeplinite: procentul pacienților care au atins remisia hematologică completă a fost de 23,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat Jakavi comparativ cu 8,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat cea mai bună terapie disponibilă ( $p = 0,0028$ ), iar procentul de pacienți care au obținut un răspuns primar durabil în săptămâna 48 a fost de 19,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat Jakavi și 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat cea mai bună terapie disponibilă ( $p < 0,0001$ ).





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 2.2. Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată)

Rata anuală a incidenței neoplasmelor cronice mieloproliferative (policitemie vera-PV, trombocitemie esențială-TE și mielofibroză primară-MP) este cuprinsă între 0,44 și  $5,87/10^5$ , cea mai mică valoare fiind raportată în Japonia și Israel. Valorile reflectă diferențe rasiale/geografice și diferențe în design-ul studiilor, criteriile de diagnostic, metode de raportare. În Europa, rata estimată a incidenței este  $0,4-2,8 \times 10^5/\text{an PV}$ ,  $0,38-1,7 \times 10^5/\text{an ET}$  și  $0,1-1 \times 10^5/\text{an MP}$ . Valoarea mediană raportată a vârstei la diagnostic variază între 65-74 ani PV, 64-73 ani ET și 69-79 ani-MP [3].

Sistemele de notare de prognostic utilizate pentru terapia adaptată la risc în PV și ET se bazează pe probabilitatea pacienților care dezvoltă complicații trombotice. Aceste complicații sunt principala cauză de morbiditate și mortalitate în pacienții PV și ET. Scorurile predictive pentru supraviețuirea globală în PV și ET sunt de asemenea disponibile dar ele nu influențează în prezent deciziile de tratament. Criteriile recomandate în PV și ET urmăresc două variabile: vârsta > 60 de ani și antecedente de tromboză. Aceste variabile separă pacienții în funcție de risc (cu risc scăzut sau crescut). Sistemul internațional Prognostic Scoring (IPSS) este utilizat în diagnostic pentru a defini 4 categorii de risc (scăzut, intermediar-1, intermediar-2 și risc ridicat)[5,6].

Ruxolitinib este un inhibitor selectiv al kinazelor Janus care influențează citokine și factori de creștere cu rol în hematopoeză și funcția imună. Beneficiile terapeutice ale medicamentului Jakavi sunt capacitatea de a reduce dimensiunea splinei cu cel puțin 35% și de a trata alte simptome la pacienții adulți cu MP, post-PV sau post-TE. Efectele adverse comune sunt trombocitopenie, anemie și hemoragie.

Eficacitatea pe termen lung a ruxolitinib nu a fost pe deplin elucidate; potențiala lipsă de eficacitate pe termen lung ridică probleme în ceea ce privește menținerea unui echilibru beneficiu-risc pozitiv. Un raport final va fi publicat în decembrie 2019 (în săptămâna 208).

## 2.3. Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar

Nu este cazul.

## 2.4. Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu este cazul.

### 3. COSTUL TERAPIEI

În vederea calculării costului anual al terapiei cu Jakavi am ales formele de condiționare cu prețul cel mai mic: 15 mg x 60 comprimate și 20 mg x 60 mg care au același preț cu amănuntul maximal cu TVA: 18049,39 RON (300,82 RON/cpr.).

Conform RCP Jakavi, dozele recomandate sunt:





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- 
- 15 mg x 2/zi, dacă nr de trombocite este cuprins între 100000/mm<sup>3</sup> -200000/mm<sup>3</sup>,
  - 20 mg x 2/zi, pentru pacienții cu nr. de trombocite >200000/mm<sup>3</sup>.
- Costul anual al terapiei cu ruxolitinib: 218 996,96 RON (300,82 RON x 2/zi x 7 zile x 52 săpt.).

#### 4. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că DCI Ruxolitinib întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (\*), (\*\*),(\*\*\*) sau (\*\*\*\*) a unui DCI deja compensat conform ordinului 861/2014.

#### 5. RECOMANDĂRI

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, Sublistei C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 87 și trecerea DCI Ruxolitinib de la (\*\*\*\*) la (\*\*\*)

#### 6. Referințe Bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Jakavi, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002464/WC500133223.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf),
2. OMS/CNAS nr. 1301/500 din 11 iulie 2008, *Partea I pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 în vigoare, M.Of. Partea I 16.11.2015,
3. Vannucchi A.M., *Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v85–v99, 2015,
4. NICE, *Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis*, 23 March 2016, [nice.org.uk/guidance/ta386](http://nice.org.uk/guidance/ta386),
5. EMA- Committee for Medicinal Products for Human Use, *Summary of opinion (initial authorisation), Jakavi, Ruxolitinib*, EMA/CHMP/231626/2012, 19 April 2012,
6. EMA- Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment report, Jakavi*, EMA/CHMP/139813/ 2012, 22 January 2015.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

---

---