



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

peginterferonum alfa-2a

we wskazaniach:

C84.0, C84.1, C92.1, D45, D47.1, D75.2

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.26.2022

Data ukończenia: 29.04.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IS	istotność statystyczna
IV	podanie dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite
PFS	przeżycie bez progresji choroby
PO	poziom odpłatności
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Ziarniniak grzybiasty (C84.0), choroba Sézary'ego (C84.1), przewlekła białaczka szpikowa (C92.1), czerwienica prawdziwa (D45), przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (D47.1), nadpłytkowość samoistna (D75.2)	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.2. Podsumowanie	17
4. Źródła	19
5. Załączniki	22
5.1. Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 28 stycznia 2022 r., znak PLR.07.47.2021.1.JKB Minister Zdrowia zlecił wydanie ponownej opinii, w tym, opracowania materiałów analitycznych na podstawie art. 31n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.). W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463) niniejsze opracowanie stanowi:

- aneks do opracowania nr OT.4320.8.2019¹, w przypadku wskazań: C84.0 ziarniniak grzybiasty, C84.1 choroba Sezary'ego, D47.1 przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, D75.2 nadpłytkowość samoistna, oraz D45 czerwienica prawdziwa;
- aneks do opracowania nr WS.4320.14.2019², w przypadku wskazań: C84.0 ziarniniak grzybiasty, C84.1 choroba Sezary'ego;

Na podstawie ww. opracowań wydano:

- pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 436/2019³ z dnia 23 grudnia 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej peginterferonum alfa-2a we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniaki skórne T-komórkowe (ICD-10 C.84, C.84.0, C.84.1);
- negatywną Opinię Rady Przejrzystości nr 168/2019⁴ z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej peginterferonum alfa-2a we wskazaniu pozarejestacyjnym D45 czerwienica prawdziwa;
- negatywną Opinię Rady Przejrzystości nr 155/2019⁵ z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej peginterferonum alfa-2a w wskazaniach pozarejestacyjnych: (...), C84.0 ziarniniak grzybiasty, C84.1 choroba Sezary'ego, (...), D47.1 przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, D75.2 nadpłytkowość samoistna (...).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych;

Dodatkowo opracowanie zawiera materiały analityczne dla ocenianej interwencji we wskazaniu C92.1 przewlekła białaczka szpikowa.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

¹ Peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniu: innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Data ukończenia: 29.05.2019 r., nr: OT.4320.8.2019

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/102_OT.4320.8.2019_peginterferony.pdf

² Peginterferonum alfa-2a we wskazaniu: chłoniaki skórne T-komórkowe (ICD-10 C.84, C84.0, C84.1), Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Data ukończenia: 18.12.2019 r. nr: WS.4320.14.2019

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/ws.4320.14.2019_off_label_peginterferon.pdf

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_51_554_191223_o_436_peginterferonum_alfa-2a_off_label_zacz.pdf

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_23_218_190617_o_168_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf

Tabela 1. Produkty lecznicze refundowane w ocenianych wskazaniach zgodnie z obwieszczeniem MZ z 20.04.2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 μg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	05909990984718	534,79	561,53	561,53	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 μg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	05909990984817	707,99	743,39	743,39	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 μg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	05902768001013	348,32	365,74	365,74	bezpłatny

Skróty: **UCZ** – urzędowa cena zbytu, **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WLF** – Wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r., produkt leczniczy Pegasys finansowany jest w ramach katalogu B w ramach programu lekowego B.1 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” oraz w ramach katalogu C, w ocenianych wskazaniach, zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 2. Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją (warunki szczególne), zgodnie z obwieszczeniem MZ z 20.04.2022 r.

kod ICD-10	Wskazanie szczególne
C84.0	ziarniniak grzybiasty
C84.1	choroba Sézary’ego
C92.1	przewlekła białaczka szpikowa, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> kobiet w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego.
D45	czerwienica prawdziwa, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane; młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego; kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego.
D47.1	przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> pacjentów chorych na pierwotne i wtórne zwłóknienie szpiku, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane; chorych na mielofibrozę niskiego ryzyka; młodych chorych wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować ruksolitynibu lub ruksolitynib jest w niedostępny w ośrodku; kobiet w ciąży z mielofibrozą wymagających leczenia cytoredukcyjnego.
D75.2	nadpłytkowość samoistna, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane; młodych chorych na nadpłytkowość samoistną wysokiego ryzyka; kobiet w ciąży z nadpłytkowością samoistną wymagających leczenia cytoredukcyjnego.

Należy zauważyć, że w ocenianych wskazaniach, zgodnie z przytoczonym Obwieszczeniem MZ, nie jest refundowana żadna inna postać interferonu.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26 kwietnia 2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniach AOTMiT z 2019 roku. Przeprowadzono również wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła informacji:

- polskie: strona Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna; Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>;
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- światowe: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: myelofibrosis, myeloclerosis, mycosis fungoides, Sezary syndrome, polycythemia vera, chronic myeloid leukemia, guidelines, consensus.

W ramach niniejszego opracowania zdecydowano, poza aktualizacją danych, przedstawić pozycję ocenianej technologii w terapii analizowanych wskazań jeśli uprzednio nie zostało to wykonane. Wszystkie odnalezione aktualne dokumenty z wytycznymi praktyki klinicznej odnoszą się do stosowania interferonów w ocenionych wskazaniach za wyjątkiem wytycznych dla leczenia mielofibrozy opublikowanych przez ESMO w 2015 roku (nie aktualizowano do dnia sporządzenia niniejszego dokumentu).

Wykorzystanie interferonu w leczeniu ziarniniaka grzybiastego oraz choroby Sezary'ego rekomendowane jest jako skojarzenie wraz z terapią światłem oraz retinoidami, leczenie z wyboru. Pegylowana forma wprost została wymieniona w wytycznych NCCN 2022 w związku z wycofaniem ze stosowania innych interferonów. Wytyczne dla przewlekłej białaczki szpikowej PTOK 2020 oraz NCCN 2022 wskazują na zastosowanie interferonów w szczególnych sytuacjach do jakich należy leczenie kobiet w ciąży. Europejskie wytyczne ESMO 2018 pegylowany interferon alfa 2a zalecają do stosowania w terapii skojarzonej z imatynibem lub dazatynibem, jednak w rekomendacji zaznaczono, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań. W czerwienicy prawdziwej bezpośrednio odniesiono się do pegylowanej formy interferonu alfa 2a, jako leczenie pierwszej linii pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. W dokumencie ESMO odniesiono się do szczególnej korzyści w redukcji objawów świądu u pacjentów. Peginterferon alfa 2a w leczeniu mielofibrozy jest zalecany w przypadku objawowej splenomegalii, dla pacjentów z niższym stadium zaawansowania. Europejskie wytyczne wskazały jedynie na wykorzystanie hydroksymocznika oraz ruksolitynibu. Nadpłytkowość samoistną charakteryzuje podobne podejście terapeutyczne jak w przypadku czerwienicy prawdziwej. Wytyczne ESMO oraz NCCN odnoszą się bezpośrednio do formy pegylowanej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych najnowszych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

PTOK	ESMO	NCCN
C84.0, C84.1		
<p>Leczenie z wyboru:</p> <p>fotofereza pozaustrojowa w połączeniu z beksarotemem lub interferonem alfa</p> <p>W zaawansowanych postaciach:</p> <p>interferon alfa, beksaroten, romidepsyna, denileukin diftiox</p> <p>U pacjentów z powolnym przebiegiem metotreksat lub chlorambucyl</p> <p>U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną.</p>	<p>Leczenie z wyboru:</p> <p>pozaustrojowa fotofereza, stosowana jako monoterapia lub w połączeniu z innymi metodami leczenia, takimi jak interferon alfa, retinoidy (beksaroten)</p> <p>leczenie pacjentów z rozległymi naciekami blaszkowymi i guzami, lub pacjentów opornych na terapię ukierunkowane na skórę:</p> <p>połączenie interferonu z retinoidami lub psolaren ultrafiolet</p>	<p>W postaciach ograniczonych do zajęcia skóry:</p> <p>Skojarzenie terapii skórnej z leczeniem systemowym (beksaroten, interferon alfa, metotreksat, brentuksymab wedotin, mogamulizumab, romidepsyna, worynostat)</p> <p>Schemat fototerapia + interferon +retinoid</p> <p>W szczególnych sytuacjach acytretyna, pozaustrojowa fotofereza, interferon gamma-1b, izotretynoina, pembrolizumab, liposomalna doksorubicyna, alemtuzumab, gemcytabina, pralatreksed</p> <p>W wytycznych zwrócono uwagę, że interferon alfa zarówno 2a jak i 2b oraz pegylowany 2b nie są już stosowane w tym wskazaniu, zastąpiono je peginterferonem alfa 2a</p>

PTOK	ESMO	NCCN
C92.1		
<p>Leczenie pierwszej linii: Imatynib, dazatynib, nilotynib</p> <p>Leczenie drugiej linii: dazatynib, nilotynib bosutynib allo-HSCT u chorych z progresją</p> <p>Leczenie trzeciej linii: Ponatyrib, dazatynib, nilotynib bosutynib</p> <p>Interferon alfa stosuje się u kobiet w okresie koncepcji oraz w ciąży, może także stanowić opcję leczenia chorych niskiego ryzyka, u których podawanie TKI nie jest zalecane z powodu schorzeń współwystępujących, nietolerancji lub przyjmowania innych leków.</p>	<p>Leczenie pierwszej linii: Imatynib, dazatynib, nilotynib</p> <p>Leczenie drugiej linii: Imatynib, dazatynib, nilotynib bosutynib, ponatyrib</p> <p>Leczenie trzeciej linii: Każdą opcją uprzednio niestosowaną</p> <p>W przypadku mutacji T315I pomatynib</p> <p>W wytycznych zwrócono uwagę na zalecane, jednak wymagające dalszych badań propozycje stosowania terapii skojarzonej pegylowanego interferonu alfa 2a z imatynibem lub dazatynibem, jako pierwsza linia leczenia postaci przewlekłej</p>	<p>W zależności od wyliczonego ryzyka: imatynib, bosutynib, dazatynib, nilotynib lub udział w badaniu klinicznym</p> <p>W sytuacji kiedy leczenie jest konieczne podczas ciąży preferowane jest rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem interferonu alfa-2a lub peginterferonu alfa 2a</p> <p>W wytycznych zwrócono uwagę, że obecnie nie stosuje się interferonu alfa 2a, 2b oraz pegylowanego interferonu 2b, które zastąpiono peginterferonem alfa 2a</p>
D45		
<p>Niskie ryzyko, 60. rż., bez wywiadu zakrz. krwiopusty, kwas acetylosalicylowy</p> <p>Wysokie ryzyko, >60. rż. i/lub dodatni wywiad krwiopusty, kwas acetylosalicylowy i/lub antagonistą witaminy K</p> <p>cytoredukcja I linii: hydroksymocznik, interferon alfa</p> <p>cytoredukcja II linii: hydroksymocznik, interferon alfa lub busulfan</p> <p>ruksolitynib w przypadku oporności lub nietolerancji hydroksymocznika</p> <p>interferon alfa rekomendowany w postaci pegylowanej do stosowania raz w tygodniu</p>	<p>Terapia pierwszego rzutu: krwiopusty, aspiryna w małych dawkach, hydroksymocznik i interferon alfa były zalecane jako leki pierwszego rzutu u pacjentów wysokiego ryzyka; pegylowane formy interferonu alfa w leczeniu świądu można zastosować interferon alfa lub inhibitory JAK2.</p> <p>Inne opcje obejmują leki przeciwhistaminowe, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz terapię PUVA (psolareny + ultrafiolet A)</p> <p>Terapia drugiej linii: wybór leków powinien być dokładnie przeanalizowany, ponieważ niektóre leki podawane po HU mogą zwiększać ryzyko rozwoju ostrej białaczki</p>	<p>Wysokie ryzyko: kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, aspiryna, krwiopusty</p> <p>cytoredukcja: hydroksymocznik lub peginterferon alfa-2 (można rozważyć u młodszych pacjentów lub u pacjentek w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego lub u tych, które wymagają leczenia cytoredukcyjnego odraczającego hydroksymocznik), ropeginterferon alfa 2b</p> <p>Nieodpowiednia odpowiedź lub utrata odpowiedzi na leczenie: badanie kliniczne, ruksolitynib lub inne zalecane schematy leczenia: hydroksymocznik, jeśli nie był wcześniej stosowany lub peginterferon alfa-2a, jeśli wcześniej niestosowany lub busulfan (szczególnie dla osób starszych)</p>
D47.1		
<p>w terapii splenomegalii i objawów ogólnych, zwłaszcza u pacjentów we wcześniejszych fazach choroby interferon alfa oraz pegylowany interferon alfa</p>	<p>w terapii splenomegalii i objawów pozawązłowych hydroksymocznik lub inhibitor JAK - ruksolitynib</p>	<p>objawowa mielofibroza niskiego ryzyka: ruksolitynib, peginterferon alfa-2a, hydroksymocznik jeśli cytoredukcja może przynieść korzyści</p>
D75.2		
<p>niskie ryzyko, 60. rż., bez wywiadu zakrz. kwas acetylosalicylowy</p> <p>wysokie ryzyko, >60. rż. i/lub dodatni wywiad</p> <p>cytoredukcja I linii: hydroksymocznik, interferon alfa</p> <p>cytoredukcja II linii: hydroksymocznik, interferon alfa, anagrelid lub busulfan</p>	<p>hydroksymocznik, anagrelid, interferon alfa (pegylowane formy), niskie dawki kwasu acetylosalicylowego</p> <p>anagrelid jako druga linia leczenia, jeśli nie był stosowany</p> <p>w przypadku leczenia kobiet w ciąży – interferony</p>	<p>Wysokie ryzyko, wiek >60 lat, potwierdzona mutacja JAK2</p> <p>Kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, aspiryna, hydroksymocznik</p> <p>Inne schematy: anagrelid, peginterferon alfa 2a (można rozważyć u młodszych pacjentów lub u pacjentek w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego lub u tych, które wymagają leczenia cytoredukcyjnego odraczającego hydroksymocznik)</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Ziarniniak grzybiasty (C84.0), choroba Sézary'ego (C84.1), przewlekła białaczka szpikowa (C92.1), czerwienica prawdziwa (D45), przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (D47.1), nadpłytkowość samoistna (D75.2)

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających peginterferon alfa-2a w ocenianych wskazaniach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.04.2022r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z rozpoznaniem: ziarniniak grzybiasty (C84.0), choroba Sézary'ego (C84.1), przewlekła białaczka szpikowa (C92.1), czerwienica prawdziwa (D45), przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (D47.1), nadpłytkowość samoistna (D75.2).

Interwencja: peginterferonum alfa-2a.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peginterferonu alfa-2a w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA. W przypadku badań bez grupy kontrolnej do analizy włączono badania uwzględniające minimum 100 pacjentów, ograniczenie to nie miało zastosowania w przypadku populacji pediatrycznej oraz kobiet ciężarnych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.1 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jedno opracowanie wtórne odnoszące się do stosowania peginterferonu alfa-2a we wskazaniach C92.1, D45, D47.1, D75.2, przeprowadzone przez Kanadyjską Agencję Leków i Oceny Technologii Medycznych w celu podsumowania i krytycznej oceny najważniejszych doniesień dotyczących efektywności klinicznej oraz kosztowej pegylowanego interferonu alfa-2a u pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi – **CADTH 2020**.

W przypadku przewlekłej białaczki szpikowej (C92.1) włączono 3 RCT:

- **Guilhot 2021** – aktualizacja danych z badania RCT SPIRIT uwzględnionego w raporcie CADTH 2020. W badaniu SPIRIT oceniano skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z imatynibem w porównaniu do imatynibu w monoterapii oraz imatynibu w skojarzeniu z cytarabiną u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej.
- **Nicolini 2018** – RCT analiza śródkresowa badania RCT fazy III porównującego nilotynib w monoterapii z leczeniem skojarzonym nilotynibem z peginterferonem alfa 2a w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.
- **Lipton 2007** - otwarte badanie RCT, fazy II, porównujące peginterferon alfa 2a z niepegylowaną formą interferonu alfa 2a u pacjentów z nieleczoną przewlekłą białaczką szpikową.

W przypadku czerwienicy prawdziwej (D45), przewlekłej choroby układu wytwórczego szpiku (D47.1) oraz nadpłytkowości samoistnej (D75.2) włączono 4 badania:

- **Gowin 2012** - badanie retrospektywne, kohortowe dotyczące zastosowania pegylowanego interferonu alfa-2a w zaawansowanych nowotworach mieloproliferacyjnych (czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość

samoistna, pierwotne zwłóknienie szpiku) związanych ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowych i krwotocznych.

- **Yacoub 2019** - międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II dotyczące zastosowania pegylowanego interferonu alfa-2a u pacjentów z czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną wykazujących oporność lub nietolerancję na hydroksymocznik.
- **Kucine 2020** - retrospektywne badanie dotyczące zastosowania pegylowanego interferonu alfa-2a w populacji pediatrycznej, chorych na nowotwory mieloproliferacyjne – czerwienicę prawdziwą oraz nadpłytkowość samoistną.
- **Beauverd 2016** - obserwacyjne badanie prospektywne dotyczące zastosowania pegylowanego interferonu alfa-2a w populacji kobiet ciężarnych, chorych na nadpłytkowość samoistną.

W przypadku ziarniniaka grzybiastego (C84.0) włączono jedno retrospektywne badanie kohortowe oceniające efektywność pegylowanego interferonu alfa-2a w leczeniu ziarniaka grzybiastego (**Patsatsi 2021**).

W przypadku choroby Sézary'ego (C84.1) nie odnaleziono żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia.

Szczegółowy opis włączonych badań przedstawiono w rozdziale 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

CADTH 2020 (opracowanie wtórne, dotyczy wskazań C92.1, D45, D47.1, D75.2)

Cel: raport Kanadyjskiej Agencji Leków i Oceny Technologii Medycznych powstały w celu podsumowania i krytycznej oceny najważniejszych doniesień dotyczących efektywności klinicznej oraz kosztowej pegylowanego interferonu alfa-2a u pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi.

Metody: został przeprowadzony ograniczony przegląd literatury w bazach Embase i Medline, za pośrednictwem Ovid, Biblioteki Cochrane, baz danych University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), stron internetowych kanadyjskiej i międzynarodowych agencji technologii medycznych, a także jako ukierunkowane wyszukiwanie w Internecie. Przegląd ograniczono do publikacji opublikowanych wyłącznie w języku angielskim pomiędzy 1 stycznia 2010 roku a 2 lipca 2020 roku. Punktami końcowymi właściwymi do oceny skuteczności były: odpowiedź na leczenie w podziale na całkowitą [CR], częściową [PR], czas trwania odpowiedzi [DOR], przeżycie wolne od progresji [PFS], przeżycie całkowite [OS] oraz jakość życia.

Wyniki: z 465 odnalezionych rekordów w bazach danych ostatecznie do przeglądu włączono dwie publikacje.

- Preudhomme 2010

Randomizowane badanie kliniczne (SPIRIT) przeprowadzone w 69 ośrodkach we Francji, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z imatynibem w porównaniu do imatynibu w monoterapii oraz imatynibu w skojarzeniu z cytarabiną. Do badania włączano dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych z powodu **przewlekłej białaczki szpikowej**. Peginterferon z imatynibem zastosowano łącznie u **159 pacjentów** (65% mężczyzn, mediana wieku 51 lat). Mediana okresu obserwacji wyniosła 47 miesięcy z zakresem 3 – 73.

Całkowitą odpowiedź hematologiczną po 3 miesiącach osiągnięto u 91% (95% CI 87%; 96%), odpowiedź cytogenetyczną po 12 miesiącach osiągnięto u 66% (95% CI 58%; 73%), status niewykrywalnej choroby resztkowej potwierdzono u **16%** (95% CI 12%; 24%). Całkowita odpowiedź na leczenie po 24 miesiącach występowała u **64%** (95% CI 56%; 71%), częściowa w przypadku 26% (95% CI 19%; 34%) pacjentów.

Imatynib stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a powodował częstsze występowanie wysypki stopnia 3-4, depresji, osłabienia, obrzęku i hipofosfatemii w porównaniu z pozostałymi grupami (brak analizy statystycznej), potwierdzono istotnie częstsze (49% vs 7%; $p < 0,001$) raportowanie neutropenii stopnia 3-4 w porównaniu z imatynibem w monoterapii – wpływ peginterferonu.

Wpływ terapii na przeżycie całkowite pacjentów nie został jeszcze opublikowany.

- Gill 2020

Prospektywne, nierandomizowane badanie obserwacyjne przeprowadzone w Republice Ludowej Chin w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej Hong Kongu, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pegylowanego interferonu alfa-2a, ruksolitynibu oraz hydroksymocznika w skojarzeniu z anagrelidem lub w monoterapii. Badanie obejmowało populację dorosłych pacjentów z **czerwienicą prawdziwą**,

nadpłytkowością samoistną oraz mielofibrozą. Włączono łącznie 23 pacjentów z czerwienicą prawdziwą, 56 z nadpłytkowością samoistną oraz 46 z mielofibrozą. Mediana wieków pacjentów wyniosła 48,2 roku życia z zakresem 22,7-88,6 lat. Mężczyźni stanowili 56% grupy badanej. Interwencję ocenianą przyjmowało **55 pacjentów**. Mediana okresu obserwacji wyniosła 36,1 miesiący z zakresem 19 – 42.

Odpowiedź kliniczną [CHCR] odnotowano odpowiednio w podgrupach:

- 9 pts. z czerwienicą prawdziwą – **CHCR (5, 56%)**, PR (3, 33%), NR (1, 11%), PD (0, 0%);
- 27 pts. z nadpłytkowością samoistną – **CHCR (24, 89%)**, PR (2, 7%), NR (1, 4%), PD (0, 0%);
- 19 pts. z mielofibrozą **CR (0, 0%)**, PR (2, 11%), SD (10, 53%), PD (1, 5%).

Zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 wystąpiły u **34 (62%) pacjentów** stosujących peginterferon alfa-2a, zdarzenia w stopniu 3-4 wystąpiły u kolejnych 4 (7%) pacjentów. Zdarzenia obejmowały neutropenię (24%), niedokrwistość (11%), zmęczenie (24%), zaburzenia czynności wątroby (24%), wysypkę (13%), ból mięśni (5%), łysienie (4%), biegunkę (4%), zapalenie błon śluzowych (4%), niestrawność (2%), małopłytkowość (2%), retencję płynów (2%), jadłowstręt (2%), zapalenie osierdzia (2%) i miastenie (2%). Pięciu pacjentów odstawiło peginterferon alfa-2a z powodu działań niepożądanych: cytopenii (trzy przypadki) i zjawisk autoimmunologicznych (dwa).

Wnioski: odnalezione doniesienia były ograniczone i autorzy publikacji uznali, że badania przedstawione w tym raporcie mają umiarkowaną jakość. W randomizowanym badaniu oceniającym pacjentów z CML nie podano wyników przeżycia i nie było jasne, czy poprawa odpowiedzi molekularnej spowoduje poprawę całkowitego przeżycia. W nierandomizowanym badaniu oceniającym pacjentów z PV, ET i MF brak randomizacji mógł zafałszować wyniki, jeśli pacjenci różnili się w grupach terapeutycznych, a mała liczebność próby w każdym zaburzeniu (23 [PV], 56 [ET], 46 [MF]) może sprawić, że badanie będzie zbyt słabe. Dodatkowo, ponieważ badania zostały przeprowadzone we Francji i Hong Kongu, wyników potencjalnie nie można uogólnić.

Przewlekła białaczka szpikowa (C92.1)

Guilhot 2021 (RCT, dotyczy wskazania C92.1)

Publikacja stanowi aktualizację danych z badania RCT SPIRIT uwzględnionego w raporcie CADTH 2020 (**Preudhomme 2010**).

Ostatecznie peginterferon z imatynibem był stosowany u **221 pacjentów**, mediana wieku 51 (zakres 19–81) lat, mężczyźni stanowili 66% populacji. Mediana okresu obserwacji wyniosła 13,5 roku (zakres 3 miesiące; 16,7 lat) oraz mediana 14,1 lat w przypadku pacjentów, którzy przeżyli.

Przeżycie całkowite w 15-letnim horyzoncie czasu obserwacji wyniosło **82%** (95% CI: 75–87), przeżycie wolne od progresji **79%** (95% CI: 72–85). Wśród odnotowanych 33 zgonów najczęstszą przyczyną było pojawienie się wtórnych zmian złośliwych, a następnie progresja do fazy przyspieszonego kryzysu blastów. Wskaźnik odpowiedzi pozostał na podobnym poziomie do raportowanego uprzednio. W porównaniu do monoterapii imatynibem po dołączeniu peginterferonu odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi po 12 miesiącach (59% vs 41%; $p=0.0001$) oraz głębokiej odpowiedzi komórkowej ($p=0.0027$). U pacjentów zmieniających leczenie mediana okresu podawania peginterferonu wyniosła 13 miesięcy z zakresem 0,26-136 miesięcy, 25% pacjentów pozostało na peginterferonie przez okres 30 miesięcy.

W trakcie 15-letniego okresu obserwacji nie odnotowano sygnałów rozwoju poważnej toksyczności z powodu stosowania peginterferonu, najczęściej działania niepożądane obejmowały niedokrwistość, neutropenię i trombocytopenię. W grupie z peginterferonem odnotowano po jednym przypadku choroby wieńcowej, zatoru płucnego, migotania przedsionków serca.

Nicolini 2018 (RCT, dotyczy wskazania C92.1)

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa 2a w stosunku do monoterapii nilotynibem u pacjentów w pierwszej linii z przewlekłą białaczką szpikową.

Metody: analiza śródkresowa badania RCT fazy III porównującego nilotynib (NIL) w monoterapii z leczeniem skojarzonym opartym na NIL i peginterferonie alfa 2a (PEG-IFNa-2a). NIL w monoterapii podawano w dawce 2 razy 300 mg/dobę w zdefiniowanych punktach czasowych M0 – 048 (ramię A). W grupie leczenia skojarzonego przez pierwsze 30 dni podawano sam PegIFNa-2a (\pm HU) w dawce 30 mg/tydz. jako pierwotna dawka, przed kombinacją z NIL 2 razy 300 mg/dobę + PegIFNa-2a 30 mg/tydz przez 2 tygodnie, następnie dawkę PEG-IFNa-2a podwyższono do 45 mg/tydz. w przypadku prawidłowej tolerancji przez okres do 2 lat w zdefiniowanych punktach czasowych M0-M24 (ramię B), a następnie sam NIL przez kolejne 2 lata. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20,6 (9,1-34,7) miesiąca.

Wyniki:

Charakterystyka pacjentów: badaniem objęto łącznie 201 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ramię A=100, ramię B=101). Do badania włączano pacjentów ≤ 65 lat (mediana wieku wyniosła 46 lat) bez uszkodzenia tętnic w wywiadzie. Wszyscy pacjenci charakteryzowali się wykrywalnym transkryptem BCR-ABL1.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi molekularnej (MR, molecular response) po 1 roku terapii. Do punktu czasowego M12 współczynniki większej odpowiedzi molekularnej (MMR, major molecular response) wyniosły 69,9% vs 72,4% ($p=0,079$), MR⁴ 34,65% vs 47,9% ($p=0,094$), MR 17,9% vs 24,11% ($p=0,272$), MR⁵ 12,1% vs 22,31% ($p=0,075$), odpowiednio w ramieniu A i ramieniu B. Całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, ang. complete haematologic response) uzyskano u 9,6% pacjentów w punkcie czasowym M0 (ramię B) oraz u 88% w ramieniu A i 90,4% w ramieniu B w M1. Odsetek całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych (CCyR, complete cytogenetic response) w punkcie czasowym M3 wyniósł 63% vs 65% w ramionach A i B, a zmniejszenia poziomu transkryptu BCR-ABL1 do poziomu $\leq 1\%$ w M6 odnotowano u 83% pacjentów w ramieniu A vs 86% w ramieniu B. Warto zauważyć, że 90% pacjentów miało BCR-ABL1 $\leq 10\%$ w M3 w ramieniu A vs 84% w ramieniu B.

Piętnastu pacjentów zostało wycofanych z badania w ramieniu A i 12 pacjentów z ramienia B, żaden z nich nie zmarł. Ogólny wskaźnik toksyczności hematologicznej 4. stopnia wyniósł 15%, nie odnotowano przypadków anemii, małopłytkowość wystąpiła u 1% i 4% pacjentów, neutropenia u 3% i 4%, leukopenia u 0% i 1% oraz pancytopenia u 0 i 1% odpowiednio w ramionach A i B. Toksyczność niehematologiczna stopnia 3/4 objawiała się m.in.: zaburzeniami kardiologicznymi w ramieniu A (4%) vs 1% w ramieniu B, zaburzeniami naczyniowymi w ramieniu A (2%) vs 1% w ramieniu B, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w ramieniu A (3%) vs 1% w ramieniu B, zmianami skórnymi w ramieniu A (1%) i zaburzeniami autoimmunologicznymi w ramieniu B (2%). Ponadto, zaobserwowano wzrost lipazy w ramieniu A u 10% pacjentów vs u 3% w ramieniu B.

Wnioski: Kombinacja NIL + PEG-IFNa-2a wydaje się zapewniać nieco głębsze wskaźniki odpowiedzi molekularnych (zwłaszcza MR⁵) w 1 roku leczenia (M12), ale jak dotąd nieznacząco, u nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML bez zwiększania częstości częstszych wczesnych SAEs.

Lipton 2007 (RCT, dotyczy wskazania C92.1)

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa 2a (PEG-IFNa-2a) u pacjentów z nieleczoną przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. chronic myeloid leukemia) z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Metody: otwarte badanie RCT, fazy II, porównujące PEG-IFNa-2a podawany pacjentom podskórnie raz w tygodniu w dawce 450 mcg, z aktywną grupą kontrolną otrzymującą interferon-alfa 2a (IFNa-2a) podawany drogą podskórną codziennie w dawce 9 mln jednostek międzynarodowych (9 MIU). Leczenie w obu grupach trwało 12 miesięcy lub do momentu pojawienia się objawów postępującej choroby lub braku odpowiedzi. Badanie przeprowadzono w 52 ośrodkach w 20 krajach Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Wschodniej oraz w regionie Azji i Pacyfiku.

Wyniki:

Charakterystyka pacjentów: badaniem objęto łącznie 144 pacjentów z CML Ph+ (PEG-IFNa-2a: n=71), IFNa-2a: n=73) w okresie wrzesień 2000-kwiecień 2001. Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku ≥ 18 lat z potwierdzoną CML w fazie przewlekłej, zdiagnozowaną w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w ramach badania, pod warunkiem, że nie byli wcześniej leczeni interferonem, mesylanem imatinibu, ara-C, busulfanem, homoharringtoniną lub jakimkolwiek innym lekiem. Wszyscy pacjenci przyjmujący hydroksymocznik na początku badania mogli kontynuować leczenie przez maksymalnie 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia PEG-IFNa-2a lub IFNa-2a. Inne kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały: ciążę lub laktację, wynik Karnofsky'ego wynoszący $< 80\%$, CML w fazie akceleracji lub fazy blastycznej, wcześniejszą historię choroby psychicznej (w tym depresję endogenną), wcześniejsze lub aktywne zakażenie HBV, HCV, HIV i zły stan zdrowia z powodu niezłotliwej choroby narządowej lub ogólnoustrojowej. Średni wiek pacjentów był podobny w obu grupach terapeutycznych i wyniósł w przybliżeniu 46-48 lat.

Skuteczność określono za pomocą następujących punktów końcowych:

Wskaźnik pełnej (CR) lub częściowej (PR) odpowiedzi cytogenetycznej/hematologicznej w ciągu 12 miesięcy leczenia, na podstawie najlepszej odpowiedzi w tym okresie obserwacji:

Mediana czasu trwania terapii PEG-IFNa-2a i IFNa-2a wyniosła odpowiednio 368 i 335 dni. W ciągu 12 miesięcy terapii znacznie więcej pacjentów otrzymujących PEG-IFNa-2a osiągnęło statystycznie istotną CR lub PR cytogenetyczną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi IFNa-2a (35,2% w porównaniu z 17,8%, $p = 0,016$;). Wskaźnik CR hematologicznej był również istotnie znacznie wyższy w grupie PEG-IFNa-2a w porównaniu z grupą IFNa-2a pod koniec leczenia (66,2% w porównaniu z 45,2%; $p = 0,009$). Łączne CR lub PR hematologiczne były

znacząco wyższe w grupie PEG-IFNa-2a w porównaniu z grupą IFNa-2a (84,5% w porównaniu z 69,9%; $p=0,0343$).

Przeżycie całkowite (OS): po 12 miesiącach: OS był wyższy w przypadku PEG-IFNa-2a niż w przypadku IFNa-2a (96% w porównaniu z 93%) i ta różnica utrzymywała się przez 30 miesięcy obserwacji (90% w porównaniu z 77), jednak w obu przypadkach uzyskane różnice nie były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): wskaźniki PFS były porównywalne między pacjentami leczonymi PEG-IFNa-2a i IFNa-2a przez 12 miesięcy leczenia (odpowiednio 94% w porównaniu z 92%), PEG-IFNa-2a był związany z korzystniejszą długoterminową kontrolą choroby bez progresji w porównaniu z IFNa-2a (85% w porównaniu z 75%; różnica nieistotna statystycznie).

Bezpieczeństwo: podobny odsetek pacjentów zakończył 12-miesięczne leczenie randomizowaną dawką w grupach PEG-IFNa-2a i IFNa-2a (odpowiednio 22,5% i 24,7%). Jednak więcej pacjentów wymagało dostosowania dawki w wyniku działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w grupie PEG-IFNa-2a niż w grupie IFNa-2a (odpowiednio 84,5% w porównaniu z 65,8%). Charakter klinicznych zdarzeń niepożądanych (AEs) był zasadniczo podobny w zależności od leczenia, największe różnice w częstości występowania AEs w grupach PEG-IFNa-2a i IFNa-2a zaobserwowano w występowaniu anoreksji (odpowiednio 21% i 33%) oraz w bólach głowy (odpowiednio 34% i 21%) Częstość występowania nieprawidłowości laboratoryjnych (pacjenci z pogorszeniem 2-stopniowym lub wyższym w stosunku do wartości wyjściowej) była również ogólnie podobna w obu grupach leczenia, chociaż więcej nieprawidłowości hematologicznych było związanych z PEG-IFNa-2a niż z IFNa-2a. Wśród pacjentów, którzy zostali wycofani z badania, mniej było chorych leczonych PEG-IFNa-2a w porównaniu z grupą IFNa-2a zarówno ogółem jak i ze względów bezpieczeństwa.

Wnioski: stosowanie peginterferonu alfa 2a stanowi skuteczną, dobrze tolerowaną alternatywę dla istniejących leków wśród pacjentów z CML Ph+. Podczas 12-miesięcznego leczenia, PEG-IFNa-2a osiągnął znacząco wyższe wskaźniki odpowiedzi cytogenetycznej i hematologicznej niż IFNa-2a, Ponadto schemat dawkowania raz w tygodniu zapewniony przez ulepszone właściwości farmakokinetyczne PEG-IFNa-2a był dobrze tolerowany i może ułatwiać przestrzeganie terapii.

Czerwieńca prawdziwa (D45), przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (D47.1), nadpłytkowość samoistna (D75.2).

Yacoub 2019 (prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, dotyczy wskazań D45, D75.2)

Cel: ocena zdolności terapii pegylovanym interferonem alfa 2a do wywoływania całkowitej (CR) i częściowej (PR) odpowiedzi hematologicznej u pacjentów z czerwieńcą prawdziwą (PV) lub nadpłytkowością samoistną (ET) wykazującą oporność lub nietolerancję na hydroksymocznik.

Metodyka: międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy II, w którym PEGIFNa-2a podawano podskórnie w dawce początkowej 45 mcg tygodniowo i dostosowywano co miesiąc w celu uzyskania odpowiedzi na maksymalną dawkę leku 180 mcg tygodniowo. Eskalacja dawki miała miejsce, gdy nie zostały spełnione kryteria pełnej odpowiedzi lub toksyczność ograniczająca dawkę. Pacjenci z pełną lub częściową odpowiedzią w 12. miesiącu kwalifikowali się do kontynuowania leczenia tą samą dawką aż do utraty odpowiedzi, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji pacjenta/lekarza lub zakończenia okresu badania po 4 latach. Osoby bez odpowiedzi lub stabilnej choroby (SD) w 12. miesiącu nie kontynuowały leczenia.

Wyniki:

Charakterystyka pacjentów: w badaniu wzięło udział 65 pacjentów z ET i 50 pacjentów z PV, których rekrutowano do badania w okresie luty 2012-grudzień 2015 (ze względu na brak dostępności badanego leku, badanie zostało czasowo zawieszane do osiągnięcia podanej wyżej liczebności pacjentów). Mediana wieku pacjentów wyniosła 64 lata. Rozpoznanie ET lub PV ustalono na podstawie kryteriów WHO z 2008 r.: cechy „wysokiego ryzyka” obejmowały historię zakrzepicy, wiek >60 lat, historię krwawień (tylko ET), liczbę płytek krwi $>1500 \times 10^9/l$ w ET i $>1000 \times 10^9/l$ w PV, objawy naczynioruchowe (erytromelalgia, silne migrenowe bóle głowy), znaczne lub objawowe powiększenie śledziny oraz obecność cukrzycy lub występowanie niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego. Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli wcześniej otrzymywali leczenie inne niż HU, terapię interferonem lub mieli przeciwwskazania do terapii interferonem. Włączeni pacjenci byli wcześniej leczeni hydroksymocznikiem (HU) oraz wykazywali oporność (32,5%) i/lub nietolerancję na HU (67,5%). Wśród mutacji najczęściej występowały mutacje aktywujące JAK2 (72%), CALR (21%) i MPL (5%).

Skuteczność określono za pomocą następujących punktów końcowych:

Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) po 12 miesiącach, zgodnie z kryteriami European LeukemiaNet (ELN) oceniony przez zaślepiiony komitet oceniający:

Mediana czasu obserwacji wyniosła 19,6 miesiąca (0,6 – 56,6). U pacjentów z ET CR i PR po 12 miesiącach zaobserwowano u 28 (43,1%) i 17 (26,2%) pacjentów, natomiast w subpopulacji z PV odpowiednio u 11 (22%) i 19 (38%) pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi ORR (CR/PR) po 12 miesiącach wyniósł 69,2% (43,1%/26,2%) u pacjentów z ET i 60% (22%/38%) u pacjentów z PV. Odpowiedź po 12 miesiącach badano w odniesieniu do czynników klinicznych, m.in.: wiek, oporność na HU, maksymalna dawka PEG i czas trwania choroby, które nie były predyktorami osiągnięcia CR, jedynie pacjenci z ET mieli wyższy odsetek CR niż pacjenci z PV (43% vs. 22%; iloraz szans: 2,68 (1,17-6,15).

Zmniejszenie śledziony:

Wśród pacjentów z wyjściową wielkością śledziony >13 cm (n=52) siedemnastu pacjentów (32,7%) doświadczyło normalizacji wielkości śledziony (spadek do <13 cm w diagnostyce obrazowej) podczas leczenia. Mediana bezwzględnej zmiany wielkości śledziony wyniosła tylko 2%.

Liczba zdarzeń naczyniowych:

W okresie badania nie wystąpiły żadne poważne krwawienia. Skumulowana częstość występowania poważnych zdarzeń naczyniowych po 1 roku wynosiła 2% (95% CI: 1-8%), a po 2 latach 5% (95% CI 2-15%) na co składały się: żylne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe stopnia 3., choroba sercowo-naczyniowa, dwie niedrożności tętnic wieńcowych, jeden zawał mięśnia sercowego stopnia 2. i jeden stopnia 3.

Obciążenia allelem JAK2V617F:

Mediana bezwzględnego zmniejszenia frakcji wariantu alleli JAK2V617F (VAF) wyniosła -6% (zakres -84%-47%) u pacjentów z CR w porównaniu z +4% (zakres -18%-56%) u pacjentów z brakiem odpowiedzi (NR) lub PR.

Bezpieczeństwo:

Terapia wiązała się ze znacznym odsetkiem zdarzeń niepożądanych (AEs), większość była możliwa do opanowania, a przerwanie PEG z powodu AEs wystąpiło u 13,9% badanych. AEs dowolnego stopnia zgłoszono u 90,4% pacjentów. AEs stopnia ≥ 3 odnotowano u 50 pacjentów (43,8%), wśród których najczęściej odnotowywano hematologiczne AEs, m.in.: neutropenia (11,8%), limfocytopenia (7,6%), anemia (6,3%), leukopenia (5,6%). Zgony wystąpiły jedynie u trzech pacjentów, którzy zostali odsunięci od badania. Powodami przerwania badania u tych trzech pacjentów były: nadużywanie substancji psychoaktywnych, gruczolakorak płuc i decyzja pacjenta.

Wnioski: zdaniem autorów badania pegylogowany interferon alfa 2a jest skuteczną terapią dla pacjentów z ET/PV, którzy wcześniej byli oporni i/lub nie tolerowali HU.

Gowin 2012 (badanie retrospektywne, kohortowe, dotyczy wskazań D45, D47.1, D75.2)

Cel: skuteczność pegylogowanego interferonu alfa 2a (PEG-IFNa-2a) w zaawansowanych nowotworach mieloproliferacyjnych (MPNs, ang. myeloproliferative neoplasms) związanych ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowych i krwotocznych.

Metodyka: badanie retrospektywne kohortowe przeprowadzone wśród pacjentów, którzy przeszli leczenie PEG-IFNa-2a poza warunkami badania klinicznego w ośmiu klinikach hematologicznych zlokalizowanych w USA i UE. Zakres gromadzonych informacji obejmował: dane demograficzne, charakterystykę MPNs, dawkowanie podczas całego okresu leczenia (wraz z dawkami maksymalnymi oraz schematem dostosowania dawki), dane właściwe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa związane z odpowiedzią na leczenie oraz raportowane działania niepożądane.

Wyniki:

Charakterystyka pacjentów: podczas analizy pacjentów z MPNs nie uwzględniono żadnych kryteriów wyłączenia z badania. Badaniem objęto 118 pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi, w tym **czerwienicą prawdziwą** (PV, n=55), **nadpłytkowością samoistną** (ET, n=46) i **pierwotnym zwłóknieniem szpiku** (MF, n=17). W ogólnej kohorcie mediana wieku rozpoznania wyniosła 49 lat, a stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1,5:1. U znacznego odsetka pacjentów potwierdzono obecność mutacji Jak-2 (76 pacjentów, 64%), z największym udziałem pacjentów z podgrupy PV (50 pacjentów, 91%). Splenomegalia występowała u 28 pacjentów (23%) z całej kohorty MPNs. Wyjściowy poziom hemoglobiny, leukocytów i płytek krwi był podobny we wszystkich podgrupach MPN, odpowiednio 13,1 gm/dl, $7,6 \times 10^9/l$, $552 \times 10^9/l$. Mediana wcześniejszych terapii przed rozpoczęciem PegIFN2a w podgrupie PV wynosiła 1, natomiast w podgrupach ET i MF 2. Pacjenci otrzymywali PegIFN2a podskórnie co tydzień z medianą dawki początkowej 80 mcg/tydzień. Po dostosowaniu dawki w wyniku działań niepożądanych i uzyskanej odpowiedzi na leczenie, mediana tygodniowej dawki podczas ostatniej obserwacji wyniosła 90 mcg/tydzień.

Do pomiaru odpowiedzi na leczenie PEG-IFNa-2a w PV i ET zastosowano kryteria European Leukemia Net (ELN), natomiast do oceny odpowiedzi w MF zastosowano kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (IWG-MRT) oraz Europejskiej Sieci Mielofibrozy (EUMNET). Zgodnie z kryteriami ELN, odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR) zaobserwowano odpowiednio u 30 (54%) i 18 (33%) pacjentów z PV. W ET 29 pacjentów (63%) miało CR, a 7 (15%) miało PR. U pacjentów z MF zaobserwowano umiarkowane, ale użyteczne wskaźniki odpowiedzi. Według kryteriów IWG-MRT nie odnotowano pełnych remisji (CR); jednak 2 pacjentów (12%) miało częściową odpowiedź (PR), 3 miało poprawę kliniczną (CI) (18%), a u 7 pacjentów (41%) wystąpiła stabilizacja choroby (SD). Zgodnie z kryteriami EUMNET, u jednego pacjenta z MF uzyskano pełną odpowiedź (CR) (6%), 3 pacjentów (18%) miało umiarkowaną odpowiedź (MoR), a 3 pacjentów (18%) miało niewielką odpowiedź (MiR). Dodatkowo, wśród pacjentów ze splenomegalią (n=28) dziewiętnastu pacjentów (68%) doświadczyło zmniejszenia wielkości śledziony średnio o 82%.

W badaniu odnotowano zarówno hematologiczne, jak i niehematologiczne działania niepożądane stopnia ≤ 3 , przy czym tylko 4 pacjentów (3%) doświadczyło AEs stopnia 3. Hematologiczne AEs zaobserwowano łącznie u 20% pacjentów z MPNs, w tym u 7 pacjentów wystąpiła niedokrwistość (6%), u 10 małopłytkowość (8%) i u 7 leukopenia (6%). Najczęstsze niehematologiczne działania toksyczne to zmęczenie stopnia 1-3 u 24 pacjentów (20%), podwyższony test czynności wątroby (LFT) stopnia 1. u 7 (6%) oraz reakcje skórne/alergiczne stopnia 1-2. u 6 (5%). Łącznie dwudziestu pacjentów (17%) przerwało terapię w wyniku działań niepożądanych głównie o charakterze niehematologicznym. Inne powody przerwania to udział w badaniach klinicznych, progresja choroby i ciąża. Zmniejszenie dawki wystąpiło u 7 pacjentów (6%).

Wnioski: zdaniem autorów pegylowany interferon alfa 2a wykazuje zdolność do wywoływania remisji zarówno hematologicznych, jak i molekularnych w MPNs i może stanowić leczenie II linii wśród pacjentów, u których wcześniejsza terapia nie powiodła się lub u pacjentów we wczesnym stadium MF w celu powstrzymania dalszej progresji choroby.

Kucine 2020 (dotyczy wskazań D45, D75.2 – populacja pediatryczna)

Cel: analiza przypadków zastosowania pegylowanego interferonu alfa-2a w populacji pediatrycznej, chorych na nowotwory mieloproliferacyjne – czerwienicę prawdziwą oraz nadpłytkowość samoistną.

Metody: retrospektywna analiza dokumentacji obejmująca okres od 2005 roku, młodych pacjentów do ukończenia 21 roku życia, którzy otrzymali peginterferon w jakimkolwiek punkcie czasowym od diagnozy.

Wyniki

Charakterystyka pacjentów: badanie objęło łącznie **13 pacjentów** (38% mężczyzn, mediana wieku 11 lat, rozstęp ćwiartkowy 5,5-14,5 roku życia); **nadpłytkowość** u 6 pacjentów, **czerwienica** u 7 pacjentów. Status mutacji JAK2V617F – 46%, JAK2-Exon-12 – 15%, CALR 6%. Uprzednio leczenie hydroksymocznikiem stosowano u 7 pacjentów.

Skuteczność peginterferonu: pacjenci otrzymywali interwencję średnio przez 24 miesiące (zakres 10-168). U ośmiu z dziewięciu pacjentów ze skrajną trombocytozą liczba płytek spadła poniżej $1000 \times 10^9/l$, a jeden z nich znormalizował ich liczbę poniżej $450 \times 10^9/l$. Dwóch pacjentów z czerwienicą prawdziwą z mutacją JAK2-eksonu-12 nie wykazało poprawy w zakresie redukcji stopnia niedoboru żelaza pomimo zmniejszenia konieczności stosowania krwiopustów.

Bezpieczeństwo stosowania: u jednego pacjenta wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego przypisywane zapaleniu błony śluzowej żołądka po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych z powodu urazu, co nie wymagało odstawienia peginterferonu. Dwoje nastolatków doświadczyło zakrzepicy żyłnej odpowiednio po 10,5 i 3 latach. Pierwszy (z czerwienicą, JAK2V617F+) miał zator płucny; drugi (z nadpłytkowością, genotyp potrójnie ujemny) miał zator tętnicy płucnej i zakrzepicę zatok żylnych mózgu. Obaj mieli normalną morfologię krwi w czasie zakrzepicy i ostatecznie odstawiano peginterferon. Dwóch pacjentów przerwało stosowanie peginterferonu z powodu depresji i lęku (bez myśli samobójczych). U jednego pacjenta odstawiono z powodu przetrwałego zapalenia po przeszczepie wątroby. Sporadyczne działania niepożądane zgłaszane przez uczestników obejmowały zawroty głowy, złe samopoczucie i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ale żadne nie wymagało przerwania leczenia.

Wnioski: zdaniem autorów badania peginterferon ma ustaloną skuteczność u młodych pacjentów i może być dobrze tolerowany. Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości leczenia dostępne dla młodszych pacjentów, badanie podkreśla potrzebę większych badań nad stosowaniem pegylowanych form interferonów w leczeniu młodych pacjentów.

Beauverd 2016 (seria przypadków, dotyczy wskazania D75.2 – populacja ciężarnych)

Cel: analiza przypadków zastosowania pegylowanego interferonu alfa-2a w populacji ciężarnych, chorych na nadpłytkowość samoistną.

Metody: obserwacyjne badanie prospektywne, obejmujące ciężarne pacjentki leczone peginterferonem alfa-2a, u których dostępne były wyniki. Pacjenci włączani byli w pięciu ośrodkach w Wielkiej Brytanii, uprzednio leczeni z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego lub drobnocząsteczkowej heparyny. Zakres gromadzonych informacji obejmował dane demograficzne, historię leczenia oraz ciąży, charakterystykę oraz przebieg choroby w trakcie ciąży – dane ekstrahowano z notatek prowadzonych przez pacjentki. Punktami końcowymi właściwymi do oceny były wyniki ciąży, w tym poród żywy, poronienie, masa urodzeniowa, sposób porodu, wiek ciążowy przy porodzie; liczba płytek krwi i tolerancja peginterferonu w czasie ciąży.

Wyniki

Charakterystyka pacjentów: badanie objęło łącznie 10 ciąż u **8 pacjentek** obserwowanych między 2013-2015 r. W czasie diagnozy 75% pacjentów oceniono jako z grupy wysokiego ryzyka. U 63% pacjentów potwierdzono mutację JAK2V617F. W przypadku 6 pacjentek udokumentowano przed momentem przystąpienia do badania 9 ciąż, w trakcie których nie stosowano peginterferonu, zakończonych w 3 przypadkach porodem. Mediana wieku w czasie ciąży z peginterferonem wyniosła 32 lata (zakres 21-39 lat). Oprócz stosowania interferonu pegylowanego wszystkie kobiety z wyjątkiem jednej (przypadek z wcześniejszą zakrzepicą żyły wrotnej po długotrwałej antykoagulacji) przyjmowały ASA, 5 (63%) otrzymywało heparynę [3 (38%) w dawce profilaktycznej i 2 (25%) w dawce terapeutycznej w przypadku wcześniejszej zakrzepicy]. Uzasadnieniem wprowadzenia leczenia cytotoredukcyjnego były: potwierdzona nadpłytkowość samoistna wysokiego ryzyka u 6 kobiet (75%), objawy związane chorobą u jednej (13%) oraz powikłania w poprzedniej ciąży również u jednej pacjentki (13%).

Skuteczność peginterferonu: u ciężarnych wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie liczby płytek krwi w związku ze stosowaniem peginterferonu ($p < 0,05$). Porównując wyniki ciąż tych 8 kobiet otrzymujących peginterferon alfa-2a lub bez (po wykluczeniu 1 dobrowolnego przerwania ciąży z analizy), odnotowano istotnie więcej żywych urodzeń (9 vs 3; $p < 0,05$) i mniej poronień (1 vs 5; $p < 0,05$).

Bezpieczeństwo stosowania: działania niepożądane stopnia 1 odnotowano u 62,5% pacjentek (2 zgłosiły utratę włosów, 1 łagodna zmiana nastroju, 1 zmęczenie, 1 przemijające nudności, jadłowstręt i ból brzucha, 1 reakcję skórą, 1 bóle głowy). Odnotowano również jeden przypadek pacjentki ze zdarzeniem stopnia 2 (neutropenia). Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych stopnia 3-4 ani odstawienia leku.

Wnioski: autorzy w części poświęconej dyskusji wyników zwrócili uwagę, że wskaźnik utraty płodów (10%) jest mniejszy niż wcześniej podawany w retrospektywnych badaniach kohortowych (34,5%-39,7%) i jest zgodny z raportowanymi wynikami kobiet leczonych interferonem w czasie ciąży. Podczas ciąży liczba płytek krwi była dobrze kontrolowana z wykorzystaniem peginterferonu alfa-2a, który był również dobrze tolerowany. Żadna pacjentka nie doświadczyła działań niepożądanych stopnia 3-4 ani nie przerwała leczenia z powodu toksyczności.

Ziarniniak grzybiasty (C84.0)

Patsatsi 2021 (badanie retrospektywne, kohortowe, dotyczy wskazania C84.0)

Cel: w związku z brakiem dostępności interferonu alfa 2a oraz 2b w leczeniu ziarniaka grzybiastego, oceniono skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa pegylowanej formy interferonu alfa 2a.

Metody: badanie retrospektywne kohortowe, przeprowadzone w 3 ośrodkach Greckich, gromadzonych przez okres dwóch lat (2019 – 2021). Zakres gromadzonych informacji obejmował: dane demograficzne, typ histologiczny ziarniaka grzybiastego, stan zaawansowania określony w skali TNMB, długość trwania choroby, leczenia (wraz z informacją o schemacie terapeutycznym i dawkowaniu) oraz dane dotyczące raportowanych działań niepożądanych. Punktami końcowymi właściwymi do oceny skuteczności były: odpowiedź na leczenie w podziale na całkowitą [CR], częściową [PR], fazę stabilizacji choroby [SD] oraz progresję [PD]. Pierwszorzędownym punktem końcowym był ogólny wskaźnik odpowiedzi [RR].

Wyniki

Charakterystyka pacjentów: badanie objęło łącznie **31 pacjentów** (61% mężczyzn, mediana wieku 62 lata); typy histologiczne ziarniaka: 26 przypadków klasycznego, 5 przypadków folikutropowego; stan zaawansowania: 38% IB; schemat terapeutyczny: monoterapia 36%, skojarzenie 65% w tym, z beksarotemem 20%, z acytrytyną 20%, z metotreksatem 20%, z chemioterapią stosowaną na skórę 40%. Peginterferon był stosowany u 2/3 pacjentów jako trzecia linia terapeutyczna.

Skuteczność peginterferonu: **54,8% RR** [9,7% CR, 45,2% PR]; nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zależności od płci, stopnia zaawansowania, podtypu histologicznego czy schematu leczenia (monoterapia vs skojarzenie). Średni czas do odpowiedzi wyniósł $7,29 \pm 4,99$ miesiąca.

Bezpieczeństwo stosowania: ze względu na nietolerancję leczenia konieczność zmniejszenia dawki wystąpiła u 25,8% pacjentów, łącznie jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u **68% pacjentów** (neutropenia [76%], zmęczenie [43%], niedokrwistość [19%]). Dyskontynuacja leczenia wystąpiła u 1/3 pacjentów, po średnio 3,4 miesiącach leczenia. Spośród 13 pacjentów zmieniających leczenie z klasycznego interferonu alfa-2a na postać pegylowaną u 4 nasiliło się uczucie zmęczenia.

Wnioski: zdaniem autorów pegylowany interferon alfa-2a może być alternatywną opcją terapeutyczną w leczeniu ziarniaka grzybiastego, jednak optymalne dawkowanie wymaga indywidualnego podejścia oraz powinno być ocenione w kolejnych badaniach.

3.2. Podsumowanie

Odnaleziono 3 badania randomizowane przeprowadzone w populacji pacjentów z **C92.1**. Próba kliniczna SPIRIT (Guilhot 2021) przeprowadzona w 69 ośrodkach we Francji, oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z imatynibem w porównaniu do imatynibu w monoterapii oraz imatynibu w skojarzeniu z cytarabiną. W grupie z peginterferonem w 15-letnim horyzoncie czasu obserwacji odnotowano OS 82% (95% CI: 75–87), PFS 79% (95% CI: 72–85). W porównaniu do monoterapii imatynibem po dołączeniu peginterferonu odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi po 12 miesiącach (59% vs 41%; $p=0.0001$) oraz głębokiej odpowiedzi komórkowej ($p=0.0027$).

Analiza śródkresowa badania RCT fazy III (Nicolini 2018) porównującego nilotynib (N=100) w monoterapii z leczeniem skojarzonym opartym na nilotynibie i peginterferonie alfa 2a (N=101), wykazała całkowitą odpowiedź hematologiczną u 88% w ramieniu monoterapii i 90,4% w ramieniu terapii skojarzonej po miesiącu terapii. Odsetek całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych w 3 miesiącu wyniósł 63% vs 65% odpowiednio w ramionach A i B.

W otwartym badaniu RCT, fazy II, porównującym peginterferon alfa 2a (N=71) z niepegylowaną formą interferonu alfa 2a (N=73) u pacjentów z nieleczoną przewlekłą białaczką szpikową wykazano, że po 12 miesiącach OS był wyższy w przypadku PEG-IFNa-2a niż w przypadku IFNa-2a (96% w porównaniu z 93%) i ta różnica utrzymywała się przez 30 miesięcy obserwacji (90% w porównaniu z 77%), jednak w obu przypadkach uzyskane różnice nie były istotne statystycznie. Wskaźniki PFS były porównywalne między pacjentami leczonymi PEG-IFNa-2a i IFNa-2a przez 12 miesięcy leczenia (odpowiednio 94% w porównaniu z 92%), PEG-IFNa-2a był związany z korzystniejszą długoterminową kontrolą choroby bez progresji w porównaniu z IFNa-2a (85% w porównaniu z 75%; różnica nieistotna statystycznie). Więcej pacjentów wymagało dostosowania dawki w wyniku działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w grupie PEG-IFNa-2a niż w grupie IFNa-2a (odpowiednio 84,5% w porównaniu z 65,8%).

Z uwagi na przebieg kliniczny w wielu pracach wskazania **D45**, **D47.1**, **D75.2** były traktowane łącznie. Odnaleziono badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, 55 dorosłych pacjentów z medianą okresu obserwacji 36,1 miesiący. Odpowiedź kliniczną [CHCR] odnotowano u 56% z czerwienią prawdziwą 89% z nadpłytkowością samoistną oraz 0% z mielofibrozą. Zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 wystąpiły u 62%, a w stopniu 3-4 u 7% pacjentów (CADTH 2020).

W międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy II (Yacoub 2019) dotyczącym zastosowania pegylowanego interferonu alfa-2a u pacjentów z czerwienią prawdziwą (PV, N=50) lub nadpłytkowością samoistną (ET, N=65) wykazujących oporność lub nietolerancję na hydroksymocznik uzyskano następujące wyniki: u pacjentów z ET CR (odpowiedź całkowita) i PR (odpowiedź częściowa) po 12 miesiącach zaobserwowano u 28 (43,1%) i 17 (26,2%) pacjentów, natomiast w subpopulacji z PV odpowiednio u 11 (22%) i 19 (38%) pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi ORR (CR/PR) po 12 miesiącach wyniósł 69,2% (43,1%/26,2%) u pacjentów z ET i 60% (22%/38%) u pacjentów z PV. Terapia wiązała się ze znacznym odsetkiem zdarzeń niepożądanych (AEs), większość była możliwa do opanowania, a przerwanie PEG z powodu AEs wystąpiło u 13,9% badanych. AEs dowolnego stopnia zgłoszono u 90,4% pacjentów.

W retrospektywnym badaniu kohortowym (Gowin 2012) objęto 118 pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi, w tym czerwienią prawdziwą (PV, n=55), nadpłytkowością samoistną (ET, n=46) i pierwotnym zwłóknieniem szpiku (MF, n=17). Do pomiaru odpowiedzi na leczenie PEG-IFNa-2a w PV i ET zastosowano kryteria European Leukemia Net (ELN), natomiast do oceny odpowiedzi w MF zastosowano kryteria

Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (IWG-MRT) oraz Europejskiej Sieci Mielofibrozy (EUMNET). Zgodnie z kryteriami ELN, odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR) zaobserwowano odpowiednio u 30 (54%) i 18 (33%) pacjentów z PV. W ET 29 pacjentów (63%) miało CR, a 7 (15%) miało PR. U pacjentów z MF zaobserwowano umiarkowane, ale użyteczne wskaźniki odpowiedzi. Według kryteriów IWG-MRT nie odnotowano pełnych remisji (CR); jednak 2 pacjentów (12%) miało częściową odpowiedź (PR), 3 miało poprawę kliniczną (CI) (18%), a u 7 pacjentów (41%) wystąpiła stabilizacja choroby (SD). Zgodnie z kryteriami EUMNET, u jednego pacjenta z MF uzyskano pełną odpowiedź (CR) (6%), 3 pacjentów (18%) miało umiarkowaną odpowiedź (MoR), a 3 pacjentów (18%) miało niewielką odpowiedź (MiR). Dodatkowo, wśród pacjentów ze splenomegalią (n=28) dziesięciu pacjentów (68%) doświadczyło zmniejszenia wielkości śledziony średnio o 82%. Łącznie dwudziestu pacjentów (17%) przerwało terapię w wyniku działań niepożądanych głównie o charakterze niehematologicznym. Inne powody przerwania to udział w badaniach klinicznych, progresja choroby i ciąża. Zmniejszenie dawki wystąpiło u 7 pacjentów (6%).

W innym doniesieniu dotyczącym populacji pediatrycznej (Kucine 2020), opisano 13 pacjentów (mediana 11 lat). W przypadku 89% pacjentów z ciężką trombocytozą odnotowano istotną poprawę, 15% pacjentów nie odpowiedziało na leczenie (mutacja JAK2-ex 12). Odnaleziono również serię przypadków 8 kobiet ciężarnych z nadpłytkowością samoistną (Beauverd 2016), u wszystkich wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie liczby płytek krwi w związku ze stosowaniem peginterferonu ($p < 0,05$), w porównaniu z danymi dotyczącymi poprzednich ciąż tych kobiet odnotowano istotnie więcej żywych urodzeń (9 vs 3; $p < 0,05$) i mniej poronień (1 vs 5; $p < 0,05$).

W przypadku ziarniniaka grzybiastego (**C84.0**) włączono jedno badanie retrospektywne kohortowe, obejmujące 31 pacjentów (61% mężczyzn, mediana wieku 62 lata). Uzyskano wskaźnik odpowiedzi na leczenie peginterferonem na poziomie 54,8% [9,7% CR, 45,2% PR]. Jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 68% pacjentów (neutropenia [76%]).

We wskazaniu **C84.1** nie odnaleziono żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Beauverd 2016	Beauverd Y, Radia D, Cargo C, Knapper S, Drummond M, Pillai A, Harrison C, Robinson S. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. <i>Haematologica</i> . 2016 May;101(5):e182-4. doi: 10.3324/haematol.2015.139691. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26819057; PMCID: PMC5004380. https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139691
CADTH 2020	Li Y, Ford C. Pegylated Interferon Alfa 2a Therapy in Patients with Myeloproliferative Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Aug 5. PMID: 33332067. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565476
Guilhot 2021	Guilhot F, Rigal-Huguet F, Guilhot J, Guerci-Bresler AP, Maloisel F, Rea D, Coiteux V, Gardembas M, Berthou C, Vekhoff A, Jourdan E, Berger M, Fouillard L, Alexis M, Legros L, Rousselot P, Delmer A, Lenain P, Escoffre Barbe M, Gyan E, Bulabois CE, Dubruille V, Joly B, Pollet B, Cony-Makhoul P, Johnson-Ansah H, Mercier M, Caillot D, Charbonnier A, Kiladjian JJ, Chapiro J, Penot A, Dorvaux V, Vaida I, Santagostino A, Roy L, Zerazhi H, Deconinck E, Maisonneuve H, Plantier I, Lebon D, Arkam Y, Cambier N, Ghomari K, Miclea JM, Glaisner S, Cayuela JM, Chomel JC, Muller M, Lhermitte L, Delord M, Preudhomme C, Etienne G, Mahon FX, Nicolini FE; France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques, Fi-LMC. Long-term outcome of imatinib 400 mg compared to imatinib 600 mg or imatinib 400 mg daily in combination with cytarabine or pegylated interferon alpha 2a for chronic myeloid leukaemia: results from the French SPIRIT phase III randomised trial. <i>Leukemia</i> . 2021 Aug;35(8):2332-2345. doi: 10.1038/s41375-020-01117-w. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33483613. https://doi.org/10.1038/s41375-020-01117-w
Kucine 2020	Kucine N, Bergmann S, Krichevsky S, Jones D, Rytting M, Jain J, Bennett CM, Resar LMS, Mascarenhas J, Verstovsek S, Hoffman R. Use of pegylated interferon in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2021 Mar;68(3):e28888. doi: 10.1002/pbc.28888. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33381905; PMCID: PMC9040312. https://doi.org/10.1002/pbc.28888
Patsatsi 2021	Patsatsi A, Papadavid E, Kyriakou A, Georgiou E, Koletsa T, Avgeros C, Koumourtzis M, Lampadaki K, Tsamaldoupis A, Lazaridou E, Stratigos A, Nikolaou V. The use of pegylated interferon α -2a in a cohort of Greek patients with mycosis fungoides. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2022 Apr;36(4):e291-e293. doi: 10.1111/jdv.17795. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34753217. https://doi.org/10.1111/jdv.17795
Gowin 2010	Kristina Gowin , Prakash Thapaliya, Jan Samuelson, Claire Harrison, Deepti Radia, Bjorn Andreasson, John Mascarenhas, Alessandro Rambaldi, Tiziano Barbui, Catherine J Rea, John Camoriano, Amy Gentry, Jean-Jacques Kiladjian, Casey O'Connell, Ruben Mesa. Experience with pegylated interferon α -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. <i>Haematologica</i> . 2012 Oct; 97(10): 1570–1573. https://doi.org/10.3324/haematol.2011.061390
Lipton 2007	Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, Abdulkadyrov K, Nair K, Raghunadharao D, Brummendorf T, Yoo K, Bergstrom B, Pegasys CML Study Group. Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon-alpha-2a (40 kD) (Pegasys) versus interferon alpha-2a (Roferon-A) in patients with treatment-naïve, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. <i>Leukemia & lymphoma</i> , 2007, 48(3), 497-505 added to CENTRAL: 31 October 2007 2007 Issue 4 https://doi.org/10.1080/10428190601175393
Nicolini 2017	Nicolini FE, Etienne G, Huguet F, Guerci-Bresler A, Charbonnier A, Escoffre-Barbe M, Dubruille V, Johnson-Ansah H, Legros L, Coiteux V, Cony-Makhoul P, Lenain P, Roy L, Rousselot P, Guyotat D, Ianotto J-C, Gardembas M, Larosa F, Caillot D, Turlure P, Courby S, Quittet P, Hermet E, Ame S, Lapusan S, Schwiertz V, Morisset S, Etienne M, Rea D, Dulucq S, Mahon F-X. Nilotinib versus nilotinib combined to pegylated-interferon alfa 2a in first-line chronic phase chronic myelogenous leukemia patients. Interim analysis of a phase III Trial. <i>Blood</i> , 2017, 130 added to CENTRAL: 31 March 2018 2018 Issue 3; 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. Atlanta, GA. United States. 2017-12-09 to 2017-12-12.

Yacoub 2019	Yacoub A, Mascarenhas J, Mesa RA, Kosiorek HE, Rampal RK, Silver RT, Salama ME, Siwoski O, Dueck AC, Sandy L, McMullin MF, Ewing J, O'Connell CL, Mead AJ, De Stefano V, Weinberg RS, Baer MR, Kessler CM, Winton EF, Vannucchi AM, Kremyanskaya M, Vadakara J, Rosti V, Hexner EO, Rondelli D, Arcasoy MO, Rambaldi A, Ritchie EK, Barbui T, Kiladjian J-J, Harrison CN, Prchal JT, Hoffman R. Final results of prospective treatment with pegylated interferon Alfa-2a for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia in first and second-line settings. Blood, 2019, 134 added to CENTRAL: 31 January 2020 2020 Issue 01 https://doi.org/10.1182/blood-2019-124865
Mazza 2022	Gina L Mazza , Carolyn Mead-Harvey, John Mascarenhas, Abdullaheem Yacoub, Heidi E Kosiorek, Ronald Hoffman, Amylou C Dueck, Ruben A Mesa, Myeloproliferative Neoplasms Research Consortium (MPN-RC) 111 and 112 trial teams; Symptom burden and quality of life in patients with high-risk essential thrombocythaemia and polycythaemia vera receiving hydroxyurea or pegylated interferon alfa-2a: a post-hoc analysis of the MPN-RC 111 and 112 trials. The Lancet Haematology, Volume 9, Issue 1, 2022, Pages e38-e48, ISSN 2352-3026. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00343-4
Rekomendacje kliniczne	
C84.0, C84.1	
PTOK 2020	2.15. Pierwotne chłoniaki skóry, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2.15.%20Pierwotne_chloniaki_skory_200520.pdf
ESMO 2018	Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv30-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdy133. PMID: 29878045. https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)31693-X/pdf
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Primary Cutaneous Lymphoma Version 1.2022- January 26, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf
C92.1	
PTOK 2020	1.3. Przewlekła białaczka szpikowa, Tomasz Sacha, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_1.3.Przewlekla_bialaczka_szpikowa_200520.pdf
ESMO 2018	Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, Richter J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv261. doi: 10.1093/annonc/mdy159. Erratum for: Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv41-iv51. PMID: 30285223. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S115266
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Chronic Myeloid Leukemia Version 3.2022- January 27, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
D45	
PTOK 2020	1.4. Czerwieńca prawdziwa, Joanna Góra-Tybor, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_1.4.Czerwienica_prawdziwa_200520.pdf
ESMO 2018	Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26242182. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(19)47174-3
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2022- April 13, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf

D47.1	
PTOK 2020	1.5. Pierwotna mielofibroza, Joanna Góra-Tybor, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_1.5.Pierwotna_mielofibroza_200520.pdf
ESMO 2018	Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26242182. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(19)47174-3
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2022- April 13, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf
D75.2	
PTOK 2020	1.6. Nadpłytkowość samoistna, Joanna Góra-Tybor, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zaleceniaPTOK1.6.Nadplytkowosc_samoistna_200520.pdf
ESMO 2018	Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26242182. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(19)47174-3
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2022- April 13, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf

5. Załączniki

5.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]	4104
2	PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract]	246
3	polyethylene glycol-interferon alfa-2A[Title/Abstract]	0
4	pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract]	246
5	PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract]	102
6	PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract]	28
7	Pegasys[Title/Abstract]	141
8	((((("peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]) OR (PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract])) OR (pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract])) OR (PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract])) OR (PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract])) OR (Pegasys[Title/Abstract])	4299
9	"Polycythemia Vera"[Mesh]	6388
10	Polycythemia[Title/Abstract]	9747
11	Osler-Vaquez Disease[Title/Abstract]	2
12	Osler Vaquez Disease[Title/Abstract]	2
13	Erythremia*[Title/Abstract]	269
14	(((("Polycythemia Vera"[Mesh]) OR (Polycythemia[Title/Abstract])) OR (Osler-Vaquez Disease[Title/Abstract])) OR (Osler Vaquez Disease[Title/Abstract])) OR (Erythremia*[Title/Abstract])	11923
15	myeloproliferative[Title/Abstract]	12833
16	"Thrombocythemia, Essential"[Mesh]	3298
17	Thrombocythemia*[Title/Abstract]	4276
18	("Thrombocythemia, Essential"[Mesh]) OR (Thrombocythemia*[Title/Abstract])	5401
19	"Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] Sort by: Most Recent	21143
20	Chronic[Title/Abstract]	1305637
21	myeloid[Title/Abstract]	112019
22	leukaemia[Title/Abstract]	37407
23	((Chronic[Title/Abstract]) AND (myeloid[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract])	3569
24	("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh]) OR (((Chronic[Title/Abstract]) AND (myeloid[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract]))	22838
25	"Mycosis Fungoides"[Mesh]	5913
26	Mycosis[Title/Abstract]	12122
27	Fungoides[Title/Abstract]	6891
28	(Mycosis[Title/Abstract]) AND (Fungoides[Title/Abstract])	6858
29	("Mycosis Fungoides"[Mesh]) OR ((Mycosis[Title/Abstract]) AND (Fungoides[Title/Abstract]))	7923
30	"Sezary Syndrome"[Mesh]	1907
31	Sezary[Title/Abstract]	2658
32	("Sezary Syndrome"[Mesh]) OR (Sezary[Title/Abstract])	3035
33	((((((((("Polycythemia Vera"[Mesh]) OR (Polycythemia[Title/Abstract])) OR (Osler-Vaquez Disease[Title/Abstract])) OR (Osler Vaquez Disease[Title/Abstract])) OR (Erythremia*[Title/Abstract])) OR (myeloproliferative[Title/Abstract]) OR ((("Thrombocythemia, Essential"[Mesh]) OR (Thrombocythemia*[Title/Abstract])) OR ((("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh]) OR ((Chronic[Title/Abstract]) AND (myeloid[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract])))) OR ((Mycosis[Title/Abstract]) AND (Fungoides[Title/Abstract])) OR ((("Sezary Syndrome"[Mesh]) OR (Sezary[Title/Abstract]))	53937
34	((((("peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]) OR (PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract])) OR (pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract])) OR (PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract])) OR (PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract])) OR (Pegasys[Title/Abstract])) AND (((((((("Polycythemia Vera"[Mesh]) OR (Polycythemia[Title/Abstract])) OR (Osler-Vaquez Disease[Title/Abstract])) OR (Osler Vaquez Disease[Title/Abstract])) OR (Erythremia*[Title/Abstract])) OR (myeloproliferative[Title/Abstract]) OR ((("Thrombocythemia, Essential"[Mesh]) OR (Thrombocythemia*[Title/Abstract])) OR ((("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh]) OR ((Chronic[Title/Abstract]) AND (myeloid[Title/Abstract])) AND (leukaemia[Title/Abstract])))) OR ((Mycosis[Title/Abstract]) AND (Fungoides[Title/Abstract])) OR ((("Sezary Syndrome"[Mesh]) OR (Sezary[Title/Abstract]))	81

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp peginterferon alpha2a/	8444
2	peginterferon alfa-2a.ab,kw,ti.	1321
3	PEG-IFN alpha-2A.ab,kw,ti.	417
4	polyethylene glycol-interferon alfa-2A.ab,kw,ti.	0
5	pegylated interferon alfa-2a.ab,kw,ti.	523
6	PEG-IFN alfa-2A.ab,kw,ti.	204
7	PEG-interferon alfa-2A.ab,kw,ti.	101
8	Pegasys.ab,kw,ti.	362
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	9210
10	exp polycythemia vera/	9780
11	Polycythemia.ab,kw,ti.	10602
12	Osler-Vaquez Disease.ab,kw,ti.	2
13	Osler Vaquez Disease.ab,kw,ti.	2
14	"Erythremia*".ab,kw,ti.	49
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	13759
16	exp thrombocythemia/ or exp myeloproliferative disorder/	406855
17	"Thrombocythemia*".ab,kw,ti.	6612
18	myeloproliferative.ab,kw,ti.	20417
19	disease.ab,kw,ti.	4653329
20	disorder.ab,kw,ti.	802639
21	19 or 20	5239148
22	18 and 21	11111
23	16 or 17 or 22	408131
24	exp chronic myeloid leukemia/	45465
25	Chronic.ab,kw,ti.	1670284
26	myeloid.ab,kw,ti.	169114
27	"leukaemi*".ab,kw,ti.	43887
28	25 and 26 and 27	4554
29	24 or 28	46760
30	exp mycosis fungoides/	8331
31	"mycosi*".ab,kw,ti.	13305
32	"fungoide*".ab,kw,ti.	7218
33	31 and 32	7168
34	30 or 33	9166
35	exp Sezary syndrome/	2875
36	Sezary.ab,kw,ti.	3037
37	35 or 36	3961
38	15 or 23 or 29 or 34 or 37	418972
39	9 and 38	485

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	peginterferon alfa-2a	1078
2	PEG-IFN alpha-2A	167
3	polyethylene glycol-interferon alfa-2A	0
4	pegylated interferon alfa-2a	436
5	PEG-IFN alfa-2A	359
6	PEG-interferon alfa-2A	95
7	Pegasys	509
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1478
9	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees	112
10	Polycythemia	775
11	Osler-Vaquez Disease	2
12	Osler Vaquez Disease	3
13	Erythremia*	0
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	775
15	Chronic myeloproliferative disease	148
16	Chronic myeloproliferative disorder	43
17	#15 OR #16	159
18	MeSH descriptor: [Thrombocythemia, Essential] explode all trees	85
19	Thrombocythemia	320
20	Thrombocythemias	9
21	Thrombocytosis	325
22	Thrombocytoses	0
23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	574
24	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees	515
25	Chronic myeloid leukaemia	1973
26	#24 OR #25	2072
27	MeSH descriptor: [Mycosis Fungoides] explode all trees	68
28	Mycosis Fungoides	249
29	#27 OR #28	249
30	MeSH descriptor: [Sezary Syndrome] explode all trees	22
31	Sezary	120
32	#30 OR #31	120
33	#14 OR #17 OR #23 OR #26 OR #29 OR #32	3386
34	#8 AND #33	31