

INREBIC

K terapií splenomegalie u pacientů s myelofibrózou

Celý název: INREBIC 100MG CPS DUR 120

Účinná látka: FEDRATINIB

mechanismus účinku: inhibitor Janusovy kinázy (dále jen „JAKi“)

Výrobce: Bristol-Myers Squib spol. s r.o.

Indikace dle SPC: Přípravek Inrebic je indikován k léčbě splenomegalie nebo příznaků souvisejících s onemocněním u dospělých pac. s primární myelofibrózou (dále jen „PMF“), s myelofibrózou po polycytemii vera nebo s myelofibrózou po esenciální trombocytemií, kteří dosud nebyli léčeni JAKi nebo byli léčeni ruxolitinibem.

Stav LP v ČR: Registrován, **úhrada nebyla stanovena**, správní řízení prozatím ukončeno

Úhradové omezení: bez úhrady

Relevantní komparátory:

Dle aktuálních doporučení NCCN jsou relevantními komparátory³:

	indikace	úhrada
Ruxolitinib (JAKAVI tbl – výrobce: Novartis)	✓	✗

Ruxolitinib je také (jako fedratinib) JAKi, ale mezi nimi jsou určité odlišnosti: ruxolitinib cílí na JAK1 a JAK2, fedratinib jen na JAK2 a také na další receptorovou tyrosinkinozu FLT3.

Dle Červené knihy² je hydroxyurea (dále jen „HU“) prvním lékem volby pro pacienty s PMF a splenomegalií, efekt je ale jen přechodný a většina léčených pacientů vyžaduje po 1 roce léčby alternativní terapeutický postup. Dle studie s HU z roku 2010⁹ byla odpověď na splenomegalii 40 % (CAVE! response kritéria byla v této studii jiná než u studií s JAKi, ve studii se zřejmě také jednalo o použití HU v 1. linii (ve studii přesněji neuvedeno) a u pacientů nebylo uvedeno prognostické riziko IPSS), ale medián trvání odpovědi byl jen cca 13 měsíců. Ve studiích fáze 3 s JAKi u JAKi naivních pacientů^{4,6,10} byli zahrnuti jen pacienti s IPSS skóre 2 a výše (tj. střední-2 a vysoce rizikové pacienti), fedratinib byl komparován vůči placebo, ruxolitinib ve studii COMFORT II¹⁰ vůči tzv. best available therapy (dále jen „BAT“ – 33 % pac. nedostávalo žádný lék, 47 % pacientů HU (CAVE! 68 % pacientů ve větvi s BAT bylo v minulosti již předléčeno HU)). Ve všech výše uvedených studiích s JAKi u JAKi naivních pacientů byli pacienti v obou větvích už více jak z 56 % předléčeni v minulosti HU.

Dle doporučení NCCN z roku 2022³ je HU i ruxolitinib doporučen u symptomatických níže rizikových pacientů, u vysoce rizikových pacientů s destičkami $\geq 50 \times 10^9/l$ jsou doporučeny ruxolitinib i fedratinib (oba s kategorií doporučení 1), HU zde doporučena není !

Na základě výše uvedeného byl jako komparátor fedratinibu zvolen jen ruxolitinib a to pro populaci pacientů již předléčených HU.

Je třeba zmínit, že na základě výsledků studie JAKARTA2 lze s částečným úspěchem pacientům dříve léčeným ruxolitinibem podávat fedratinib⁵. V tomto případě nelze na ruxolitinib pohlížet jako na komparátor, ale jako na látku podanou v rámci terapie předchozí linie.

Definice rezistence/intolerance HU (syn. Hydroxycarbamid) u pacientů s PMF dle ELN¹¹:

1. Failure to: (i) reduce massive*, or progressive† splenomegaly, or hepatomegaly in splenectomized patients, by more than 50% as measured by palpation, OR, (ii) completely relieve symptoms of splenomegaly, or hepatomegaly in splenectomized patients, after 3 months of at least 2 g/day of Hydroxycarbamide
2. Uncontrolled myeloproliferation, i.e. platelet count $>400 \times 10^9/l$ AND white blood cell count $>10 \times 10^9/l$ after 3 months of at least 2 g/day of Hydroxycarbamide, OR
3. Absolute neutrophil count $<1.0 \times 10^9/l$, or platelet count $<50 \times 10^9/l$ at the lowest dose of Hydroxycarbamide required to achieve a complete or major clinico-haematological response‡, OR
4. Presence of leg ulcers or other unacceptable Hydroxycarbamide-related non-haematological toxicities, such as mucocutaneous manifestations, gastrointestinal symptoms, pneumonitis or fever at any dose of Hydroxycarbamide

*Organ extending by more than 10 cm from the costal margin.

†Organ increasing by more than 3 cm in the last 3 months.

‡Complete response was defined as complete response in anaemia, splenomegaly and constitutional symptoms; major response was defined as any response in anaemia and splenomegaly without progression in constitutional symptoms, OR complete response in anaemia (or partial response in anaemia that was transfusion-dependent), and response in constitutional symptoms without progression in splenomegaly, OR any response in splenomegaly and response in constitutional symptoms without progression in anaemia (Barosi *et al*, 2005).

Specifikace analýzy:

- Byla realizována **cost-minimization analýza** a orientační **cost-utility analýza**.
- Analýza byla realizována z perspektivy nemocnice
- Do této analýzy byly započítány pouze náklady na cenu léčiv, nebyly zahrnuty náklady na úpravu do finální lékové formy, náklady spojené aplikací a náklady spojené s prevencí a terapií nežádoucích účinků.

Výsledky:

Účinnost a bezpečnost:

Údaje o účinnosti a bezpečnosti fedratinibu pocházejí z randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 JAKARTA publikované v roce 2015⁴. Údaje o účinnosti a bezpečnosti ruxolitinibu pocházejí ze 2 randomizovaných, kontrolovaných studií fáze 3 COMFORT-I⁶ a COMFORT-II¹⁰. Všechny studie měly stejný endpoint – počet pacientů (v %), kterým se po 24 týdnech terapie snížil objem sleziny o 35 % a více (tzv. „≥35% SVR“). Pro vzájemné nepřímé porovnání účinnosti obou JAKi použila CADTh⁷ metodu MAIC.

Tab. 1: Nepřímé porovnání účinnosti obou JAKi u JAKi naivních pacientů metodou MAIC dle CADTh⁷:

Outcome	Methods	JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II	
		Fedratinib 400 mg	Placebo	Ruxolitinib	Placebo	Ruxolitinib	BAT
≥ 35% SVR from baseline to week 24 (no confirmation of response 4 weeks later)	No analysis performed	46.9% (n = 45; N = 96)	1.0% (n = 1; N = 96)	41.9% (n = 65; N = 155)	0.7% (n = 1; N = 153)	31.9% (n = 46; N = 144)	0 (n = 0; N = 72)
	Bucher ITC	NA		Risk difference = 4.6% (95% CI, -8.3 to 17.4)		Risk difference = 13.9% (95% CI, 1.2 to 26.6)	
	MAIC using Bucher methodology	NA		Risk difference = 7.9% (95% CI, -5.2 to 20.9)		Risk difference = 16.3% (95% CI, 3.5 to 29.0)	
	Frequentist NMA	NA		Risk difference = 9.4% (95% CI, -2.2 to 20.9)			
	MAIC using frequentist NMA methodology	NA		Risk difference = 12.3% (95% CI, 0.6 to 24.0)			
≥ 35% SVR from baseline to week 24 (subgroup of JAKARTA ITT population with platelet counts ≥ 100 × 10 ⁹ /L and no confirmation of response)	No analysis performed	48.8% (n = 40; N = 82)	1.3% (n = 1; N = 77)	41.9% (n = 65; N = 155)	0.7% (n = 1; N = 153)	31.9% (n = 46; N = 144)	0 (n = 0; N = 72)
	Bucher ITC	NA		Risk difference = 6.2% (95% CI, -7.4 to 19.8)		Risk difference = 15.5% (95% CI, 2.1 to 29.0)	
	MAIC using Bucher methodology	NA		Risk difference = 10.4% (95% CI, -3.2 to 24.1)		Risk difference = 18.5% (95% CI, 5.1 to 31.9)	
	Frequentist NMA	NA		Risk difference = 11.0% (95% CI, -1.4 to 23.4)			
	MAIC using frequentist NMA methodology	NA		Risk difference = 14.7% (95% CI, 2.4 to 27.1)			

BAT = best available therapy; CI = confidence interval; ITC = indirect treatment comparison; ITT = intention to treat; MAIC = matching-adjusted indirect comparison; NA = not applicable; NMA = network meta-analysis; SVR = spleen volume response.

Source: Sponsor-submitted ITC for JAKi-naïve patients with MF.¹⁸

Dle výsledků v Tabulce 1 jsou oba JAKi u většinou již předléčených pacientů (a současně JAKi naivních) výrazně účinnější než placebo či BAT (v tomto případě zejména HU), fedratinib je jen mírně účinnější v parametru ≥35% SVR (o cca 12-15%) než ruxolitinib, v parametru dosažení ≥50% redukce TTS (total symptom score) ale nebyl rozdíl mezi JAKi statisticky významný.

Některé rozdíly: ve studiích s fedratinibem byli zahrnuti pac. se vstupními destičkami min. 50 x 10⁹/l (navíc dávka je u něj stejná pro všechny hladiny destiček!), kdežto u studiích s ruxolitinibem až od min. 100 x 10⁹/l (tzn. fedratinib by měl být vhodnější pro pac. se vstupními destičkami 50-100 x 10⁹/l. Ruxolitinib má (na rozdíl od fedratinibu) zase data o dlouhodobém trvání odpovědi¹², medián odpovědi SVR je cca 144 týdnů. **Pokud je fedratinib podáván pacientům rezistentním nebo refrakterním k ruxolitinibu, je jeho účinnost (dle analýzy studie fáze 2 JAKARTA2⁵) stále významná.**

Co se týká přínosu léčbou JAKi, tak dle CUA analýz^{1,7} přinášejí JAKi oproti BAT (tj. hlavně HU) přínos cca 1,8 – 2,4 QALY z celoživotního horizontu navíc. Mezi ruxolitinibem a fedratinibem není dle CADTh⁷ prakticky rozdíl (3,77 QALY vs 3,72 QALY).

Tab. 2: Porovnání bezpečnosti obou JAKi u JAKi naivních pac. dle výsledků jednotlivých studií publikovaných CADTh⁷:

AEs, n (%)	JAKARTA (24 weeks)		COMFORT-I (24 weeks)		COMFORT-II (48 weeks)	
	Fedratinib 400 mg N = 96	Placebo N = 95	Ruxolitinib N = 155	Placebo N = 151	Ruxolitinib N = 146	BAT N = 73
Patients with ≥ 1 AE	95 (99.0)	89 (93.7)	151 (97.4)	148 (98.0)	145 (99.3)	66 (90.4)
Patients with ≥ 1 SAE	20 (20.8)	22 (23.2)	43 (27.7)	53 (35.1)	44 (30.1)	21 (28.8)
Patients with ≥ 1 grade 3 or 4 AE	50 (52.1)	29 (30.5)	73 (47.1)	67 (44.4)	61 (41.8)	18 (24.7)
Patients who discontinued treatment due to AEs	13 (13.5)	8 (8.4)	17 (11.0)	16 (10.6)	12 (8.2)	4 (5.5)
Patients with AEs leading to death	1 (1.0)	6 (6.3)	9 (5.8)	11 (7.3)	6 (4.1)	4 (5.5)
Grade 3 or 4 anemia	40 (41.7)	23 (24.2)	70 (45.2)	29 (19.2)	61 (42)	23 (31)
Grade 3 or 4 thrombocytopenia	11 (11.5)	9 (9.5)	20 (12.9)	2 (1.3)	12 (8)	5 (7)

AE = adverse event; BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event.

Source: Sponsor-submitted ITC for JAKi-naïve patients with MF.¹⁸

Dle Tabulky 2 budou oba JAKi pravděpodobně z hlediska bezpečnosti horší než placebo či BAT, mezi fedratinibem a ruxolitinibem se celkově nejeví výrazné rozdíly v bezpečnosti, ale pravděpodobně vzhledem k rozdílné selektivitě těchto JAKi k jednotlivým receptorovým tyrozinkinázám se mezi nimi uplatňují rozdílné opatření k bezpečnosti, odlišují se také v interakčním potenciálu¹³:

- ruxolitinib by neměl být podáván u pacientů s aktivní infekcí a opatrně podáván u pacientů s trombocytopenií, zhoršenými jaterními nebo renálními funkcemi a společně se silnými CYP3A4 inhibitory, přerušení léčby ruxolitinibem může být navíc spojeno s úplným relapsem symptomů PMF a se symptomy systémové zánětlivé odpovědi (horečka, hypotenze, hypoxie, atd.),
- léčba fedratinibem může být spojena s vážnou (a někdy fatální) Wernicke-like encefalopatií (před zahájením léčby by měla být doplněna hladina thiaminu a během léčby pak hladina pravidelně kontrolována), neměl by být podáván pacientům s těžkou poruchou jater, společně se středně silnými a silnými CYP3A4 induktory a duálními CYP3A4 a 2C19 inhibitory.

N á k l a d y :

Dávkování je uvedeno v tabulce:

dávkování	
Fedratinib	400 mg jednou denně
Ruxolitinib	5 mg až 25 mg dvakrát denně dle počtu destiček

Cenová rozvaha:

název přípravku	cena za balení k 20.3.2022 vč. DPH	roční cena za terapii
INREBIC 100MG CPS DUR 120	71 305,00 Kč	867 782 Kč
JAKAVI 20MG TBL NOB 56	105 041,28 Kč	2x 5 mg 2x 25 mg 684 869 Kč - 2 054 607 Kč
JAKAVI 5MG TBL NOB 56	52 520,64 Kč	
JAKAVI střední hodnota	dávka 2x 15mg byla mediánová dávka dle studie COMFORT II ¹⁰	1 369 738 Kč
JAKAVI roční cena dle DDD (2x15mg)		2 054 607 Kč

Pro informaci: roční léčba HU (Litalir 100x 500mg – jednotková cena vč DPH: 456,70 Kč) při dávkování 1.000mg/den vychází cca 3.334 Kč.



Cenovou rozvahu komplikují dva fakty:

1. Dávkování JAKAVI je určováno aktuálním množstvím trombocytů. Může (a bude) se tedy v čase lišit.
2. Cena za balení JAKAVI není ekvivalentní napříč silami, tj. jeden mg ruxolitinibu v 5 mg balení je 2x tak dražší než jeden mg v 20 mg balení. Vzhledem k technologickému zpracování tablety je teoreticky nelze dělit. Pokud pacient užívá dávku 15 mg, musí užít 3 x 5 mg, což je nákladnější, než kdyby 1x 20 mg.

Pacient tedy musí dle individuálního dávkování užít takto:

jednotlivá dávka ruxolitinibu	tableta	relativní cena (vztaženo k jedné 20 mg tbl)
5 mg	1x 5 MG	0,5
10 mg	2x 5 MG	1
15 mg	3x 5 MG	1,5
20 mg	1x 20 MG	1

Nákladová utilita:

Pro posouzení nákladové utility byly použity modely ve zveřejněných CUA¹ přibližně přepočítané podle cen použitých v naší kalkulaci (viz výše „Náklady“). Je nutné vzít v úvahu, že každý žadatel použil odlišný model CUA, takže se jedná pouze o „naivní“ srovnání zatížené pravděpodobně velkou nejistotou !

ICER fedratinibu vs BAT vychází cca 900.000 Kč/QALY navíc, ICER ruxolitinibu (při dávkování 2x 15mg – tj. mediánová dávka dle studie COMFORT II¹⁰) vs BAT pak cca 2.900.000 Kč/QALY navíc.

Jak vyplývá výše z údajů o bezpečnosti, účinnosti a přínosnosti, lze považovat fedratinib a ruxolitinib za srovnatelné, i když s rozdílnými opatřeními k zajištění bezpečnosti terapie. Z cenové rozvahy je lze vyčíst, že náklady na terapii přípravkem INREBIC budou u většiny pacientů velmi pravděpodobně nižší než při použití přípravku JAKAVI.

U většiny pacientů bude velmi pravděpodobně INREBIC nákladově efektivnější než JAKAVI.

Pozn: Kanadská agentura CADTH schválila použití LP INREBIC v dané indikaci s tím, že do budoucna bude muset být snížen ICER (snížena cena)⁷. Britská agentura NICE doporučila použití pouze pro pacienty, kteří byli léčeni ruxolitinibem⁸.

Závěr:

Tato FE analýza hodnotila nákladovou efektivitu léčivého přípravku INREBIC, který obsahuje účinnou látku fedratinib (FED), inhibitor Janusovy kinázy, určený k terapii splenomegalie u pacientů s myelofibrózou. Lék má stanovenou indikaci v SPC, úhradu z veřejného zdravotního pojištění nemá stanovenou. V této analýze byl srovnáván s LP JAKAVI, obsahující taktéž inhibitor Janusovy kinázy ruxolitinib (RUX). Na základě srovnání studií hodnotící FED a RUX oproti placebo či BAT lze říct, že účinnost a bezpečnost těchto dvou látek je srovnatelná, když s rozdílnými opatřeními k zajištění bezpečnosti terapie. FED či RUX by měly být použity (pokud možno) u středních-2 a vysoce rizikových pacientů až při rezistenci či intoleranci hydroxyurey (jejíž cena roční terapie se pohybuje kolem 3,4 tisíc Kč). Cena roční terapie přípravek INREBIC je cca 868 tisíc Kč. Cena roční terapie přípravku JAKAVI je variabilní, od 685 tisíc Kč do 2 055 tisíc Kč, za předpokladu nedělení tablet. U většiny pacientů bude cena terapie nižší při použití LP INREBIC. V současné chvíli je INREBIC velmi pravděpodobně nákladově EFEKTIVNĚJŠÍ než JAKAVI. Výhodou INREBICu oproti JAKAVI je, že jeho dávka je stejná pro všechny hladiny destiček nad $50 \times 10^9/l$.

Zpracoval: Mgr. Jan Klobouk, Mgr. Jaroslav Duda

Zdroje:

1. www.sukl.cz , hodnotící zpráva, CUA předložené žadateli SUKLu k přípravku Jakavi, resp. Inrebic jsou dostupné online: <https://verso.sukl.cz/>
2. Česká hematologická společnost ČLS JEP, Léčebné postupy v hematologii 2020
3. www.nccn.org

4. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* (2015);1(5):643-651. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1590 JAKARTA
5. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol.* (2020);95(6):594-603. doi:10.1002/ajh.25777 JAKARTA2
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* (2012);366(9):799-807. doi:10.1056/NEJMoa1110557 COMFORT-I
7. Zpráva agentury CADTh, dostupná na: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/PC0205-combined.pdf>
8. Zpráva agentury NICE, dostupná na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta756/resources/fedratinib-for-treating-diseaserelated-splenomegaly-or-symptoms-in-myelofibrosis-pdf-82611378796741>
9. Martínez-Trillos A, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* (2010) 89:1233–1237
10. Harrison C, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* (2012);366:787-798
11. Barosi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus proces. *British Journal of Haematology* (2009), 148, 948 – 963.
12. Cervantes F, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* (2013); 122(25): 4047-4053
13. Tefferi A. Management of primary myelofibrosis. UpToDate. Topic 4531. Version 103.0