



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RUXOLITINIBUM

INDICAȚIE: în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice

Data depunerii dosarului

27.03.2024

Numărul dosarului

10116

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RUXOLITINIBUM

1.2. DC: Jakavi 5 mg comprimate; Jakavi 10 mg comprimate; Jakavi 15 mg comprimate; Jakavi 20 mg comprimate

1.3 Cod ATC: L01EJ01

1.4 Data eliberării APP: 23 august 2012

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat	comprimat	comprimat	comprimat
Concentrație	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Calea de administrare	orală	orală	orală	orală
Mărimea ambalajului	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 553/13.06.2024:

Mărimea ambalajului	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.
Concentrație	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	7.200,87	15.378,05	14.330,55	14.330,55
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	128,58	274,60	255,90	255,90

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Jakavi este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Jakavi trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.



Înainte de inițierea tratamentului cu Jakavi, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Hemograma completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, trebuie monitorizate la fiecare 2-4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Jakavi, apoi conform indicațiilor clinice.

Doze

Doza inițială recomandată de Jakavi în tratamentul bolii grefă-contra-gazdă acută și cronică (bGcG) este de 10 mg, administrată oral, de două ori pe zi. Jakavi poate fi adăugat la administrarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

Ajustările dozei

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de eficacitate și siguranță.

Boala grefă-contra-gazdă

Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG, și cu trombocitopenie, neutropenie sau hiperbilirubinemie totală, după administrarea terapiei standard de susținere, incluzând factori de creștere, terapii antiinfecțioase și transfuzii. Se recomandă o scădere treptată a dozei, cu câte un nivel (de la 10 mg de două ori pe zi până la 5 mg de două ori pe zi sau de la 5 mg de două ori pe zi până la 5 mg o dată pe zi). La pacienții care nu pot tolera Jakavi la o doză de 5 mg o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind schemele terapeutice în timpul tratamentului cu ruxolitinib la pacienții cu bGcG și cu trombocitopenie, neutropenie și hiperbilirubinemie totală

Parametru de laborator	Recomandări privind dozarea
Număr de trombocite <20.000/mm ³	Se reduce doza de Jakavi cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este ≥20.000/mm ³ în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz contrar, se menține doza redusă.
Număr de trombocite <15.000/mm ³	Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când numărul de trombocite ≥20.000/mm ³ , apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
Număr absolut de neutrofile (NAN) ≥500/mm ³ până la <750/mm ³	Se reduce doza de Jakavi cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN >1.000/mm ³ .
Număr absolut de neutrofile <500/mm ³	Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când NAN >500/mm ³ , apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. Dacă NAN >1.000/mm ³ , se poate relua administrarea cu doza inițială.
Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică)	>3,0 la 5,0 x limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea Jakavi cu o valoare de doză mai mică, până când ≤3,0 x LNS.
	>5,0 la 10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS. Dacă bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS,

	administrarea poate fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este $\leq 3,0 \times \text{LNS}$ după 14 zile, se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
	$>10,0 \times \text{LNS}$: Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când bilirubinemia totală $\leq 3,0 \times \text{LNS}$, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică)	$>3,0 \times \text{LNS}$: Se continuă administrarea dozei de Jakavi cu o valoare de doză mai mică, până când bilirubinemia totală este $\leq 3,0 \times \text{LNS}$.

Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă, CYP2C9/3A4

Atunci când ruxolitinib este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% și se va administra de două ori pe zi. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

În timp ce se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici și a semnelor și simptomelor ale reacțiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

Mod de administrare

Jakavi se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

Întreruperea tratamentului

În bGcG, poate fi avută în vedere scăderea treptată a dozei de Jakavi la pacienții care prezintă răspuns și după ce au întrerupt administrarea de corticosteroizi. Se recomandă o scădere a dozei de Jakavi cu 50%, la interval de două luni. Dacă reapar semnele sau simptomele bGcG în timpul sau după scăderea dozei de Jakavi, trebuie avută în vedere creșterea dozei de Jakavi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu bGcG și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi. Pacienții trebuie să fie atenți monitorizați cu privire la siguranță și eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib.

Nu există date privind pacienții cu bGcG și boală renală în stadiu terminal (BRST).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, neasociată bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50%.

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la $>3 \times \text{LNS}$, hemoleucograma trebuie monitorizată mai frecvent, pentru a se identifica toxicitatea și se recomandă o scădere a dozei cu un nivel.



Vârstnici

Nu se recomandă ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Jakavi la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

La adolescenți (12 ani și peste această vârstă) cu bGcG, siguranța și eficacitatea Jakavi sunt susținute de dovezi provenite din studiile randomizate, de fază 3, REACH2 și REACH3. Doza de Jakavi la adolescenți cu bGcG, cu vârsta de 12 ani și peste, este identică cu doza pentru adulți. Siguranța și eficacitatea Jakavi nu au fost stabilite la pacienții cu vârsta sub 12 ani.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein kinazelor.

Ruxolitinib este un inhibitor selectiv al JAK kinazelor (JAK), JAK1 și JAK2 (valori IC50 de 3,3 nM și 2,8 nM pentru enzimele JAK1, respectiv JAK2). Acestea mediază semnalizarea unui număr de citokine și factori de creștere care sunt importanți în hematopoieză și funcția sistemului imun.

MF și PV sunt neoplazii mieloproliferative, cunoscute a fi asociate cu dereglarea semnalizării JAK1 și JAK2. Se consideră că la baza dereglării sunt incluse niveluri ridicate de citokine circulante care activează calea JAK-STAT, mutațiile tip „gain-of-function”, cum este JAK2V617F, și anularea mecanismelor de reglare negativă. Pacienții cu MF prezintă o semnalizare JAK dereglată indiferent de prezența mutației JAK2V617F. Mutații activate ale JAK2 (V617F sau exon 12) sunt identificate la >95% dintre pacienții cu PV.

Ruxolitinib inhibă semnalizarea JAK-STAT și proliferarea celulară în cazul modelelor celulare dependente de citokine ale neoplaziilor hematologice, ca și proliferarea celulelor Ba/F3 devenite independente de citokine prin expresia proteinei mutante JAK2V617F, cu valori IC50 variind între 80 și 320 nM.

Calea de semnalizare JAK-STAT joacă un rol în reglarea dezvoltării, proliferării și activării câtorva tipuri de celule ale sistemului imunitar, importante pentru patogeneza bGcG.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RUXOLITINIBUM și DCI Jakavi 5 mg comprimate, Jakavi 10 mg comprimate, Jakavi 15 mg comprimate, Jakavi 20 mg comprimate, pentru indicația terapeutică: „*Jakavi este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Boală greță-contra-gazdă (bGcG sau GvHD) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Transplantul alogen de celule stem hematopoietice (alloSCT) este o procedură bine cunoscută pentru tratamentul bolilor hematologice maligne și non-maligne. Cu toate acestea, în ciuda potențialului său curativ, boala greță-contra-gazdă (GvHD) reprezintă o barieră majoră pentru obținerea unui rezultat eficient.

Boala greță-contra-gazdă (GVHD) reprezintă un factor major care contribuie la mortalitate și morbiditate după transplantul alogen de celule stem. Din cauza numărului mic de rezultate din studii clinice bine concepute, pe scară largă, există o variație semnificativă în prevenția și tratamentul GVHD la nivel mondial. GVHD este o boală rară care poate afecta persoanele cu sistem imunitar deficitar sau suprimat și care au primit un transplant de măduvă osoasă sau o transfuzie de sânge neiradiată. Simptomele pot include erupții cutanate, probleme intestinale și disfuncție hepatică.

GvHD este o tulburare imunologic mediată, cu afectare multi-organică, care apare atunci când celulele imune donate recunosc celulele, organele și țesuturile beneficiarilor transplantului ca fiind "non-self", inițiind astfel o reacție imună adversă care poate duce la deteriorarea țesuturilor, eșecul organelor sau chiar deces. GvHD este principala cauză a morbidității și mortalității legate de transplant, afectând până la 70% din primitorii de transplant de celule stem hematopoietice și reprezentând între 21-31% din decesele post-alloSCT la pacienții care au primit transplant de la un frate/soră cu compatibilitate HLA (antigenele leucocitare umane) și între 31-40% din decese la pacienții care au primit transplant de la donatori străini.

GVHD este declanșată în momentul în care limfocitele T ale donatorului, responsabile de buna funcționare a sistemului imunitar, percep celulele sănătoase ale beneficiarului ca fiind străine, atacându-le ulterior. Înainte de transplanturile de măduvă osoasă alogene, beneficiarii trec de obicei printr-un tratament mieloablativ cu radiații sau chimioterapie pentru a distruge măduva osoasă bolnavă proprie și pentru a slăbi sistemul lor imunitar.

GvHD este împărțită în două forme clinice principale, respectiv GvHD acută (aGvHD) și GvHD cronică (cGvHD). Uneori, pacienții pot prezenta caracteristici ale ambelor forme, atât aGvHD cât și cGvHD.

GVHD poate fi acută (rapidă) sau cronică (de lungă durată). GVHD acută apare în primele 100 de zile (cel mai devreme la 2-3 săptămâni) după transplantul de măduvă osoasă. Primele simptome sunt de obicei o erupție ușoară pe piele, disfuncție hepatică și probleme intestinale. În unele cazuri, pacienții pot prezenta rapid probleme severe ale pielii, diaree, greață, dureri abdominale și insuficiență hepatică.

Termenul de "GVHD cronică" este utilizat pentru GVHD care persistă peste 100 de zile și de obicei continuă mult timp după transplantul de măduvă osoasă. Semnele și simptomele sunt similare cu cele ale GVHD acute, dar în plus față de problemele pielii, intestinale și hepatice, GVHD cronică poate afecta și mucoasa, plămânii și sistemul musculo-scheletic. Consecințele pe termen lung pot include modificări ale pielii similare cu sclerodermia și bronșiolită obliterantă.

Epidemiologie

Conform site-ului *Orphanet*, prevalența bolii variază între 1-9 la 100.000 de persoane. Între aproximativ 35% și 50% dintre cei care primesc transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) vor dezvolta boala grefă-contra-gazdă acută (aGVHD). Având în vedere numărul de transplanturi efectuate, se estimează că aproximativ 5.500 de pacienți vor dezvolta aGVHD în fiecare an.

Aproximativ 50% dintre pacienții cu GVHD acută (aGVHD) vor dezvolta ulterior manifestări ale GVHD cronice (cGVHD). Pacienții cu aGVHD de grad III/IV tind să aibă un prognostic slab. GVHD afectează bărbați și femei de toate vârstele iar riscul de GVHD de obicei crește odată cu înaintarea în vârstă a beneficiarului și cu gradul diferențelor de HLA între donator și primitor, cu excepția cazului în care sunt complet îndepărtate celulele T.

Management și tratament

În cazul GVHD acute (aGvHD), tratamentul standard inițial pentru aGvHD de grad II până la IV constă în corticosteroizi sistemici în doze mari (metilprednisolon 2 mg/kg/zi sau prednison 2,0-2,5 mg/kg/zi).

Cu toate acestea, aproximativ 50% dintre pacienții cu aGvHD de grad II până la IV nu prezintă un răspuns adecvat la corticosteroizi și adesea devin refractari la steroizi sau nu reușesc să reducă consumul de corticosteroizii. În plus, mai puțin de 50% dintre pacienții care răspund la tratamentul cu steroizi prezintă un răspuns îndelungat. Pacienții cu aGvHD refractară la terapia cu steroizi prezintă un risc mare de mortalitate, cu o rată de supraviețuire la 2 ani estimată sub 20%.

În cazul GVHD cronice (cGvHD), terapia de primă linie recomandată pentru pacienții cu cGvHD moderată până la severă constă în corticosteroizi sistemici (prednison 1 mg/kg) cu sau fără asociere de inhibitori de calcineurină. Aproximativ 50% până la 60% dintre pacienți nu răspund sau au un răspuns inadecvat al bolii cu tratamentul cu steroizi și necesită adăugarea unei alte terapii sistemice sau nu reușesc să reducă corticosteroizii. Printre pacienții care răspund la tratament, răspunsurile au fost durabile la 20% până la 40% dintre pacienți, ceilalți pacienți fiind considerați rezistenți sau refractari la steroizi. Durata mediană estimată a tratamentului cu terapie imunosupresivă a fost de 2 până la 3 ani. Tratamentul imunosupresiv pe termen lung, împreună cu imunodeficiența asociată bolii, crește în continuare riscul de infecții grave și potențial letale. Pentru pacienții cu cGvHD care nu răspund la steroizi sau nu pot reduce doza de steroizi, prognosticul rămâne slab, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 50% până la 70%, necesitând adăugarea de alte scheme terapeutice.

Se recomandă reducerea graduală a corticosteroizilor la pacienții cu îmbunătățiri clinice pentru a minimiza riscul de infecții și alte toxicități. Tratamentul de primă linie cu o combinație de steroizi și alți agenți nu a dus până acum la îmbunătățirea rezultatelor, ci este asociat cu o creștere a mortalității. Adăugarea unei terapii suplimentare la profilaxia și/sau tratamentul de primă linie este în general recomandată pentru pacienții care nu răspund la corticosteroizi, nu tolerează sau nu reușesc să reducă doza de corticosteroizi.

Termenul "intoleranță la steroizi" nu a fost validat formal, dar se referă la apariția toxicității inacceptabile atribuite corticosteroizilor, evaluate de un profesionist în domeniul sănătății (de exemplu: infecții necontrolate, necroză avasculară, hipertensiune arterială, diabet zaharat, miopatie, osteoporoză etc.).

Datorită lipsei de studii clinice randomizate la scară largă, pozitive pentru a compara eficacitatea și siguranța tratamentelor de linia a doua pentru GVHD, nu este definit un tratament standard de linia a doua în UE. Cu toate acestea, agenții cel mai frecvent utilizați ca tratamente de linia a doua, recomandați atât pentru GVHD acută cât și cronică includ: ruxolitinib, fotofereză extracorporeală (ECP), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), sau infliximab. Acești agenți pot fi utilizați singuri sau în combinație cu corticosteroizi. Globulina antitimocitară (ATG), etanercept și celulele stromale mezenchimale (MSC) sunt, de asemenea, recomandate pentru utilizare ca tratamente de linia a doua pentru aGvHD. Tratamentele suplimentare în cGvHD includ rituximab, imatinib, pentostatină și ibrutinib. Există o nevoie medicală nesatisfăcută pentru terapii noi în această populație dificil de tratat.

Eficacitate și siguranță clinică

Boala greșă-contra-gazdă

Două studii randomizate, multicentrice, deschise, de fază III, au investigat Jakavi la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cu bGcG acută (REACH2) și bGcG cronică (REACH3), după transplant hematopoietic alogen cu celule stem (alloSCT) și răspuns insuficient la terapii cu corticosteroizi și/sau alte terapii sistemice. Doza inițială de Jakavi a fost de 10 mg, de două ori pe zi.

Boala acută greșă-contra-gazdă

În REACH2, 309 pacienți cu bGcG acută, de grad II până la IV, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a administra Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG acute la momentul randomizării. Lipsa de răspuns la tratamentul cu corticosteroizi a fost definită ca prezența progresiei după minimum 3 zile, nu a fost obținut niciun răspuns după 7 zile sau eșec la scăderea graduală a dozei de corticosteroizi.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus globulină antitimocite (ATG), fotofereză extracorporeală (FE), celule stromale mezenchimale (MSC), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), etanercept sau infliximab.

Pe lângă Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv antiinfecțioase și transfuzii. Ruxolitinib a fost adăugat la utilizarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN), cum sunt ciclosporină sau tacrolimus și/sau terapii cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s-a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și ICN pentru bGcG acută, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s-a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG acută (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG acută), conform practicii medicale comune.

Pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratamentul cu ruxolitinib după ziua 28 dacă au îndeplinit criteriile următoare:

- nu au obținut răspuns conform definiției din criteriul principal de evaluare (răspuns complet [RC] sau răspuns parțial [RP]) în ziua 28; RG
- au pierdut ulterior răspunsul și au îndeplinit criteriile pentru progresie, răspuns mixt sau absența răspunsului, necesitând tratament sistemic de imunosupresie pentru bGcG acută și
- nu au prezentat semne/simptome ale bGcG cronice.

Scăderea dozei de Jakavi a fost permisă după vizita din ziua 56 la pacienții care au prezentat răspuns la tratament.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 54 ani (interval între 12 și 73 ani). Studiul a inclus 2,9% pacienți adolescenți, 59,2% pacienți de sex masculin și 68,9% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea bGcG acută a fost de grad II la 34% și 34%, grad III la 46% și 47% și grad IV la 20% și 19% dintre pacienții din brațele de tratament în care s-a administrat Jakavi, respectiv cel mai bun tratament disponibil.

Motivele pentru răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament Jakavi și cel mai bun tratament disponibil au fost: i) neobținerea unui răspuns după 7 zile de tratament cu corticosteroizi (46,8%, respectiv 40,6%), ii) lipsa scăderii graduale a dozei de corticosteroizi (30,5%, respectiv 31,6%) sau iii) progresia bolii după 3 zile de tratament (22,7%, respectiv 27,7%).

Dintre toți pacienții, organele cel mai frecvent implicate în bGcG acută au fost pielea (54,0%) și tractul gastrointestinal inferior (68,3%). Un număr mai mare de pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi a prezentat bGcG acută care a implicat pielea (60,4%) și ficatul (23,4%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (piele: 47,7% și ficat: 16,1%).

Terapiile sistemice prealabile utilizate cel mai frecvent pentru bGcG acută au fost corticosteroizii+ICN (49,4% în brațul Jakavi și 49,0% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns generală (RRG) în ziua 28, definită ca proporția de pacienți din fiecare braț de tratament cu răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP), fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului, după criteriile stabilite de Harris et al. (2016).

Criteriul secundar cheie de evaluare a fost procentajul de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut un RC sau RP până în ziua 56.

În REACH2 s-a atins criteriul principal de evaluare. RRG în ziua 28 de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu Jakavi (62,3%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (39,4%). A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament (test stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel $p < 0,0001$, bilateral, RG: 2,64; Î 95%: 1,65, 4,22).

De asemenea, a existat un procentaj mai mare de pacienți cu răspuns complet în brațul de tratament cu Jakavi (34,4%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (19,4%).

RRG în ziua 28 a fost de 76% pentru boala GcG grad II, 56% pentru bGcG grad III și 53% pentru bGcG grad IV în brațul Jakavi și 51% pentru bGcG grad II, 38% pentru bGcG grad III și 23% pentru bGcG grad IV în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

În rândul pacienților care nu au prezentat răspuns în ziua 28, în brațele de tratament cu Jakavi și brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil, 2,6%, respectiv 8,4%, au prezentat progresia bolii.

Rezultatele generale sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Rata generală de răspuns în ziua 28 în studiul REACH2

	Jakavi N=154		Cel mai bun tratament disponibil N=155	
	n (%)	Î 95%	n (%)	Î 95%
Răspuns general	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
RG (Î 95%)	2,64 (1,65, 4,22)			
valoare p (bilateral)	p < 0,0001			
Răspuns complet	53 (34,4)		30 (19,4)	
Răspuns parțial	43 (27,9)		31 (20,0)	

În studiul s-a atins criteriul secundar cheie stabilit în protocol, pe baza analizei primare a datelor (data centralizării datelor: 25 iulie 2019). RRG durabilă în ziua 56 a fost 39,6% (Î 95%: 31,8, 47,8) în brațul de tratament cu Jakavi și de 21,9% (Î 95%: 15,7, 29,3) în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două brațe de tratament (RG: 2,38; Î 95%: 1,43, 3,94; $p = 0,0007$). Procentajul de pacienți cu un RC a fost de 26,6% în brațul de tratament cu Jakavi, comparativ cu 16,1% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Per total, 49 pacienți (31,6%) care au fost inițial randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au trecut în brațul în care s-a administrat Jakavi.

Boala cronică grevă-contra-gazdă

În REACH3, 329 pacienți cu bGcG cronică, moderată sau severă, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG cronică la momentul randomizării. Statusul de refractar la corticosteroizi a fost stabilit atunci când pacienții nu au obținut răspuns după 7 zile, au prezentat persistența bolii timp de 4 săptămâni sau scăderea graduală dozei de corticosteroizi a eșuat de două ori.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus fotofereză extracorporeală (EF), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib sau ibrutinib.

Pe lângă Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv tratamente antiinfecțioase și transfuzii. A fost permisă continuarea utilizării corticosteroizilor și ICN, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, și a terapiilor cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s-a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și /sau ICN pentru bGcG cronică, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s-a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG cronică numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG cronice (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG cronice), conform practicii medicale comune.

Pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratament cu ruxolitinib în ciclul 7 ziua 1 și ulterior din cauza progresiei bolii, răspunsului mixt sau răspunsului nemodificat, toxicității celui mai bun tratament disponibil sau puseelor de bGcG cronică.

Nu se cunoaște eficacitatea la pacienții care au trecut de la bGcG acută activă la bGcG cronică, fără scăderea dozei de corticosteroizi și orice terapie sistemică. Nu se cunoaște eficacitatea în bGcG acută sau cronică, după transferul de limfocite de la donator (LdD) și nici la pacienți care nu au tolerat tratamentul cu steroizi. A fost permisă scăderea dozei de Jakavi după ciclul 7 vizita din ziua 1.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 49 ani (interval între 12 și 76 ani). Studiul a inclus 3,6% pacienți adolescenți, 61,1% pacienți de sex masculin și 75,4% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea la momentul diagnosticării bGcG cronice refractare la corticosteroizi a fost echilibrată între cele două brațe de tratament, cu 41% și 45% moderată, și 59% și 55% severă, în brațele cu tratament cu Jakavi și, respectiv, cu cel mai bun tratament disponibil.

Răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament cu Jakavi și cel mai bun tratament disponibil a fost caracterizat de i) absența răspunsului sau progresiei bolii după tratamentul cu corticosteroizi timp de minimum 7 zile, la o doză echivalentă de prednison de 1 mg/kg/zi (37,6%, respectiv 44,5%), ii) persistența bolii după 4 săptămâni la doza de 0,5 mg/kg/ zi (35,2% și 25,6%) sau iii) dependență de corticosteroid (27,3%, respectiv 29,9%).

Dintre toți pacienții, 73% și 45% au prezentat implicare a pielii și plămânilor în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi, comparativ cu 69% și 41% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

Terapiile sistemice cel mai frecvent utilizate în prealabil pentru bGcG cronică au fost corticosteroizi în monoterapie (43% în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi și 49% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil) și corticosteroizi+ICN (41% pacienți în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi și 42% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Obiectivul final principal a fost RRG în ziua 1 din ciclul 7, definită ca proporția pacienților din fiecare braț de tratament, cu RC sau RP, fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului conform criteriilor Institutelor Naționale de Sănătate (INS).

Un criteriul final secundar cheie a fost supraviețuirea fără eșec (SFE), un criteriu timp până la apariția unui eveniment de tip compus, incluzând primul eveniment care a avut loc dintre: i) recidivă sau recurență a bolii existente sau deces din cauza bolii existente, ii) mortalitate fără legătură cu recidiva sau iii) adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG cronică.

În REACH3 s-a atins criteriul principal de evaluare. La data analizei primare (data centralizării datelor: 8 mai 2020), RRG în săptămâna 24 a fost superioară în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi (49,7%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (25,6%). A existat o diferență statistic semnificativă între brațele de tratament (test unilateral stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel $p < 0,0001$, bilateral, RO: 2,99; ÎI 95%: 1,86, 4,80). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.

În rândul nerespondenților, în ciclul 7 ziua 1 în brațele de tratament cu Jakavi și cel mai bun tratament disponibil, 2,4%, respectiv 12,8% au prezentat progresia bolii.

Tabelul 3: Rata generală de răspuns în ciclul 7 ziua 1 în REACH3

	Jakavi N=165		Cel mai bun tratament disponibil N=164	
	n (%)	ÎI 95%	n (%)	ÎI 95%
Răspuns general	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
RG (ÎI 95%)	2,99 (1,86, 4,80)			
valoare p (bilateral)	p < 0,0001			
Răspuns complet	11 (6,7)		5 (3,0)	
Răspuns parțial	71 (43,0)		37 (22,6)	

Criteriul final secundar cheie, SFE, a demonstrat o scădere a riscului, semnificativă din punct de vedere statistic, de 63%, asociată cu Jakavi față de cel mai bun tratament disponibil (RR: 0,370; Î 95%: 0,268, 0,510, $p < 0,0001$). La 6 luni, majoritatea evenimentelor SFE au fost „adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG” (probabilitatea de apariție a evenimentului a fost de 13,4% față de 48,5% pentru brațul în care s-a administrat Jakavi, respectiv brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Rezultatele pentru „recidivă a bolii existente” și mortalitate fără recidivă (MFR) au fost 2,46% față de 2,57% și 9,19% față de 4,46% pentru brațul în care s-a administrat Jakavi, respectiv brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Nu a fost observată nicio diferență de incidențe cumulate între brațele de tratament atunci când accentual s-a pus numai pe mortalitatea fără recidivă.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Jakavi la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul MF și PV. La pacienții adolescenți cu bGcG (cu vârsta ≥ 12 ani), datele de eficacitate și siguranța se bazează pe cele observate în studiile de fază 3, REACH 2 și REACH 3. În cadrul REACH 2, au fost observate răspunsuri în ziua 28 la 4/5 pacienți adolescenți cu bGcG acută (3 au avut CR și 1 a avut PR) în brațul de tratament cu ruxolitinib și la 3/4 pacienți adolescenți (3 au avut CR) în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. În cadrul REACH3, au fost observate răspunsuri la ciclul 7 ziua 1 la 3/4 pacienți adolescenți cu bGcG cronică (toți au avut PR) în brațul de tratament cu ruxolitinib și la 2/8 pacienți adolescenți (ambii au avut PR) în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil.

Profilul de siguranță

Boala GcG acută

Reacțiile adverse generale cel mai frecvent raportate au fost trombocitopenia, anemia și neutropenia. Modificările hematologice de laborator identificate ca reacții adverse au inclus trombocitopenia (85,2%), anemia (75,0%) și neutropenia (65,1%). Anemia grad 3 a fost raportată la 47,7% dintre pacienți (clasificarea grad 4 nu este aplicabilă conform CTCAE v4.03). Trombocitopenia grad 3 și 4 a fost raportată la 31,3%, respectiv la 47,7% dintre pacienți.

Trei cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice au fost infecția cu citomegalovirus (CMV) (32,3%), sepsisul (25,4%) și infecțiile căilor urinare (17,9%).

Trei cele mai frecvente modificări non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse, au fost valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (54,9%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,3%) și hipercolesterolemia (49,2%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2.

Întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s-a observat la 29,4% dintre pacienți.

Boala GcG cronică

Cel mai frecvent raportate reacții adverse generale au fost anemia, hipercolesterolemia și valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei.

Modificările non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse au inclus anemia (68,6%), trombocitopenia (34,4%) și neutropenia (36,2%). Anemia grad 3 a fost raportată la 14,8% dintre pacienți (clasificarea grad 4 nu este aplicabilă conform CTCAE v4.03). A fost raportată neutropenie grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv la 6,7% dintre pacienți.

Trei cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice au fost hipertensiunea arterială (15,0%), cefaleea (10,2%) și infecțiile căilor urinare (9,3%).

Trei cele mai frecvente modificări non-hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse au fost hipercolesterolemia (52,3%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,2%) și valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (43,1%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2.

Înteruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s-a observat la 18,1% dintre pacienți.

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse provenite din studiile clinice

Siguranța Jakavi la pacienții cu bGcG acută a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH2, incluzând date de la pacienți randomizați inițial pentru a li se administra Jakavi (n=152) și de la pacienți cărora li s-a administrat Jakavi după trecerea acestora din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (n=49). Expunerea mediană pe care s-au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 8,9 săptămâni (intervalul 0,3 până la 66,1 săptămâni).

Siguranța Jakavi la pacienții cu bGcG cronică pacienți a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH3, incluzând date de la pacienți randomizați inițial pentru a li se administra Jakavi (n=165) și de la pacienți tratați cu cel mai bun tratament disponibil și care cu schimbat tratamentul apoi cu Jakavi (n=61). Expunerea mediană pe care s-au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 41,4 săptămâni (intervalul 0,7 până la 127,3 săptămâni).

În cadrul programului de studii clinice, gravitatea reacțiilor adverse a fost evaluată pe baza CTCAE, definindu-se grad 1 = ușoare, grad 2 = moderate, grad 3 = severe, grad 4 = cu potențial letal sau incapacitante, grad 5 = exitus.

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice în bGcG acută și cronică (Tabelul 4) sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente primele. Suplimentar, categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în studiile de fază III în bGcG

	bGcG acută (REACH2)	bGcG cronică (REACH3)
Reacție adversă	Categoria de frecvență	Categoria de frecvență
Infecții și infestări		
Infecții asociate cu CMV	Foarte frecvente	Frecvente
Grad ≥ 3 CTCAE ³	Foarte frecvente	Frecvente
Sepsis	Foarte frecvente	-
Grad ≥ 3 CTCAE	Foarte frecvente	-
Infecții ale căilor urinare	Foarte frecvente	Frecvente
Grad ≥ 3 CTCAE	Frecvente	Frecvente
Infecții cu virusul BK	-	Frecvente
Grad ≥ 3 CTCAE	-	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice		
Trombocitopenie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Foarte frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Foarte frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	Foarte frecvente	Frecvente
Pancitopenie ^{1,2}	Foarte frecvente	-
Tulburări metabolice și de nutriție		
Hipercolesterolemie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	Frecvente	Mai puțin frecvente
Creștere ponderală	-	Frecvente
Grad ≥ 3 CTCAE	-	N/A ⁵
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Frecvente	Foarte frecvente
Grad ≥ 3 CTCAE	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare		
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad ≥ 3 CTCAE	Frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Concentrații plasmatice crescute ale lipazei ¹	-	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	-	Frecvente
Grad 4 CTCAE	-	Mai puțin frecvente
Concentrații plasmatice crescute ale amilazei ¹	-	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	-	Frecvente
Grad 4 CTCAE	-	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	-
Grad ≥ 3 CTCAE	Mai puțin frecvente	-
Constipație	-	Frecvente
Grad ≥ 3 CTCAE	-	N/A ⁵
Tulburări hepatobiliare		
Concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente

Grad 3 CTCAE	Foarte frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	Frecvente	Mai puțin frecvente
Concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	Frecvente	Frecvente
Grad 4 CTCAE	N/A ⁵	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Concentrații plasmatice crescute ale fosfokinazei ¹	-	Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	-	Frecvente
Grad 4 CTCAE	-	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Concentrații plasmatice crescute ale creatininei ¹		Foarte frecvente
Grad 3 CTCAE	-	Frecvente
Grad 4 CTCAE	-	N/A ⁵

1 - Frecvența se bazează pe modificările parametrilor de laborator, nou apărute sau agravate, comparativ cu situația inițială.

2 - Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor <100x10⁹/l și numărul neutrofilelor de <1,5x10⁹/l (sau număr scăzut al leucocitelor grad 2 dacă numărul neutrofilelor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator.

3 - Criteriile terminologiei comune pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03.

4 - Grad ≥3 sepsis include 20 (10%) evenimente de grad 5.

5 - Nu este cazul: nu sunt raportate cazuri.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Anemie

În studiile de fază III privind bGcG acută și cronică, anemia grad 3 CTCAE a fost raportată la 47,7%, respectiv 14,8% dintre pacienți.

Trombocitopenie

În studiul de fază III privind bGcG acută, trombocitopenia grad 3 și 4 a fost observată la 31,3%, respectiv 47,7% dintre pacienți. În studiul de fază 3 privind bGcG cronică, trombocitopenia grad 3 și 4 a fost inferioară (5,9% și 10,7%) celei din bGcG acută.

Neutropenie

În studiul de fază III privind bGcG acută, neutropenia grad 3 și 4 a fost observată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienți. În studiul de fază III privind bGcG cronică, neutropenia grad 3 și 4 a fost inferioară (9,5% și 6,7%) celei în bGcG acută.

Hemoragie

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG acută, au fost raportate evenimente hemoragice la 25,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente hemoragice au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (5,9% în brațul în care s-a administrat ruxolitinib, față de 6,7% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (9,2% față de 6,7%) și alte evenimente hemoragice (13,2% față de 10,7%). Evenimente de hemoragie intracraniană au fost raportate la

0,7% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil și la niciun pacient din brațul în care s-a administrat ruxolitinib.

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG cronică, au fost raportate evenimente hemoragice la 11,5%, respectiv la 14,6% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente care au constat în hemoragie au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (4,2% în brațul în care s-a administrat ruxolitinib față de 2,5% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (1,2% față de 3,2%) și alte evenimente hemoragice (6,7% față de 10,1%). Nu au fost raportate evenimente constând în hemoragie intracraniană în niciunul dintre brațele de tratament.

Infecții

În perioada comparativă a studiului de fază III pentru indicația de bGcG acută, au fost raportate infecții ale tractului urinar la 9,9% (grad ≥ 3 , 3,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,7% (grad ≥ 3 , 6,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții CMV la 28,3% (grad ≥ 3 , 9,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 24,0% (grad ≥ 3 , 10,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 12,5% (grad ≥ 3 , 11,1%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 8,7% (grad ≥ 3 , 6,0%) dintre pacienții în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK numai în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib, la 3 pacienți, un eveniment fiind de grad 3. În perioada extinsă de urmărire a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar la 17,9% (grad ≥ 3 , 6,5%) și infecții CMV la 32,3% (grad ≥ 3 , 11,4%) dintre pacienți. Infecția cu CMV, cu afectarea altor organe, a fost observată la foarte puțini pacienți; au fost raportate colită, enterită și infecție gastrointestinală asociate cu CMV de orice grad, la patru, doi, respectiv un pacient. Au fost raportate evenimente asociate cu sepsis, inclusiv șoc septic, de orice grad la 25,4% (grad ≥ 3 , 21,9%) dintre pacienți.

În perioada comparativă a studiului de fază III pentru bGcG cronică, au fost raportate infecții ale tractului urinar la 8,5% (grad ≥ 3 , 1,2%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥ 3 , 1,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK la 5,5% (grad ≥ 3 , 0,6%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 1,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții cu CMV la 9,1% (grad ≥ 3 , 1,8%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,8% (grad ≥ 3 , 1,9%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 2,4% (grad ≥ 3 , 2,4%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥ 3 , 5,7%) în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. În perioada extinsă de urmărire a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale

tractului urinar și infecții cu virusul BK la 9,3% (grad ≥ 3 , 1,3%), respectiv 4,9% (grad ≥ 3 , 0,4%) dintre pacienți. Au fost raportate infecții CMV și sepsis la 8,8% (grad ≥ 3 , 1,3%) și 3,5% (grad ≥ 3 , 3,5%) dintre pacienți.

Concentrații crescute ale lipazei

În perioada comparativă a studiului fază III, pentru indicația de bGcG acută, au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 19,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 12,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (3,1% față de 5,1%) și grad 4 (0% față de 0,8%). Pe durata urmăririi extinse a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 32,2% dintre pacienți; valori de grad 3 și 4 au fost raportate la 8,7%, respectiv 2,2% dintre pacienți.

În perioada comparativă a studiului fază III, pentru indicația de bGcG cronică, au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 32,1% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 23,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (10,6% față de 6,2%) și grad 4 (0,6% față de 0%). Pe durata extinsă a urmăririi pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 35,9% dintre pacienți; au fost observate valori de grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv 0,4% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 20 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani, cu bGcG,: 9 pacienți (5 în brațul în care s-a administrat ruxolitinib și 4 în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil) în studiul REACH2 și 11 pacienți (4 în brațul în care s-a administrat ruxolitinib și 7 în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil) în studiul REACH3. În condițiile unei expuneri similare, observate la adolescenți și adulți, siguranța ruxolitinib la doza recomandată de 10 mg de două ori pe zi este similară ca frecvență și severitate.

Vârșnici

A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 29 pacienți în studiul REACH2 și 25 pacienți în studiul in REACH3, cu vârsta peste 65 ani și tratați cu ruxolitinib. Per total, nu au fost identificate probleme noi de siguranță și profilul de siguranță la pacienții cu vârsta peste 65 ani corespunde, în general, cu cel la pacienților cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani.

Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru supradoza cu Jakavi. Au fost administrate doze unice de până la 200 mg cu un nivel acceptabil de tolerabilitate acută. Dozele repetate, mai mari decât doza recomandată, sunt asociate cu mielosupresie crescută, inclusiv leucopenie, anemie și trombocitopenie. Trebuie administrat tratamentul adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

Nu se așteaptă ca hemodializa să crească eliminarea ruxolitinib.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 19 octombrie 2022, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DCI RUXOLITINIBUM și DC Jakavi 5 mg comprimate, Jakavi 10 mg comprimate, Jakavi 15 mg comprimate, Jakavi 20 mg comprimate, pentru indicația terapeutică: „*Jakavi este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, care suferă de boala grefă-
contra-gazdă acută sau cronică și au răspuns inadecvat (rezistenți sau dependenți) la corticosteroizi sau alte tratamente sistemice*”, este **important**.

Având în vedere:

- simplitatea administrării sub formă de comprimate (pe cale orală), permițând utilizarea produsului în regim ambulatoriu,
- rezultatele studiilor clinice disponibile care susțin prezumția unui beneficiu pentru pacient, în special:
 - ❖ datele de eficacitate pe termen scurt dintr-un studiu de fază III comparativ, randomizat, deschis, care au demonstrat superioritatea ruxolitinibului față de tratamentele comparative în ceea ce privește rata de răspuns global la 28 de zile (OR=2,64 [IC95%: 1,65-4,22]) și 56 de zile (OR=2,38 [IC95%: 1,43-3,94]) la pacienții cu vârsta peste 12 ani cu GVH acută, rezistentă la corticosteroizi, de grad II-IV (studiu REACH 2),
 - ❖ datele de eficacitate dintr-un studiu de fază III, comparativ, randomizat, multicentric, deschis, care au demonstrat superioritatea ruxolitinibului în ceea ce privește rata de răspuns global la 24 de săptămâni (OR=2,99 [IC95%: 1,86-4,80]) și supraviețuirea fără eșecul tratamentului (HR=0,37 [IC95%: 0,27-0,51]) la pacienții cu vârsta peste 12 ani cu GVH cronică moderată până la severă, refractară sau dependentă de corticosteroizi (studiu REACH 3),
- necesitatea medicală de medicamente eficiente în tratamentul pacienților cu boală grefă-
contra-gazdă acută sau cronică care au un răspuns inadecvat la corticosteroizi sau la alte tratamente sistemice,
- profilul de siguranță acceptabil și cunoscut al ruxolitinibului, marcat în principal de efecte adverse hematologice legate de mecanismul său de acțiune,

Și în ciuda:

- absenței unei demonstrații solide a efectului asupra supraviețuirii globale evaluate în mod explorator în situații clinice critice pentru prognosticul vital,
- numărul redus de adolescenți cu vârsta între 12 și 18 ani incluși (aproximativ 3% în fiecare studiu), ceea ce nu permite extrapolarea rezultatelor studiilor clinice în această populație,

Comisia consideră că JAKAVI (ruxolitinib) aduce o îmbunătățire a serviciului medical furnizat minoră (ASMR IV) în strategia terapeutică.

Locul în strategia terapeutică:

JAKAVI (ruxolitinib) este un tratament de primă linie în strategia de management pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cu boală grefă-contra-gazdă acută sau boală grefă-contra-gazdă cronică care au un răspuns inadecvat la corticosteroizi sau la alte tratamente sistemice. Rezumatul caracteristicilor produsului și Planul de management al riscului trebuie respectate.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare, TA839, publicat la data de 16 noiembrie 2022, NICE nu poate face o recomandare cu privire la utilizarea în cadrul NHS a ruxolitinibului pentru tratarea bolii grefă-contra-gazdă acută refractară la corticosteroizi la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste. Acest lucru se datorează faptului că Novartis a confirmat că nu intenționează să prezinte dovezi pentru evaluare. Novartis consideră că este puțin probabil ca tehnologia să fie o utilizare rentabilă a resurselor NHS pe baza prețului actual pentru indicațiile existente.

[SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Avizul SMC 2498 din 6 mai 2022 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică: „*tratamentul*

- *pacienților cu vârsta de 12 ani și peste care suferă de boală grefă-contra-gazdă acută și au răspuns inadecvat la corticosteroizi,*
- *pacienților cu vârsta de 12 ani și peste care suferă de boală grefă-contra-gazdă cronică și au răspuns inadecvat la corticosteroizi”,*

ruxolitinib (Jakavi®) **nu este recomandat pentru utilizare** în cadrul NHS Scotland.

Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a făcut o solicitare către SMC pentru evaluarea indicației acestui produs medicamentos. Ca urmare, utilizarea sa nu poate fi recomandată în cadrul NHS Scotland.

[IQWIG \(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen\)/ G-BA \(der Gemeinsame Bundesausschuss\)](#)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului, nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI RUXOLITINIBUM și DC Jakavi 5 mg comprimate, Jakavi 10 mg comprimate, Jakavi 15 mg comprimate, Jakavi 20 mg comprimate, pentru indicația terapeutică: „*Jakavi este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice*”.



Conform prevederilor legislative în vigoare din Germania, în momentul în care o indicație terapeutică nouă este aprobată de Agenția Europeană a Medicamentului, medicamentul este eligibil pentru rambursare.

Se efectuează o evaluare a beneficiilor, în conformitate cu Secțiunea 35a din Cartea V a Codului Social, pentru toate medicamentele rambursabile cu ingrediente active noi și combinații noi de ingrediente active care au fost introduse pentru prima dată pe piață după 1 ianuarie 2011. Dacă acestor medicamente li se aprobă o indicație nouă, se efectuează și o evaluare a beneficiului pentru această nouă indicație. Nu există nicio excepție pentru medicamentele care sunt utilizate exclusiv în spitale.

Dacă o nouă indicație este aprobată pentru un medicament care a fost introdus pe piață înainte de 1 ianuarie 2011, o evaluare a beneficiului nu este necesară în conformitate cu secțiunea 35a SGB V. Dacă un medicament care a fost introdus pe piață înainte de 1 ianuarie 2011 primește o nouă aprobare cu o nouă protecție a datelor, G-BA poate iniția o evaluare a beneficiilor în conformitate cu secțiunea 35a alineatul 6 SGB V.

Menționăm faptul că Societatea Austriacă pentru Hematologie și Oncologie Medicală, Societatea Elvețiană de Hematologie, Societatea Elvețiană de Oncologie Medicală și Societatea Germană de Hematologie și Oncologie Medicală, au elaborat împreună un *ghid de tratament pentru boala grefă-contra-gazdă acută și unul pentru boala grefă-contra-gazdă cronică, în care ruxolitinib se află încadrat ca fiind prima opțiune de tratament* pentru pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice. În plus, *ruxolitinib este recomandat de către Societatea Europeană pentru Transplant de Sânge și Măduvă în ultimul ghid terapeutic actualizat privind profilaxia și managementul bolii grefă-contra-gazdă.*

De asemenea, conform *ghidului terapeutic privind măsurile pentru asigurarea calității transplantului de celule stem alogene în mielomul multiplu, prevăzut de către G-BA*, este menționat următorul aspect: pentru tratamentul mielomului multiplu, ar trebui utilizate numai protocoalele dovedite a fi adecvate în studiile clinice prospective, în special pentru profilaxia bolii grefă-contra-gazdă (profilaxia GvHD), iar ghidurile bazate pe dovezi ale societăților științifice germane și europene ar trebui să fie luate în considerare.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentatul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI RUXOLITINIBUM și DC Jakavi 5 mg comprimate, Jakavi 10 mg comprimate, Jakavi 15 mg comprimate, Jakavi 20 mg comprimate, pentru indicația terapeutică: *„Jakavi este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice”*, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 10 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Cehia, Franța, Germania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovacia și Spania.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Riscul beneficiarilor transplantului alogen de celule stem hematopietice de a dezvolta boala grefă-contra-gazdă (GVHD) este ridicat. GVHD este o stare de boală complexă, în care celulele de la donatorul de transplant recunosc celulele sănătoase ale beneficiarului transplantului ca fiind o entitate străină ce trebuie eliminată din circulație, atacându-le și distrugându-le. Acest lucru prezintă un risc imens pentru beneficiar, *crescând riscul de mortalitate*. Când tratamentul de primă linie cu steroizi nu este eficient, este necesar tratamentul de linia a doua. Rezultatele pentru acest grup de pacienți după tratamentul de linia a doua sunt slabe, studiile recente descriind **rate de supraviețuire de aproximativ 50% la 6 luni după începerea tratamentelor de linia a doua**.

Într-un studiu realizat pe pacienți care au fost selectați retrospectiv și care au venit la Centrul de Cancer Fred Hutchinson între 2006 și 2018 pentru transplant de celule hematopietice și au avut nevoie de tratament de linia a doua pentru GVHD acută, s-au observat următoarele aspecte: Supraviețuirea fără malignitate recurentă sau fără tratament sistemic de linia a treia pentru GVHD acută (adică supraviețuirea fără eșec) la 6 luni de la debutul tratamentului de linia a doua a fost estimată la 42%, iar supraviețuirea generală a fost de 59%, o cifră ușor mai mare decât cea raportată în alte studii, pe care cercetătorii au atribuit-o proporției mai mari de pacienți pediatrici din studiul lor.

Aplicând analiza statistică, cercetătorii au identificat variabile clinice potențiale asociate cu riscul de mortalitate. Excluzând factori precum numărul de transplanturi și febra, au observat că vârsta mai înaintată a pacientului, niveluri mai scăzute de albumină serică, niveluri mai ridicate de bilirubină serică și durerea abdominală de stadiul 4 au fost asociate cu un risc mai mare de mortalitate generală. Cu excepția vârstei pacientului, acești factori au fost, de asemenea, corelați cu un risc crescut de eșec al tratamentului (de exemplu: deces, recurență a malignității sau tratament sistemic de linia a treia). De remarcat că, atunci când autorii au ajustat modelul lor pentru acești factori de risc, niciunul dintre agenții medicamentoși utilizați pentru tratamentul de linia a doua nu s-a dovedit a fi semnificativ mai bun sau mai rău decât alții în ceea ce privește mortalitatea generală sau eșecul tratamentului.

Folosind aceleași variabile clinice, autorii au dezvoltat modele matematice care *au prezis probabilitățile de deces la 6 și 12 luni după începerea tratamentului de linia a doua*.

Mortalitatea este în general mai mare în cazul bolii grefă-contra-gazdă moderată până la severă în comparație cu cea ușoară. *Rata de supraviețuire la 5 ani pentru gradul 3 este de 25%, iar pentru gradul 4 este de 5%*. Există o corelație puternică între răspunsul la tratamentul de primă linie și supraviețuire. **Pacienții cu aGVHD refractară la terapia cu steroizi prezintă un risc mare de mortalitate, cu o rată de supraviețuire la 2 ani estimată sub 20%**.

Implicarea extensivă a pielii, diareea, trombocitopenia, enzimele hepatice crescute și implicarea pulmonară sau hepatică sunt factori de prognostic slab pentru boala grefă-contra-gazdă acută sau cronică. Identificarea precoce și gestionarea agresivă a acestor factori sunt cruciale pentru îmbunătățirea rezultatelor pacientului.

GVHD poate fi o afecțiune amenințătoare pentru viață. GVHD cronică este cea mai comună cauză de deces la persoanele care primesc un transplant de celule stem alogene, exceptând boala în sine.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Două studii randomizate, multicentrice, deschise, de fază III, au investigat Jakavi la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cu bGcG acută (REACH2) și bGcG cronică (REACH3), după transplant hematopoietic alogen cu celule stem (alloSCT) și răspuns insuficient la terapii cu corticosteroizi și/sau alte terapii sistemice. Doza inițială de Jakavi a fost de 10 mg, de două ori pe zi.

La analiza primară, s-a efectuat o evaluare intermediară a supraviețuirii globale (OS), cu 72 (46.8%) decese în brațul cu ruxolitinib și 79 (51.0%) decese în brațul cu tratamentul selectat de investigator (BAT). La a doua analiză, au fost înregistrate 82 (53.2%) decese în brațul cu ruxolitinib și 88 (56.8%) decese în brațul cu BAT. **Timpul median de urmărire pentru supraviețuirea globală (OS) a fost mai lung în brațul cu ruxolitinib (7.34 luni), în comparație cu brațul cu BAT (3.81 luni).**

Analiza timpului până la eveniment pentru supraviețuirea globală (OS), stratificată după gradul aGvHD, sugerează beneficii mai mari ale tratamentului cu ruxolitinib pentru pacienții cu grade mai scăzute de aGvHD, reprezentate de HR-uri (hazard ratio) mai aproape de zero pentru gradele inferioare. Pacienții cu aGvHD de grad II au avut cel mai mare beneficiu de tratament cu ruxolitinib (HR: 0.6; interval de încredere [CI] 95%: 0.34, 1.04). Pentru pacienții cu grad III, HR-ul a fost 0.92, iar pentru cei cu grad IV, HR-ul a fost 1.06.

De asemenea, nu s-a observat un impact semnificativ statistic asupra supraviețuirii globale (OS). Mediana estimată prin metoda Kaplan-Meier pentru OS a fost mai lungă în brațul tratat cu ruxolitinib (**10.71 luni**), comparativ cu brațul tratat cu medicamentul ales de investigator (BAT) (**5.82 luni**). Cu toate acestea, rata cumulativă a incidenței evenimentelor OS a fost similară în cele două brațe de tratament, în timp, indicând o diferență minoră în supraviețuire între brațe. O monitorizare mai îndelungată a datelor OS până la finalul studiului ar putea oferi o înțelegere mai bună a datelor.

Având în vedere designul studiului, OS este privit în primul rând ca un punct final de siguranță. Permitearea încrucișării (cross-over) creează o tendință către unitate. În studiul REACH-2, 49 (31.6%) din cei 155 de subiecți tratați cu BAT au trecut la ruxolitinib în ziua 28 sau după aceasta. Modelul de timp al eșecului structural cu conservarea rangului (RPSFT) a fost aplicat post-hoc pentru a investiga cum ar fi arătat analiza OS dacă pacienții nu ar fi trecut la



ruxolitinib. După ajustarea pentru cross-over cu modelul RPSFT, estimarea HR a fost de 0.779 (95% CI: 0.515, 1.177), comparativ cu 0.833 (95% CI: 0.616, 1.126) obținută în analiza ITT planificată inițial. Astfel, rezultatele RPSFT nu indică niciun impact al cross-over-ului asupra supraviețuirii globale.

Supraviețuirea fără evenimente (EFS) în studiul descris a fost definit ca timpul de la data randomizării până la data: evenimentului de recidivă/progresie a bolii hematologice sau a eșecului de grefă/ decesului din orice cauză. Analiza EFS privind datele cut-off a celei de-a doua analize a inclus 87 (56.5%) evenimente în brațul tratat cu ruxolitinib (RUX) și 95 (61.3%) evenimente în brațul tratat cu medicamentul ales de investigator (BAT).

Mediana estimată prin metoda Kaplan-Meier pentru EFS a fost mai lungă în brațul RUX (8.18 luni), comparativ cu brațul BAT (4.17 luni). Totuși, la analiza datelor cut-off, diferența în numărul de evenimente între brațe a scăzut, iar probabilitățile estimate prin Kaplan-Meier pentru supraviețuire la 2 luni, 6 luni, 12 luni, 18 luni și 24 luni în ambele brațe de tratament au arătat o scădere.

Analiza timpului până la eveniment (EFS), stratificată după gradul de GvHD, indică un beneficiu mai mare pentru brațul tratat cu ruxolitinib (RUX) în cazul gradelor mai scăzute de aGvHD. Reducerea riscului de eveniment EFS în brațul RUX față de brațul BAT nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult 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 informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net, boala grefă-contra-gazdă (GvHD) având codul ORPHA: 39812, prezintă o **prevalență de 1-9/ 100.000 de persoane**. De asemenea, boala grefă-contra-gazdă acută prezintă codul ORPHA: 99920, iar boala grefă-contra-gazdă cronică prezintă codul ORPHA: 99921. Menționăm că *Orphanet* utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

Între aproximativ 35% și 50% dintre cei care primesc transplant de celule stem hematopietice (HSCT) vor dezvolta boala grefă-contra-gazdă acută (aGVHD). Având în vedere numărul de transplanturi efectuate, se estimează că aproximativ 5.500 de pacienți vor dezvolta aGVHD în fiecare an.

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Doza inițială recomandată de Jakavi în tratamentul bolii grefă-contra-gazdă acută și cronică (bGcG) este de **10 mg, administrată oral, de două ori pe zi**. Jakavi poate fi adăugat la administrarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 553/13.06.2024, prețul medicamentului cu DC Jakavi este:



Mărimea ambalajului	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.
Concentrație	5 mg	10 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	7.200,87	15.378,05
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	128,58	274,60

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.

Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de un an calendaristic.

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 5.

Tabelul 5: Calculul costurilor terapiei

JAKAVI	Concentrație	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	Preț un an calendaristic (lei)
Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	5 mg	7.200,87	128,58	187.726,80
Ambalaj cu blist. din PVC/PCTFE/Al x 56 compr.	10 mg	15.378,05	274,60	200.458

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult 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 informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	80

6. CONCLUZII

- Transplantul alogen de celule stem hematopietice (alloSCT) este o procedură bine cunoscută pentru tratamentul bolilor hematologice maligne și non-maligne.
- Boala grefă-contra-gazdă (GVHD) reprezintă un factor major care contribuie la mortalitate și morbiditate după transplantul alogen de celule stem.
- GVHD este o boală rară care poate afecta persoanele cu sistem imunitar deficitar sau suprimat și care au primit un transplant de măduvă osoasă sau o transfuzie de sânge neiradiată. Simptomele pot include erupții cutanate, probleme intestinale și disfuncție hepatică.
- GVHD este declanșată în momentul în care limfocitele T ale donatorului, responsabile de buna funcționare a sistemului imunitar, percep celulele sănătoase ale beneficiarului ca fiind străine, atacându-le ulterior. Înainte de transplanturile de măduvă osoasă alogene, beneficiarii trec de obicei printr-un tratament mieloablativ cu radiații sau chimioterapie pentru a distruge măduva osoasă bolnavă proprie și pentru a slăbi sistemul lor imunitar.
- GvHD este împărțită în două forme clinice principale, respectiv GvHD acută (aGvHD) și GvHD cronică (cGvHD). Uneori, pacienții pot prezenta caracteristici ale ambelor forme, atât aGvHD cât și cGvHD.
- Prevalența bolii variază între 1-9 la 100.000 de persoane. Între aproximativ 35% și 50% dintre cei care primesc transplant de celule stem hematopietice (HSCT) vor dezvolta boala grefă-contra-gazdă acută (aGVHD). Având în vedere numărul de transplanturi efectuate, se estimează că aproximativ 5.500 de pacienți vor dezvolta aGVHD în fiecare an.
- În cazul GVHD acute (aGvHD), tratamentul standard inițial pentru aGvHD de grad II până la IV constă în corticosteroizi sistemici în doze mari (metilprednisolon 2 mg/kg/zi sau prednison 2,0-2,5 mg/kg/zi). Cu toate acestea, aproximativ 50% dintre pacienții cu aGvHD de grad II până la IV nu prezintă un răspuns adecvat la corticosteroizi și adesea devin refractari la steroizi sau nu reușesc să reducă consumul de corticosteroizii.
- În cazul GVHD cronice (cGvHD), terapia de primă linie recomandată pentru pacienții cu cGvHD moderată până la severă constă în corticosteroizi sistemici (prednison 1 mg/kg) cu sau fără asociere de inhibitori de calcineurină. Aproximativ 50% până la 60% dintre pacienți nu răspund sau au un răspuns inadecvat al bolii cu tratamentul cu steroizi și necesită adăugarea unei alte terapii sistemice sau nu reușesc să reducă corticosteroizii.
- Tratamentul imunosupresiv pe termen lung, împreună cu imunodeficiența asociată bolii, crește în continuare riscul de infecții grave și potențial letale.
- Datorită lipsei de studii clinice randomizate la scară largă, pozitive pentru a compara eficacitatea și siguranța tratamentelor de linia a doua pentru GVHD, nu este definit un tratament standard de linia a doua în UE. Cu

toate acestea, agenții cel mai frecvent utilizați ca tratamente de linia a doua, recomandați atât pentru GVHD acută cât și cronică includ: ruxolitinib, fotoferază extracorporală (ECP), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), sau infliximab.

- Există o nevoie medicală nesatisfăcută pentru terapii noi în această populație dificil de tratat.
- JAKAVI (ruxolitinib) este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice.
- Două studii randomizate, multicentrice, deschise, de fază III, au investigat eficacitatea și siguranța clinică a medicamentului Jakavi la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cu bGcG acută (REACH2) și bGcG cronică (REACH3), după transplant hematopoietic alogen cu celule stem (alloSCT) și răspuns insuficient la terapii cu corticosteroizi și/sau alte terapii sistemice.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI RUXOLITINIBUM și DC Jakavi 5 mg comprimate, Jakavi 10 mg comprimate, Jakavi 15 mg comprimate, Jakavi 20 mg comprimate, pentru indicația terapeutică: „*Jakavi este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice*”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** 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, SUBLISTA C, Secțiunea C2.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI RUXOLITINIBUM și DC Jakavi 5 mg comprimate, Jakavi 10 mg comprimate, Jakavi 15 mg comprimate, Jakavi 20 mg comprimate**, pentru indicația terapeutică: „*Jakavi este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice*”.



Referințe bibliografice:

1. RCP Jakavi (Jakavi, INN-ruxolitinib (europa.eu))
2. EPAR Jakavi (Jakavi; INN-ruxolitinib (europa.eu))
3. Aviz HAS (JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg (has-sante.fr))
4. NICE GUIDANCE (Ruxolitinib for treating acute graft versus host disease refractory to corticosteroids (terminated appraisal) (nice.org.uk))
5. SMC ADVICE 2498 (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))
6. <https://www.q-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-wird-mit-antragen-zur-freistellung-nach-35a-abs-1c-sqb-v-reserveantibiotika-verfahren>
7. https://www.q-ba.de/downloads/62-492-3056/QS-Maßnahmen_SZT_MM_Multiples-Myelom_2023-02-01.pdf
8. Orphanet (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/39812?name=graft&mode=name>)
9. NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/graft-versus-host-disease/>)
10. Ghiduri ERS/EBMT (<https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2024/02/08/13993003.01727-2023.full.pdf>)
11. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>
12. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>
13. <https://www.fredhutch.org/en/news/spotlight/2022/07/crd-martin-bloodadvances.html>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/>
15. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497123052588>

Raport finalizat în data de: 02.07.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu