

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2015

Autorzy raportu:

[REDAKTED]
[REDAKTED] - HealthQuest Sp. z o.o. sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDAKTED]
[REDAKTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, Megadex
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 35, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
tel. 22 375 4 888
fax 22 375 4 700

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTED]
[REDAKTED]

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

[REDAKTED]
[REDAKTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
WYKAZ SKRÓTÓW	7
1 Cel analizy	9
2 Populacja	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Epidemiologia.....	10
2.3 Etiologia i patogenezą	12
2.4 Obraz kliniczny	12
2.5 Diagnostyka.....	15
2.6 Leczenie.....	18
2.6.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu... 19	
2.7 Rokowanie.....	24
3 Interwencja – ruksolitynib (Jakavi®)	27
3.1 Status leku sierocego.....	27
3.2 Mechanizm działania.....	28
3.3 Wskazania.....	28
3.4 Dawkowanie	29
3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	30
3.6 Przeciwwskazania	31
3.7 Działania niepożądane.....	31
3.8 Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne	34
4 Komparatory	40
4.1 Hydroksymocznik.....	46
4.1.1 Wskazania.....	46
4.1.2 Dawkowanie	46
4.1.3 Przeciwwskazania	47
4.1.4 Działania niepożądane.....	47
4.1.5 Wstępnie zidentyfikowane badania pierwotne	48

4.2	Pozostałe leki stosowane w leczeniu mielofibrozy	50
5	Efekty zdrowotne	57
6	Rekomendacje	58
7	Dotychczasowe finansowanie	68
8	Problem decyzyjny wg PICO	82
9	ANEKS	84
9.1	Opis programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”	84
9.2	System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg ESMO ⁴⁰ i BCSH ^{42,43}	86
9.3	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	87
SPIS TABEL.....		89
SPIS RYCIN		91
PIŚMIENNICTWO.....		92

WYKAZ SKRÓTÓW

AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>)
CI	poprawa kliniczna (ang. <i>clinical improvement</i>)
COMFORT-I	akronim badania klinicznego ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment I</i>
COMFORT-II	akronim badania klinicznego ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II</i>
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
DIPSS	Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>)
DIPSS-Plus	Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny - Plus (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System - Plus</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ET	nadpłytkowość samoistna (ang. <i>essential thrombocythemia</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Hb	hemoglobina
IPSS	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
IWG-MRT	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (ang. <i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>)
JAK2	kinaza Janusowa 2 (ang. <i>Janus kinase 2</i>)
MF	wtórknienie szpiku, mielofibroza (ang. <i>myelofibrosis</i>)

MF-SAF	kwestionariusz oceny zmiany objawów w mielofibrozy (ang. <i>Modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>)
MPL	gen receptora dla trombopoetyny (ang. <i>myeloproliferative leukemia virus oncogene</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	postępująca choroba (ang. <i>progressive disease</i>)
PET-MF	wtórne wtóknienie szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ang. <i>post essential thrombocythemia myelofibrosis</i>)
PGIC	skala oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (ang. <i>Patient's Global Impression of Change</i>)
PMF	pierwotne wtóknienie szpiku, pierwotna mielofibroza (ang. <i>primary myelofibrosis</i>)
PPV-MF	wtórne wtóknienie szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej (ang. <i>post polycythemia vera myelofibrosis</i>)
PR	częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>)
PV	czerwienica prawdziwa (ang. <i>polycythemia vera</i>)
R	nawrót choroby (ang. <i>relapse</i>)
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania ruksolitynibu (Jakavi®) w pierwotnym wtórnieniu szpiku oraz wtórnym wtórnieniu szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Mielofibroza (zwłóknienie szpiku, MF - ang. *myelofibrosis*) należy do grupy chorób mieloproliferacyjnych, w których nadmiernemu rozrostowi ulega jedna lub więcej linii komórkowych szpiku. W przebiegu mielofibrozy dochodzi do pobudzenia fibroblastów szpiku skutkującego jego zwłóknieniem.¹ Mielofibroza może mieć postać pierwotną (PMF - ang. *primary myelofibrosis*) lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PPV-MF - ang. *post polycythemia vera myelofibrosis*) lub nadpłytkowości samoistnej (PET-MF - ang. *post essential thrombocythemia myelofibrosis*).

Kod ICD-10 (zgodnie z najnowszą nomenklaturą): D47.1 „przewlekłe choroby mieloproliferacyjne” (stosuje się m.in. do pierwotnej mielofibrozy ang. *primary myelofibrosis*), D47.4 „osteomielofibroza” (stosuje się m.in. do: przewlekłego samoistnego zwłóknienia szpiku, zwłóknienia szpiku (idiopatycznego) [z metaplazją], mielosklerozy (megakaryocytowej] z metaplazją szpikową, wtórnego zwłóknienia szpiku w chorobach mieloproliferacyjnych).²

2.2 Epidemiologia

Mielofibroza zaliczana jest do chorób rzadkich, dotyczących głównie osoby po 60 roku życia. Występowanie bezobjawowej fazy choroby sugeruje, że początek choroby następuje we wcześniejszym okresie życia. Większość przypadków diagnozowana jest jednak w pełnoobjawowym etapie choroby - średnio w wieku 65 lat.^{1,6,17}

Zgodnie z polskimi zaleceniami diagnostyczno-terapeutycznymi w pierwotnej mielofibrozie z 2013 r. zachorowalność na tę chorobę wynosi 0,5-1/100 000/rok.³⁹ Zapadalność na czerwienicę prawdziwą (PV) i nadpłytkowość samoistną (ET) jest większa i wynosi odpowiednio ok. 2,5/100 000 i ok. 1,5/100 000. U części chorych na PV i ET ma miejsce transformacja do mielofibrozy.³ Ryzyko transformacji we wtórną mielofibrozę w przeciągu 15 lat od diagnozy czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej oceniane jest na około 6% w przypadku PV i 4-9% dla ET.^{4,5}

W latach 1994-1998 przeprowadzono na terenie byłego województwa śląskiego, badanie epidemiologiczne dotyczące przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych (Homenda 2003⁶). W 5-letnim okresie obserwacji zapadalność na mielofibrozę wyniosła 0,6 na 100 000/rok, co odpowiadałoby 231 nowym zachorowaniom w Polsce rocznie. Oszacowane współczynniki standardowe zapadalności na mielofibrozę z podziałem na płeć i grupy wieku przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Standardowe współczynniki zachorowalności na mielofibrozę według płci i 10-letnich grup wiekowych na terenie byłego województwa śląskiego w latach 1994-1998 (Homenda 2003⁶).

Standaryzowany współczynnik zapadalności na 100 tys./rok										
Wiek Płeć	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Ogółem
Mężczyźni	0	0	0	0	0	1,3	4,9	7,0	0	0,6
Kobiety	0	0	0	0	0	2,4	1,0	6,2	0	0,6

Na terenie Europy roczna zapadalność na pierwotną mielofibrozę wynosi od 0,1 do 1 na 100 tys. mieszkańców.⁷ Dane z amerykańskich baz danych z okresu 2008-2010 wskazują na zapadalność na pierwotną mielofibrozę wynoszącą 0,8-1,3/100 000/rok. W tym samym okresie zapadalność na mielofibrozę wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej w USA oszacowano na 0,1-0,4/100 000/rok, a na mielofibrozę wtórną w przebiegu nadpłytkowości samoistnej oszacowano na 0,2-0,4/100 000/rok. Łączna roczna zachorowalność na mielofibrozę pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej wyniosła w USA 1,2-2/100 tys. osób.⁸

Według danych z Orphanet chorobowość mielofibrozy z metaplastją mieloidalną wynosi 1-3 na 100 000 osób.⁹ Dostępne dane dla Europy wskazują na chorobowość mielofibrozy dowolnego typu wynoszącą 0,51-2,7/100 tys. osób⁷, natomiast chorobowość mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej wynoszącą 0,01 na 10 000 osób. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładu.** Natomiast w USA w latach 2008-2010 łączną chorobowość mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej oszacowano na 2,1-3,8/100 tys. mieszkańców (Tab. 2).⁸

Tab. 2. Współczynniki chorobowości wybranych nowotworów mieloproliferacyjnych skorygowane o wiek (na 100 tys. osób) w latach 2008-2010, na podstawie danych z USA.⁸

Chorobowość	Ingenix Impact National Managed Care Integrated Health Care Information Solutions (IHCIIS)			MarketScan		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010
PMF	1,7	2,0	2,3	1,4	1,3	1,7
PV	56,5	56,3	57,2	45,0	46,7	48,2
ET	54,1	56,3	57,0	38,7	43,0	43,7
PPV-MF	0,5	0,7	0,6	0,3	0,3	0,3
PET-MF	0,7	0,9	1,1	0,5	0,6	0,6
PME, PPV-MF, PET-MF	2,8	3,4	3,8	2,1	2,2	2,5

2.3 Etiologia i patogeneza

Pierwotna mielofibroza należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, w których nie stwierdza się obecności chromosomu Philadelphia, a tym samym genu fuzyjnego BCR/ABL.⁹⁹

Kluczowym w patogenezie mielofibrozy jest rozregulowanie sygnałowego szlaku komórkowego JAK/STAT, odpowiedzialnego za normalną hematopoezę, odpowiedź na czynniki prozapalne oraz funkcje układu immunologicznego.¹⁰ Każda z kinaz tyrozynowych JAK (ang. *Janus kinase*) odgrywa szczególną rolę w przekazywaniu sygnałów inicjowanych przez cytokiny - kinaza JAK1 odgrywa rolę w wytwarzaniu limfocytów i bierze udział w odpowiedzi na cytokiny zapalne takie jak interleukina-6, czynnik wzrostu nowotworów alfa; kinaza JAK2 uczestniczy w szlakach komórkowych odpowiedzialnych za wzrost i różnicowanie komórek hemopoetycznych i progenitorowych; kinaza JAK3 uczestniczy w szlakach sygnałowych związanych z odpornością.^{10,11,12}

Istotną zmianą klonalną w patogenezie mielofibrozy jest mutacja punktowa V617F w genie kinazy JAK2, skutkująca jej konstytutywną aktywacją.⁹⁹ Mutację w genie kinazy JAK2 stwierdza się w około 50% przypadków chorych na pierwotną mielofibrozę.¹³ Częstość tej mutacji u chorych na PV i ET wynosi około 60%.¹⁴ Inne mutacje odgrywające rolę w patogenezie mielofibrozy dotyczą genu receptora dla trombopoetyny (MPL - ang. *myeloproliferative leukemia virus oncogene*).¹⁵

Samoistne wtórknienie szpiku jest wynikiem klonalnej proliferacji macierzystych komórek hemopoetycznych. Zmiany o charakterze zwłóknienia, osteosklerozy oraz angiogenezy mają charakter wtórny i są wynikiem uwolnienia cytokin z dysplastycznych megakariocytów i monocytów, stanowiących część klonu nowotworowego. Odkładanie kolagenu w szpiku powoduje powstawanie wtórknień tkanki łącznej.¹⁶ Proces wtórknienia szpiku kostnego stopniowo uzyskuje przewagę nad proliferacją i hematopoezą co w późniejszych stadiach choroby prowadzi do niedoborów składowych krwi.¹⁹

2.4 Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny mielofibrozy u każdego pacjenta jest unikatowy i może różnić się pod względem momentu wystąpienia pierwszych objawów, ich nasilenia i dynamiki progresji choroby. Choć u większości pacjentów w momencie diagnozy stwierdzane są objawy choroby, to u 30% chorych objawy te nie występują, a choroba diagnozowana jest na podstawie rutynowych badań morfologii krwi.¹⁶

Pierwotne wtórknienie szpiku charakteryzuje powolna progresja objawów choroby. W jej przebiegu wyróżnia się dwie histologiczne fazy: przedwtórknieniową i zwłóknieniową (Tab. 3).¹⁷

W fazie przedwłóknieniowej występują zwłaszcza nieprawidłowości w morfologii krwi i szpiku kostnym.

Konstitutywna aktywacja szlaku sygnałowego JAK/STAT zarówno w postaci pierwotnej jak i wtórnej mielofibrozy skutkuje nadprodukcją cytokin i powstaniem nieprawidłowych klonów komórek hemopoetycznych. Uwalniane cytokiny (płytkowy czynnik wzrostu, czynnik wzrostu fibroblastów, transformujący czynnik wzrostu β) stymulują fibroblasty szpiku kostnego do wytwarzania pozakomórkowego kolagenu typu 3 (retykuliny) i kolagenu typu 1.^{18,19} W badaniu histologicznym szpiku we wczesnych etapach choroby stwierdza się niewielkie lub brak włóknienia szpiku kostnego, natomiast obserwowana jest nieprawidłowa morfologia megakariocytów.^{17,19} Najczęściej na tym etapie dochodzi do ekspansji układu płytkotwórczego i granulopoetycznego, ze zmniejszeniem odsetka komórek układu erytropoetycznego. Niedokrwistość jest najczęstszą cytopenią, występującą u około 50% chorych w momencie rozpoznania pierwotnej mielofibrozy.²² Ponadto w rozmazie krwi obecne są dakrocyty (krwinki czerwone w kształcie kropli tły), formy jądrzaste krwinek czerwonych oraz duże atypowe płytki krwi.¹⁷ Początkowe fazy czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przebiegają nieco odmiennie, a ich najważniejszym objawem jest odpowiednio - podwyższona liczba czerwonych krwinek i płytek krwi.³⁵ W miarę postępu choroby, objawy i powikłania wynikające z postępującego włóknienia szpiku są podobne, bez względu na postać choroby tj. mielofibrozę pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

W fazie objawowej mielofibrozy dochodzi do nasilenia włóknienia szpiku kostnego i zmniejszenia komórkowości szpiku oraz wytwarzania komórek krwi. Upośledzenie funkcji szpiku kostnego powoduje niedobory dojrzałych czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi.^{20,22} Następuje pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie i wątrobie, jako mechanizm kompensacyjny niewydolności szpiku kostnego, co prowadzi do powiększenia obu narządów. U chorych obserwowane jest przede wszystkim powiększenie śledziony, które w przebiegu mielofibrozy może być masywne (powyżej 1 kg, Ryc. 1).^{16,21} Powiększenie śledziony wynika nie tylko z hematopoezy pozaszpikowej, ale również z zatrzymywania w śledzionie niedojrzałych czerwonych krwinek i podwyższonego stężenia cytokin zapalnych.^{22,23} W wyniku nacisku wywieranego przez powiększony organ na inne narządy w jamie brzusznej może dochodzić do wodobrzusza, utrudnienia pasażu jelitowego, niedrożności moczowodów, ucisku na rdzeń kręgowy oraz nadciśnienia płucnego. Powiększenie śledziony wiąże się z nadciśnieniem wrotnym i towarzyszącym mu wytworzeniem się krążenia obocznego oraz większym ryzykiem zawału śledziony.²⁴ Do hematologicznych objawów, towarzyszących splenomegalii, należy hipersplenizm (tzw. zespół dużej śledziony). W zespole tym, poza powiększoną śledzioną, występuje przynajmniej jeden z objawów: niedokrwistość, leukopenia lub trombocytopenia.²⁵ U chorych na mielofibrozę najczęściej występuje postępująca anemia i wiążąca się z nią konieczność przetoczeń krwi.²⁴ Masywne powiększenie śledziony powoduje uczucie dyskomfortu i bólu w jamie brzusznej, wczesne uczucie sytości, które razem z

innymi wyniszczającymi objawami znacznie wpływają na pogorszenie jakości życia chorego.^{26,27}

Podwyższone stężenie cytokin prozapalnych odpowiada za występowanie objawów w systemowych i kacheksji (wyniszczenia). Charakterystycznym w fazie objawowej mielofibrozy jest występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych związanych z nasilonym hipermetabolizmem: zmęczenia, utraty masy ciała, gorączki lub potów nocnych.²² Zmęczenie jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów, występującym u 84% chorych, które jest wynikiem kilku czynników takich jak anemia, wyniszczenie i podwyższone stężenie cytokin prozapalnych.²⁸ Ponadto u około połowy pacjentów występuje świąd skóry, którego przyczyną jest prawdopodobnie konstytutywna aktywacja szlaku JAK/STAT.^{28,29} Wraz z postępem choroby dochodzi do nasilenia objawów, takich jak: ból kości i mięśni, duszność, powikłania krwotoczne i zakrzepowe.³⁰ Objawy te występują u ponad 80% chorych a stopień ich nasilenia jest podobny jak u osób z ostrą białaczką szpikową lub zaawansowanym nowotworem.³¹

Wraz z postępem choroby wzrasta ryzyko rozwoju blastycznej postaci choroby, który charakteryzuje się wysokim odsetkiem (>20%) niedojrzałych krwinek we krwi i szpiku kostnym. Blastyczna postać choroby może poprzedzać transformację wtórną do ostrej białaczki szpikowej (AML - ang. *acute myeloid leukaemia*)³² Progresji do AML towarzyszy znaczna niedokrwistość i małopłytkowość wraz z nagłym zaostrzeniem objawów ogólnych (tj. gorączki, potów nocnych, utraty masy ciała) i innych symptomów chorobowych jak ból kości i organomegalia.³³

Tab. 3. Histologiczne fazy mielofibrozy.¹⁷

Faza choroby	Objawy histologiczne
przedwłóknieniowa (faza komórkowa)	<ul style="list-style-type: none"> ekspansja układu płytkotwórczego i granulopoetycznego, ze zmniejszeniem odsetka komórek układu erytropoetycznego, niedokrwistość przy zwiększonej liczbie płytek, obecność krwinek czerwonych w kształcie łez, nieprawidłowa morfologia megakariocytów w badaniu histologicznym szpiku.
zwłóknieniowa, pełnoobjawowa (fibroosteosklerotyczna)	<ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość, leukoerythroblastoza, szpik kostny ubogokomórkowy, w trepanobiopsji obserwowana jest zmniejszona komórkowość, poszerzenie zatok i zwiększenie megakariocytów z atypią, włóknienie retikulino- i kolagenowe oraz osteosklerozę, nasilenie objawów krwiotworzenia pozaszpikowego (m etaplastji) wraz z postępującym włóknieniem w obrębie jam szpikowych, znaczne powiększenie śledziony o wzmożonej konsystencji.

Ryc. 1. Masywne powiększenie objętości śledziony u pacjenta z mielofibrozą (źródło: NI-CE³⁴).



2.5 Diagnostyka

Pierwotną mielofibrozę, jak również czerwienicę prawdziwą i nadpłytkowość samoistną, rozpoznaje się na podstawie kryteriów obejmujących obraz kliniczny, badania laboratoryjne, cechy morfologiczne i histopatologiczne (morfologia i topografia megakaryocytów, zmiany w podścielisku i identyfikacja linii komórkowych ulegających proliferacji). Mutacje genu JAK2 V617F lub rzadziej podobne nieprawidłowości genetyczne, takie jak mutacja JAK2 w eksonie 12, mutacje MPL W515L/K, potwierdzają nowotworowy charakter proliferacji i w około 50% PMF znacznie ułatwiają diagnostykę.³⁹

Algorytmy diagnostyczne dotyczące diagnostyki mielofibrozy pierwotnej ustanowione zostały w 2008 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO - ang. *World Health Organization*).³⁵ W tym samym roku międzynarodowa grupa robocza ds. badań i leczenia mielofibrozy (IWG-MRT - ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) ustanowiła kryteria umożliwiające diagnozę wtórnej mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.³⁶ Kryteria te dotyczą kluczowych klinicznych, laboratoryjnych i histologicznych cech, które umożliwiają diagnostykę i różnicowanie mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

Rozpoznanie pierwotnej mielofibrozy wg kryteriów WHO wymaga spełnienia wszystkich trzech kryteriów dużych oraz co najmniej dwóch spośród czterech kryteriów małych, które wymieniono w Tab. 4.³⁵ Duże kryteria diagnostyczne dotyczą obecności cech proliferacji oraz atypii w obrębie linii megakariocytarnej z jednoczesnym występowaniem włóknienia szpiku, a w przypadku braku włóknienia, określonych zmian w linii megakariocytarnej; obecności mutacji genu *JAK2* lub innych markerów wzrostu klonalnego; wykluczenia przewlekłej białaczki szpikowej na podstawie obecności chromosomu Philadelphia. Dodatkowe, małe kryteria diagnostyczne, dotyczą występowania leukoerytroblastozy, wzrostu aktywności dehydrogenazy mleczanowej, niedokrwistości i splenomegalii w badaniu przedmiotowym.³⁵

Kryteria diagnostyczne dotyczące mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej (MF-PPV) lub nadpłytkowości samoistnej (MF-PET), ustanowione przez IWG-MRT, przedstawiono w Tab. 5.³⁶ Do rozpoznania wtórnej mielofibrozy konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów wymaganych i przynajmniej dwóch z kryteriów dodatkowych.³⁶ Według IWG-MRT wymagane kryteria diagnostyczne są takie same zarówno w przypadku mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej oraz nadpłytkowości samoistnej które stanowią: wcześniejsza diagnoza chorób oraz występowanie cech włóknienia szpiku kostnego. Dodatkowe kryteria diagnostyczne dotyczą występowania niedokrwistości, leukoerytroblastozy, powiększenia śledziony i występowania najważniejszych objawów ogólnych. W przypadku PET-MF dodatkowe kryteria diagnostyczne uwzględniają również podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej.³⁶

Tab. 4. Kryteria diagnostyczne rozpoznania pierwotnej mielofibrozy wg WHO.³⁵

Kryteria	Cechy
Większe	<ol style="list-style-type: none"> Cechy proliferacji oraz atypii w obrębie linii megakariocytarnej z jednoczesnym występowaniem włóknienia retikulinoowego i/lub kolagenowego albo, w przypadku braku włóknienia retikulinoowego, zmiany w linii megakariocytarnej muszą być powiązane ze zwiększoną komórkowością szpiku, cechami proliferacji w linii granulocytarnej, często z supresją erytropoezy (np. w przedwłóknieniowej fazie PMF). Brak odpowiadających kryteriom WHO objawów rozpoznania CML, PV, MDS lub innych nowotworów mieloproliferacyjnych. Wykazanie obecności mutacji V617F genu <i>JAK2</i> lub innego markera wzrostu klonalnego lub brak objawów reaktywnego włóknienia w szpiku.
Mniejsze	<ol style="list-style-type: none"> Leukoerytroblastoza. Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej. Niedokrwistość. Splenomegalia w badaniu przedmiotowym.
CML – przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i>) MDS – zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)	

Tab. 5. Kryteria diagnostyczne rozpoznania mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PPV·MF) i nadpłytkowości samostnej (PET·MF) wg Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG·MRT).²⁶

Kryteria	PPV·MF	PET·MF
Wymagane	<ol style="list-style-type: none"> 1. Udokumentowana wcześniejsza diagnoza PV lub ET wg kryteriów WHO 2008, 2. Zwiększenie szpiku kostnego stopnia 2-3 wg skali 3-stopniowej* lub stopnia 3-4 wg skali 4-stopniowej.** 	
Dodatkowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niedokrwistość lub brak wymogu upuszczania krwi albo leczenia cytoredukcyjnego, 2. Leukoerythroblastoza, 3. Zwiększenie śledziony o ≥ 5 cm lub nowo wyczuwalne powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, 4. Występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> • utrata masy ciała $>10\%$, • poty nocne, • gorączka o nieznanym przyczynie. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niedokrwistość oraz spadek stężenia hemoglobiny ≥ 2 mg/ml względem stężenia wyjściowego, 2. Leukoerythroblastoza, 3. Zwiększenie rozmiaru śledziony o ≥ 5 cm lub nowo wyczuwalne powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, 4. Podwyższenie aktywności LDH powyżej poziomu referencyjnego, 5. Występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> • utrata masy ciała $>1\%$ w ciągu 6 miesięcy, • poty nocne, • gorączka o nieznanym przyczynie.
<p>* Kryteria europejskie Thiele 2005²⁷</p> <p>** Kryteria standardowe Manoharan 1979²⁸</p>		

2.6 Leczenie

Strategię leczenia pacjentów z pierwotną mielofibrozą oraz mielofibrozą powstałą w wyniku transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej opisano zgodnie z polskimi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z 2013 roku³⁹.

Chorzy z grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka według DIPSS (opis systemu prognostycznego DIPSS w rozdziale 2.7), jeżeli nie mają objawów choroby, nie mają wskazań do leczenia. U osób z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru jest hydroksymocznik, można również stosować kladrybinę i talidomid. Leki te przynoszą poprawę u 20-30% chorych, trwającą zwykle do roku. U osób z niedokrwistością stosuje się danazol, steroidy oraz talidomid, uzyskując poprawę trwającą od kilku do kilkunastu miesięcy u 15-20% chorych. Stosowanie erytropoetyny jest nieskuteczne u chorych zależnych od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (kkcz), ponadto stymulując pozaszpikową hematopoezę, może powodować powiększenie śledziony.

Chorych z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego według DIPSS, ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia, należy kwalifikować do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury. Przewidywany odsetek 3-letniego czasu przeżycia chorych poddanych allo-HSCT wynosi 30-40%. U chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT stosuje się leczenie objawowe według wcześniej opisanych zasad.

Lekiem zarejestrowanym do leczenia pierwotnej mielofibrozy w grupie ryzyka pośredniego 2 i wysokiego oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, jest ruksolitynib. Lek ten istotnie redukuje rozmiar śledziony i znosi objawy ogólne u około 40% chorych. Wykazano również przedłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub najlepszą dostępną terapię.

Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia kkcz, objawowym nadciśnieniem wrotnym. Zabieg splenektomii jest obciążony 5-10-procentowym ryzykiem zgonu. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziony. U części z nich po radioterapii może wystąpić przedłużająca się pancytopenia.

W celu oceny skuteczności leczenia u chorych na mielofibrozę stosuje się kryteria zaproponowane przez IWG-MRT (ang. *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*). Według powyższych kryteriów całkowitą odpowiedź na leczenie definiuje się jako całkowite ustąpienie objawów choroby, w tym hepa-

tosplenomegalii, normalizację parametrów i obrazu krwi obwodowej oraz remisję histologiczną w szpiku kostnym.

2.6.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu określenia aktualnie obowiązujących w Polsce i na świecie zasad postępowania klinicznego w leczeniu pierwotnego wtórnienia szpiku oraz wtórnego wtórnienia szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Odnalezione wyniki wyszukiwania przedstawiono w Tab. 6. Polskie zalecenia kliniczne w mielofibrozie pierwotnej i wtórnej opisano szczegółowo w rozdziale 2.6.

Ruksolitynib jest rekomendowaną w Polsce opcją terapeutyczną w leczeniu pierwotnej mielofibrozy w grupie ryzyka pośredniego 2 i wysokiego oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Wytyczne *National Cancer Institute* z 2015 r. zalecają ruksolitynib w leczeniu pacjentów z *JAK2*-pozytywną i *JAK2*-negatywną mielofibrozą pierwotną jak i wtórną w przebiegu PV i ET, ze względu na ograniczanie splenomegalii i objawów choroby takich jak utrata masy ciała, zmęczenie, poty nocne. Aktualne wytyczne ESMO rekomendują ruksolitynib u pacjentów z pierwotną i wtórną mielofibrozą o pośrednim 2 i wysokim ryzyku, niekwalifikujących się do allo-SCT, natomiast u pacjentów w grupie ryzyka niskiego i pośredniego 1 z objawami choroby zalecają ruksolitynib jeśli pozwala na to ulotka leku. Również wytyczne *British Committee for Standards in Haematology* z 2014 roku rekomendują ruksolitynib jako terapię I linii w przypadku objawowej splenomegalii i/lub podmiotowych objawów związanych z mielofibrozą niezależnie od statusu mutacji *JAK2 V617F*. Jedynie wytyczne *European LeukemiaNet* z 2011 roku nie wspominają o możliwości leczenia mielofibrozy ruksolitynibem, co zapewne wynika z przygotowania wytycznych przed rejestracją leku.

Tab. 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: mielofibroza pierwotna i mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
PTOK (Polska) 2013 ³⁹	<p>Chorzy z grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka według DIPSS, jeżeli nie mają objawów choroby, nie mają wskazań do leczenia.</p> <p>U osób z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru jest hydroksymocznik, można również stosować kładrybinę i talidomid. U osób z niedokrwistością stosuje się danazol, steroidy oraz talidomid. Stosowanie erytropoetyny jest nieskuteczne u chorych zależnych od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych, ponadto stymulując pozaszpikową hematopoezę, może powodować powiększenie śledziona.</p> <p>Chorych z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego według DIPSS, ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia, należy kwalifikować do allo-HSCT. U chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT stosuje się leczenie objawowe według wcześniej opisanych zasad.</p> <p>Lekiem zarejestrowanym do leczenia pierwotnej mielofibrozy w grupie ryzyka pośredniego 2 i wysokiego oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, jest ruxolitynib.</p> <p>Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia kkc, objawowym nadciśnieniem wrotnym. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziona.</p>
European Society for Medical Oncology (Europa) 2015 ⁴⁰	<p>Jedyną terapią, która może prowadzić do wyleczenia pierwotnej mielofibrozy oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej jest allo-SCT. Do allo-SCT należy kwalifikować pacjentów, dla których przewidywana mediana przeżycia wynosi <5 lat (pacjenci pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS). Terapia lekowa w mielofibrozie ukierunkowana jest na leczenie paliatywne i dobierana jest w zależności od występujących objawów, występowania niedokrwistości i powiększenia śledziona.</p> <p>Anemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki stymulujące erytropoezę, • androgeny: nandrolon, fluoksym esteron, metandrostenolon, oksymetolon, • danazol, • leki immunomodulujące: talidomid w niskich dawkach w skojarzeniu z prednizolem, lenalidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z niskimi dawkami prednizonu (lenalidomid jest terapią z wyboru u pacjentów z MF i delecją 5q), • splenektomia (do rozważenia u pacjentów z anemią zależną od transfuzji i oporną na terapię lekową), • kortykosteroidy (do rozważenia u pacjentów z anemią oporną na powyższe leki, niekwalifikujących się do allo-SCT i splenektomii);

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
	<p>Splenomegalia i hematopoeza pozaszpikowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory JAK (ruksolitynib), • hydroksymocznik (zalecany w przypadku objawowej splenomegalii, gdy stosowanie ruksolitynibu nie jest wskazane – pacjenci niższego ryzyka), • splenektomia (wskazana u pacjentów z dużą i bolesną splenomegalią, u których nie można zastosować inhibitorów JAK lub okazały się one nieskuteczne), • radioterapia śledziony (do rozważenia u pacjentów nietolerujących inhibitorów JAK oraz niekwalifikujących się do operacji), • radioterapia w niskich dawkach jest terapią z wyboru w objawowej pozaszpikowej hematopoezie w miejscach innych niż wątroba i śledziona; <p>Inhibitory JAK zalecane u pacjentów z objawową splenomegalią i/lub objawami ogólnymi; ruksolitynib jest pierwszym doustnym inhibitorem JAK1/JAK2 zarejestrowanym do stosowania w MF;</p>
National Cancer Institute (USA) 2015 ⁴¹	<p>Bezobjawowi pacjenci niskiego ryzyka powinni być poddani czujnej obserwacji. Głęboka niedokrwistość, która rozwija się w przebiegu PMF zwykle wymaga przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. W leczeniu anemii u pacjentów z mielofibrozą stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki stymulujące erytropoezę: erytropoetyna, darbepoetyna, • prednizon, • danazol, • talidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem, • lenalidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem, • pomalidomid. <p>Ruksolitynib ogranicza splenomegalię i wyeliminowuje objawy takie jak utrata masy ciała, zmęczenie, poty nocne u pacjentów z JAK2-pozytywną i JAK2-negatywną mielofibrozą pierwotną jak i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej jak i nadpłytkowości samostnej.</p> <p>W leczeniu bolesnego powiększenia śledziony stosowane mogą być ruksolitynib, hydroksymocznik, talidomid, lenalidomid, kładrybina lub radioterapia, a w wyjątkowych przypadkach splenektomia. Po przeprowadzeniu splenektomii, wielu klinicystów stosuje leczenie przeciwkrzepliwie przez 4-6 tygodni hydroksymocznik.</p> <p>Hydroksymocznik jest przydatny w przypadku splenomegalii, ale może przyczynić się do rozwoju białaczki. U pacjentów z trombocytozą i hepatomegalią po splenektomii, alternatywą dla hydroksymocznika może być kładrybina. Interferon alfa powoduje odpowiedź hematologiczną, w tym redukcję wielkości śledziony u 30-50% pacjentów, jednak duża grupa chorych źle toleruje ten lek. Korzystną odpowiedź na leczenie obserwowano również podczas stosowania talidomidu i lenalidomidu u około 20% do 60% pacjentów.</p> <p>W małym badaniu klinicznym II fazy, wykazano odpowiedź na leczenie u 1/3 pacjentów leczonych tipifarnibem. Bardziej agresywną metodą leczenia jest allo-geniczny przeszczep komórek macierzystych (allo-SCT) krwi obwodowej lub szpiku kostnego. Allo-SCT stanowi jedyną opcję terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie. Ze względu na ryzyko powikłań i śmiertelność jest on ograniczony do</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje		
	<p>pacjentów młodych i z wysokim ryzykiem zgonu.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w leczeniu pierwotnej mielofibrozy są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ruksolitynib, 2. inne inhibitory JAK2 w ramach badań klinicznych, 3. hydroksymocznik, 4. allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych z krwi obwodowej, 5. talidomid, 6. lenalidomid, 7. pomalidomid, 8. splenektomia, 9. radioterapia śledziony lub miejsc objawowej pozaszpikowej hematopo-ezy, 10. kladrybina, 11. interferon-alfa. 		
<p><i>British Committee for Standards in Haematology (Wielka Brytania) 2012⁴², 2014⁴³</i></p>	<p>Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego powinien być rozważony u pacjentów, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i stan zdrowia pozwalający na poddanie się procedurze przeszczepu. Przeszczep mieloablacyjny zalecany jest chorym poniżej 45 r. życia a przeszczep o zredukowanym kondycjonowaniu – powyżej 45 roku życia.</p> <p>Terapia lekowa jest leczeniem z wyboru u większości pacjentów z mielofibrozą i objawową splenomegalią. Splenektomia powinna być ograniczona do wybranej populacji pacjentów. U pacjentów z odpowiednią liczbą płytek, jako alternatywę, zaleca się radioterapię.</p> <p>Podsumowanie wytycznych leczenia mielofibrozy przedstawiono poniżej.</p> <table border="0" data-bbox="478 1232 1407 1892"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Objawowa splenomegalia i hematopoza pozaszpikowa</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii leczenia zalecany jest: <ul style="list-style-type: none"> - ruksolitynib niezależnie od statusu mutacji JAK2 V617F, - hydroksymocznik gdy nie występuje cytopenia, - talidomid i prednizolon gdy występuje cytopenia; rozważyć lenalidomid gdy występuje anemia z liczbą płytek krwi > 100x10⁹/l. • splenektomia zalecana jest w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - splenomegalii odpornej na leczenie, - anemii odpornej na leczenie, - objawowego nadciśnienia wrt nego, - ciężkich objawów katabolizacyjnych, w tym wyniszczenia. • radioterapia zalecana jest u pacjentów z objawową splenomegalią i odpowiednią liczbą płytek krwi (> 50x10⁹/l), u których nie jest zalecana interwencja chirurgiczna, u których występuje hematopoza w najważniejszych narządach lub silny ból kości. </td> </tr> </table>	<p>Objawowa splenomegalia i hematopoza pozaszpikowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii leczenia zalecany jest: <ul style="list-style-type: none"> - ruksolitynib niezależnie od statusu mutacji JAK2 V617F, - hydroksymocznik gdy nie występuje cytopenia, - talidomid i prednizolon gdy występuje cytopenia; rozważyć lenalidomid gdy występuje anemia z liczbą płytek krwi > 100x10⁹/l. • splenektomia zalecana jest w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - splenomegalii odpornej na leczenie, - anemii odpornej na leczenie, - objawowego nadciśnienia wrt nego, - ciężkich objawów katabolizacyjnych, w tym wyniszczenia. • radioterapia zalecana jest u pacjentów z objawową splenomegalią i odpowiednią liczbą płytek krwi (> 50x10⁹/l), u których nie jest zalecana interwencja chirurgiczna, u których występuje hematopoza w najważniejszych narządach lub silny ból kości.
<p>Objawowa splenomegalia i hematopoza pozaszpikowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii leczenia zalecany jest: <ul style="list-style-type: none"> - ruksolitynib niezależnie od statusu mutacji JAK2 V617F, - hydroksymocznik gdy nie występuje cytopenia, - talidomid i prednizolon gdy występuje cytopenia; rozważyć lenalidomid gdy występuje anemia z liczbą płytek krwi > 100x10⁹/l. • splenektomia zalecana jest w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - splenomegalii odpornej na leczenie, - anemii odpornej na leczenie, - objawowego nadciśnienia wrt nego, - ciężkich objawów katabolizacyjnych, w tym wyniszczenia. • radioterapia zalecana jest u pacjentów z objawową splenomegalią i odpowiednią liczbą płytek krwi (> 50x10⁹/l), u których nie jest zalecana interwencja chirurgiczna, u których występuje hematopoza w najważniejszych narządach lub silny ból kości. 		

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
	<p>Anemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • erytropoetyna, • danazol zalecany jest u pacjentów zależnych od przetoczeń krwi. <p>Objawy ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię I linii jest ruksolitynił niezależnie od statusu mutacji <i>JAK2 V617F</i>, • brak dowodów na skuteczność leczenia konwencjonalną terapią w zmniejszaniu objawów ogólnych. <p>Mieloproliferacja</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii leczenia zalecany jest hydroksymocznik, • anagrelid powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z pełnoobjawową mielofibrozą, • INF-α zalecany jest u pacjentów we wczesnym etapie choroby, gdy dominują procesy proliferacyjne, • u pacjentów po splenektomii zaleca się terapię cytotredukcyjną (hydroksymocznik); kladrybina może być rozważona u wybranych chorych. <p>Blastyczna postać choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest leczenie paliatywne lub przedłużające życie (np. azacytydyną) u pacjentów, u których nie można przeprowadzić allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego, • u niektórych pacjentów zalecana jest chemioterapia indukcyjna mająca na celu powrót do przewlekłej fazy choroby i przeszczep allogenicznych komórek macierzystych
<p>European Leukemia-Net (Europa) 2011⁴⁴⁴</p>	<p>Jedyną terapią umożliwiającą wyleczenie PMF i wydłużenie życia jest przeszczep allogeniczny szpiku. Ze względu na ryzyko powikłań związanych z przeszczepem szpiku, jest on zalecany u pacjentów o prognozowanej medianie przeżycia mniejszej niż 5 lat i ryzyku transformacji białaczkowej >20% oraz u pacjentów zależnych od transfuzji krwi.</p> <p>Jeżeli wykonanie przeszczepu szpiku jest niemożliwe, leczenie powinno być ukierunkowane na uśmierzenie bólu i poprawę jakości życia.</p> <p>Terapia lekowa ukierunkowana jest przede wszystkim na leczenie anemii oraz splenomegalii i jej powikłań. Hydroksymocznik jest obecnie pierwszym lekiem z wyboru w leczeniu splenomegalii związanej z PMF. W terapii paliatywnej stosowane są także inne leki, które wymieniono poniżej.</p> <p>Anemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki stymulujące erytropoezę, • kortykosteroidy, • androgeny, • danazol, • talidomid w niskich dawkach w skojarzeniu z prednizonem, • lenalidomid;

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje
	<p>Splenomegalia</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekiem z wyboru jest hydroksymocznik, który może być stosowany także w przypadku trombocytozy i leukocytozy, • w przypadku oporności na hydroksymocznik stosowane są czynniki mielosupresyjne jak kladrybina, melfalan, busulfan, • INF-α jest źle tolerowany i ma ograniczoną skuteczność w leczeniu PMF. <p>Splenektomia stosowana jest u pacjentów, u których terapia lekowa nie przynosi pozytywnych skutków. Metoda ta jest zalecana pacjentom w dobrym stanie ogólnym. Wskazaniem do splenektomii jest także objawowe nadciśnienie wrotne, znaczna splenomegalia oraz zależność od transfuzji krwi.</p>
* wytyczne przygotowane przed rejestracją Jakavi® w Unii Europejskiej.	

2.7 Rokowanie

Mediana przeżycia chorych na pierwotną mielofibrozę wynosi około 5 lat. Przeżycie jest jednak zróżnicowane w zależności od występujących niekorzystnych czynników rokowniczych.³⁹ System prognostyczny opracowany przez Dupriez wyodrębnia trzy kategorie ryzyka w oparciu o stężenie hemoglobiny i liczbę leukocytów. Wg powyższego systemu mediana przeżycia pacjentów kształtuje się od około 1,2 do 7,7 lat w zależności od kategorii ryzyka (Tab. 7)⁴⁵.

Tab. 7. System prognostyczny wg Dupriez u chorych na mielofibrozę.⁴⁵

Stężenie hemoglobiny i liczba leukocytów	Ryzyko	Przeżycie [lata]
Hb > 10 g/dl i liczba leukocytów od 4 do 30 × 10 ⁶ /dl	niskie	7,7
Hb < 10 g/dl lub liczba leukocytów < 4 × 10 ⁶ /dl lub > 30 × 10 ⁶ /dl	pośrednie	2,3
Hb < 10 g/dl i liczba leukocytów < 4 × 10 ⁶ /dl lub > 30 × 10 ⁶ /dl	wysokie	1,0
Hb - hemoglobina		

Innym systemem, opracowanym przez IWG-MRT, jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS - ang. *International Prognostic Scoring System*), zgodnie z którym chorzy klasyfikowani są do odpowiedniej kategorii ryzyka na podstawie czynników takich jak wiek, występowanie objawów ogólnych, stężenie hemoglobiny, liczba leukocytów i komórek blastycznych we krwi. Kategoria ryzyka określana jest wg sumarycznej liczby występujących niekorzystnych czynników prognostycznych, obecnych w momencie rozpoznania choroby. Mediana przeżycia wg systemu IPSS wynosi od 2,3 do 11,3 lat w zależności od kategorii ryzyka.⁴⁶ Zmodyfikowana wersja IPSS - Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (DIPSS - ang. *Dynamic International Prognostic Scoring*

System} pozwala na prognozę przeżycia w danym momencie choroby. System prognostyczny DIPSS bazuje na tych samych zmiennych co skala IPSS, jednak za stężenie Hb mniejsze niż 10 g/dl przypisywane są dwa punkty. Prawdopodobieństwo przeżycia w określonym momencie od diagnozy, w danej kategorii ryzyka oceniane jest na podstawie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera (Ryc. 2).⁴⁷ Najnowszym systemem prognostycznym jest **DIPSS-Plus** (ang. *Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus*), uwzględniający dodatkowo: występowanie niekorzystnego kariotypu, liczbę płytek krwi oraz zależność od transfuzji krwi. Mediana przeżycia pacjentów w zależności od kategorii ryzyka wg systemu DIPSS-Plus waha się od 1,3 do 15 lat.⁴⁸

Porównanie zmiennych prognostycznych uwzględnionych w systemach IPSS, DIPSS oraz DIPSS-Plus zamieszczono w Tab. 8. Mediany przeżycia w poszczególnych grupach ryzyka wg systemów prognostycznych zamieszczono w Tab. 9.

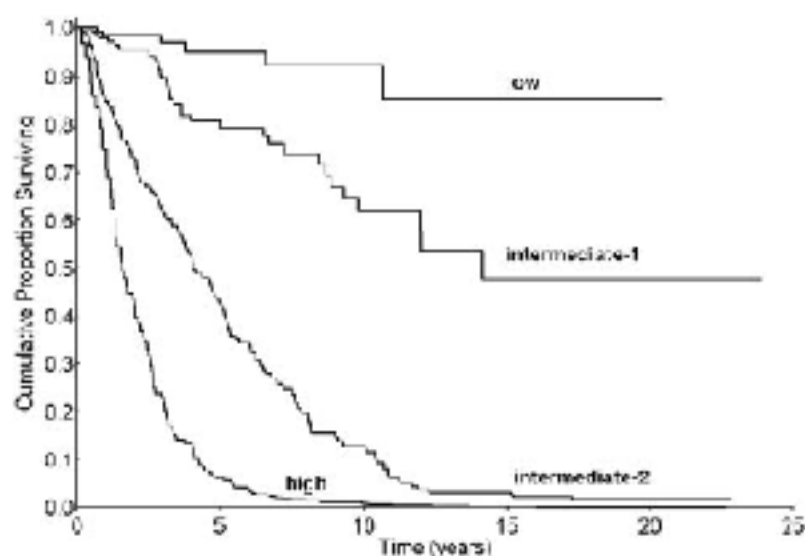
Tab. 8. Niekorzystne czynniki rokownicze chorych na mielofibrozę uwzględniane w systemach prognostycznych IPSS, DIPSS oraz DIPSS-Plus.⁴⁰

Zmienne prognostyczne	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Wiek > 65 lat	✓	✓	✓
Objawy ogólne	✓	✓	✓
Hemoglobina (Hb) < 10 g/dl	✓	✓	✓
Liczba leukocytów > 25 x 10 ⁹ /l	✓	✓	✓
Liczba blastów we krwi obwodowej ≥ 1%	✓	✓	✓
Liczba płytek krwi < 100 x 10 ⁹ /l			✓
Konieczność transfuzji krwi			✓
Niekorzystny kariotyp*			✓
Sposób liczenia	1 punkt za każdy czynnik	1 punkt za każdy czynnik, z wyjątkiem Hb=2	obliczany na podstawie wyniku DIPSS (p ośr. 1=1, p ośr. 2=2, wysokie=3) plus jeden dodatkowy punkt dla każdego z 3 dodatkowych czynników
* występowanie złożonego kariotypu lub co najmniej jednej z e zmian +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), lub rearanżacji 11q23			

Tab. 9. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemów prognostycznych IPSS i DIPSS-Plus.⁴⁰

Kategoria ryzyka	IPSS		DIPSS		DIPSS-Plus	
	Liczba punktów	Mediana przeżycia (lata)	Liczba punktów	Mediana przeżycia (lata)	Liczba punktów	Mediana przeżycia (lata)
Niskie	0	11,3	0	-	0	15,4
Pośrednie-1	1	7,9	1-2	14,2	1	6,5
Pośrednie-2	2	4	3-4	4	2-3	2,9
Wysokie	≥3	2,3	5-6	1,5	≥4	1,3

Ryc. 2. Krzywe przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu DIPSS (źródło: Passamonti 2010⁴⁷).



Główną przyczyną zgonu chorych na mielofibrozę jest transformacja choroby do ostrej białaczki, która występuje u około 20% chorych po około 10 latach trwania choroby. Do niekorzystnych czynników w odpowiedzialnych za transformację białaczkową należą:⁴⁹

- ciężka niedokrwistość,
- wysoki odsetek niedojrzałych komórek linii granulocytowej we krwi obwodowej,
- wysoka liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej.

W pozostałych przypadkach przyczyną zgonu są komplikacje i objawy związane z mielofibrozą takie jak nadciśnienie wrotne, krwawienia, infekcje i progresja mielofibrozy bez transformacji białaczkowej.⁴⁶

3 Interwencja – ruksolitynib (Jakavi®)

Opis ruksolitynibu przygotowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Jakavi®,⁵⁰ Podstawowe dane produktu leczniczego Jakavi® zestawiono poniżej.

Nazwa międzynarodowa	ruksolitinib
Nazwa handlowa	Jakavi®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory kinazy tyrozynowej (L01XE18)
Postać	tabletki
Dawka	<p>dawka początkowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 mg 2x dziennie u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm³ a 200 000/mm³ - 20 mg 2x dziennie u pacjentów z liczbą płytek krwi > 200 000/mm³ - 5 mg 2x dziennie u pacjentów z liczbą płytek krwi od 50 000/mm³ a < 100 000/mm³, zwiększana stopniowo z zachowaniem ostrożności <p>maksymalna dawka 25 mg 2x dziennie</p>
Data dopuszczenia do obrotu	23.08.2012
Podmiot odpowiedzialny	<p>Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wielka Brytania</p>

3.1 Status leku sierociego

Ruksolitynib jest lekiem innowacyjnym pod względem mechanizmu działania, wskazanym w niewielkiej populacji chorych (rozdział 2.2). Leczenie chorób rzadkich wiąże się z wyższymi kosztami terapii w porównaniu z innymi chorobami. Wynika to z ostatecznej wysokiej ceny leku, która ma zapewnić co najmniej zwrot poniesionych kosztów związanych z rozwojem i wprowadzeniem nowego leku na rynek, przy ograniczonej liczebności chorych. Systemem promującym prace badawcze i rejestrację produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu rzadkich chorób, jest nadanie produktowi statusu leku sierociego (ang. *orphan drug*).⁵¹ Zgodnie z definicją UE rzadka choroba występuje na obszarze Wspólnoty nie częściej niż u 5 na 10 000 osób.⁵² Na podstawie tego kryterium mielofibroza pierwotna i wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej zaliczona została do chorób rzadkich.**Błąd! Nie zdefiniowano zakładu.****Błąd! Nie zdefiniowano zakładu.**

Według rozporządzenia Unii Europejskiej dotyczącego sierocych produktów leczniczych, status leku sierociego nadawany jest w przypadku wykazania, że produkt prze-

znaczony jest do leczenia rzadkiego stanu chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego przewlekły ubytek zdrowia. Niezbędne jest także wykazanie, że niemożliwe jest wygenerowanie wystarczającego zwrotu inwestycji bez odpowiednich zachęt wspierających badania i rozwój oraz wprowadzenie danego produktu na rynek. Dodatkowym wymogiem jest potwierdzenie, że w momencie wnioskowania o status leku sierocznego nie istnieje zadowalająca metoda lecząca dany stan chorobowy oraz, że produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści osobom dotkniętym daną chorobą.⁵²

3.2 Mechanizm działania

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), uczestniczących w szlaku komórkowym JAK-STAT. Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego. Wtórnienie szpiku należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, które są związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez kinazy JAK1 i JAK2. Przyczyną tych zaburzeń jest nadmierna odpowiedź komórkowa na cytokiny, aktywujące szlak JAK/STAT, występowanie mutacji skutkujących nabyciem funkcji, takich jak mutacja *V617F* kinazy JAK2 oraz stłumienie naturalnych mechanizmów regulujących aktywność szlaku JAK/STAT. U pacjentów z wtórnieniem szpiku występuje deregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji *V617F*.

Ruksolitynib poprzez inhibicję kinazy JAK2 hamuje nadaktywną ścieżkę sygnałową JAK/STAT i tym samym uniemożliwia odpowiedź komórkową na cytokiny, po ich związaniu z receptorami.⁵³ W efekcie po leczeniu ruksolitynibem, wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego takie jak czynnik nekrozy nowotworów alfa, interleukina-6 oraz białko C-reaktywne u pacjentów z mielofibrozą ulegały obniżeniu. Ponadto w badaniach *in-vitro* wykazano, że ruksolitynib hamuje proliferację komórek nowotworowych w komórkowych modelach nowotworów złośliwych krwi zależnych oraz niezależnych od cyto kin.

3.3 Wskazania

Wtórnienie szpiku [ang. Myelofibrosis, MF]

Ruksolitynib wskazany jest w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym wtórnieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne wtórnienie szpiku), wtórnieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub wtórnieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

Czerwienica prawdziwa [ang. Polycythemia vera, PV]

Ruksolitynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

3.4 Dawkowanie

Ruksolitynib podawany jest doustnie. Przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych. Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2-4 tyg. do czasu ustabilizowania dawki ruksolitynibu.

Dawka początkowa w mielofibrozie

Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu wynosi:

- 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000 /mm³ a 200 000/mm³;
- 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm³.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm³ a <100 000/mm³. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

Maksymalna dawka ruksolitynibu wynosi 25 mg dwa razy dziennie.

Modyfikacja dawki w mielofibrozie

Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm³ lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm³. Po podniesieniu liczby płytek krwi lub neutrofilów powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej 100 000/mm³, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości.

Jeśli leczenie zostanie uznane za mało skuteczne, a liczba płytek krwi i neutrofilów będzie odpowiednia, można zwiększyć dawkę ruksolitynibu maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.

Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstęпах 2-tygodniowych.

Przerwanie leczenia

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści do ryzyka pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do zmniejszenia wielkości śledziona ani zagożenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziona o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziona o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Leczenie ruksolitynibem może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Leczenie należy przerwać u pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm³ lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej 500/mm³.

U pacjentów z małą liczbą płytek krwi (<200 000/mm³) w momencie rozpoznania wystąpienie małopłytkowości w trakcie leczenia jest bardziej prawdopodobne. Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania ruksolitynibu. W niektórych przypadkach może zająć konieczność przetoczenia płytek krwi.

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania u pacjentów z niedokrwistością.

Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia podlegają większemu ryzyku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do wartości poniżej 8,0 g/dl podczas leczenia w porównaniu z pacjentami z większym wyjściowym stężeniem hemoglobiny. U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl zaleca się częstsze monitorowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ruksolitynibu.

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów <500/mm³) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania ruksolitynibu.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania ruksolitynibu w leczeniu wtórnego szpiku zgłaszano występowanie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), dającej objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne. Pacjentów należy monitorować pod względem nowych lub nasilających się objawów i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neuro-

loga lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy zawiesić, do czasu wykluczenia PML.

Działania występujące po przerwaniu leczenia

Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia ruksolitynibem objawy wtórnienia szpiku mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Znane są przypadki pacjentów, którzy przerwali leczenie ruksolitynibem doznając cięższych zdarzeń, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia ruksolitynibem przyczyniło się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona.

3.6 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do przyjmowania ruksolitynibu jest:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i laktacja.

3.7 Działania niepożądane

Dane na temat bezpieczeństwa ruksolitynibu w populacji osób z wtórnieniem szpiku pochodzą z dwóch badań randomizowanych COMFORT-I i COMFORT-II, w których mediana czasu trwania ekspozycji na lek wyniosła 10,8 miesięcy (zakres 0,3 do 23,5 miesięcy). Większość pacjentów (68,4%) otrzymywała leczenie przez co najmniej 9 miesięcy.

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II 11,3% pacjentów przerwało leczenie ruksolitynibem z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) były: niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) i neutropenia (16,6%). Natomiast najczęściej zgłaszanymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były: podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,3%) i bóle głowy (14,0%). Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyleń w badaniach laboratoryjnych należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (27,2%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (19,9%) oraz hipercholesterolemia (16,9%).

Poniżej zestawiono działania niepożądane ruksolitynibu obserwowane w badaniach klinicznych. W programie badań klinicznych nasilenie działań niepożądanych oceniano wg kryteriów CTCAE, gdzie stopień 1 = zdarzenia o nasileniu łagodnym, stopień 2 = o nasileniu umiarkowanym, stopień 3 = o nasileniu ciężkim, a stopień 4 = zdarzenia zagrażające życiu.

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tab. 10) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE).

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia układu moczowego ^a	Bardzo często	Często
Półpasiec ^a	Często	Często
Gruźlica ^a	Niezbyt często	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego^b		
Niedokrwistość ^a		
Stopnia 4. wg CTCAEc ($< 6,5g/dl$)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAEc ($< 8,0 - 6,5g/dl$)	Bardzo często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAEc	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość ^a		
Stopnia 4. wg CTCAEc ($< 25000/mm^3$)	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAEc ($50000 - 25000/mm^3$)	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAEc	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia ^a		
Stopnia 4. wg CTCAEc ($< 500/mm^3$)	Często	-
Stopnia 3. wg CTCAEc ($< 1000 - 500/mm^3$)	Często	-
Dowolnego stopnia wg CTCAEc	Bardzo często	-
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	-
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwionoż)	Często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
Przyrost masy ciała ^a	Bardzo często	Często
Hipercholesterolemia ^a Stopnia 1. i 2. wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicydemia ^a Stopnia 1. wg CTCAE ^c	-	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy ^a	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy ^a	Bardzo często	-
Zaburzenia żołądka i jelit		
Wzdęcia z oddawaniem gazów ^a	Często	-
Zaparcie ^a	-	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej ^a		
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (>5x – 20x GG N)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparagianowej ^a		
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie ^a	-	Bardzo często
^a Częstość występowania ustalono na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych. Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. ^b Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych. Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia. ^c Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu ^d Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)		

3.8 Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne

W wyniku wstępnego przeszukiwania bazy danych MEDLINE, odnaleziono dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej: badanie Verstovsek 2012a⁵⁴ (COMFORT-I - ang. *Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment I*) oraz Harrison 2012⁵⁵ (COMFORT-II).

W obu randomizowanych badaniach populację stanowili chorzy na PMF, PPV-MF oraz PET-MF. Badanie COMFORT-I było podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem klinicznym, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii ruksolitynibem z placebo. Natomiast w badaniu COMFORT-II ruksolitynib porównano z najlepszą dostępną terapią (BAT - ang. *best available therapy*).

Dodatkowo odnaleziono cztery opublikowane badania ruksolitynibu: Mead 2015⁵⁶ (faza II, akronim ROBUST), Jung 2015⁵⁷ (faza II), Talpaz 2013⁵⁸ (faza II) oraz Verstovsek 2010⁵⁹ (faza I/II).

W wyniku wyszukiwania rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials) pod kątem badań dotyczących ruksolitynibu w leczeniu PMF, PPV-MF lub PET-MF odnaleziono 3 zakończone badania oraz 8 badań w toku.

Charakterystykę opublikowanych badań klinicznych ruksolitynibu w mielofibrozie przedstawiono w Tab. 11. Badanie nieopublikowane zestawiono w Tab. 12.

Tab. 11. Opublikowane badania kliniczne ruksolitynibu (Jakavi®) przeprowadzone w populacji pacjentów chorych na mielofibrozę.

Badanie	Liczba populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania
Opublikowane randomizowane badania kliniczne					
Verstovsek 2012 ²⁴ (COMFORT-I, NCT00952289)	309	wiek > 18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego progresji choroby wg IPSS	ruksolitynib: dawka początkowa 15 mg BID dla liczby płytek 100-200x10 ⁹ /l lub 20 BID dla liczby płytek >200x10 ⁹ /l (N=155)	placebo (N=154)	podwójnie zaslepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne; równoległe
Harrison 2012 ²⁵ (COMFORT-II, NCT00934544)	219	wiek > 18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF bez względu na status mutacji JAK2 V617F, grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego progresji choroby wg IPSS	ruksolitynib: dawka początkowa 15 mg BID dla liczby płytek 100-200x10 ⁹ /l lub 20 BID dla liczby płytek >200x10 ⁹ /l (N=146)	BAT (N=73)	randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne; równoległe
Opublikowane nierandomizowane badania kliniczne					
Mead 2015 ²⁶ (II faza, ROBUST, NCT01558739)	48	wiek >18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF, ryzyko pośrednie 1, pośrednie 2 lub wysokie; w przypadku ryzyka pośredniego 1 dodatkowo powiększona śledziona o ≥ 5 cm	ruksolitynib 15/20 mg BID (maksymalna dawka 25 mg BID)	-	niekontrolowane, otwarte badanie kliniczne
Jung 2015 ²⁷ (II faza, NCT01392443)	120	wiek >18 lat; pochodzenie azjatyckie; PMF, PPV-MF lub PET-MF oraz powiększona śledziona o ≥ 5 cm; ryzyko pośrednie 2 lub wysokie	ruksolitynib 15/20 mg BID	-	niekontrolowane, otwarte badanie kliniczne
Talpaz 2013 ²⁸ (II faza, NCT01348490)	150	wiek >18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF, u których liczba płytek krwi wynosi 50-100x10 ⁹ /l; INR <1,5 lub czas protrombinowy <1,5 x górna granica normy	ruksolitynib 5 mg BID	-	niekontrolowane, otwarte badanie kliniczne

Badanie	Liczelność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania
Verstovsek 2010 ²⁹ (faza I/II, NCT00509899)	153	wiek > 18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane podczas dotychczasowej terapii lub opornych na leczenie; pacjenci z nowo rozpoznaną chorobą z grupy ryzyka pośredniego lub wysokiego wg Dupriez	ruksolitymb 15/10/25/50 mg BID 25/50/100/200 mg OD	-	niekontrolowane, otwarte badanie kliniczne
BAT (ang. <i>best available therapy</i>) – najlepsza dostępna terapia BID – dwa razy dziennie OD – raz dziennie INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)					

Tab. 12. Nieopublikowane badania kliniczne ruksolitynibu (Jakavi®) w monoterapii przeprowadzone w populacji pacjentów chorych na mielofibrozę.

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Cel badania	Metoda badania
Nieopublikowane badania kliniczne (zakończzone)						
NCT02087059 ⁴⁰ III faza	51	wiek > 18 lat; diagnoza PMF, PPV-MF lub PET-MF; co najmniej jeden czynnik ryzyka zgodnie z definicją IWG-MRT (ryzyko pośrednie 1, pośrednie 2 lub wysokie); pacjenci z ryzykiem pośrednim 1 dodatkowo musieli mieć śledziona powiększona o ≥ 5 cm	ruksolitynib	-	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ruksolitynibu u pacjentów z PMF, PPV-MF lub PET-MF	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne
NCT01340651 ⁴¹ faza II	41	wiek > 18 lat; diagnoza PMF, PPV-MF lub PET-MF; grupa wysokiego (co najmniej 3 czynniki prognostyczne), pośredniego 2 (2 czynniki prognostyczne) lub pośredniego 1 (1 czynnik prognostyczny) zgodnie z IWG-MRT	ruksolitynib 25 mg SR raz dziennie, po 8 tygodniach możliwa zmiana na 50 mg SR lub 25/50 mg SR co drugi dzień, po kolejnych 8 tygodniach 10/15/ 20 mg BID w postaci o natychmiastowym uwabianiu	-	Ocena terapii ruksolitynibem w postaci o przedłużonym uwabianiu w populacji pacjentów z PMF, PPV-MF lub PET-MF	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne
NCT02091752 ⁴² faza II	3	pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF stosujący wcześniej ruksolitynib przez co najmniej 12 tygodni, po których nastąpiło przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi na terapię lub działań niepożądanych (okres wymycia 1-8 tygodni)	Ruksolitynib (dawka dobrana indywidualnie zgodnie z ChPL)	-	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponownego leczenia ruksolitynibem po przerwaniu terapii z powodu braku odpowiedzi na leczenie i/lub działań niepożądanych.	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Cel badania	Metoda badania
Nieopublikowane badania kliniczne (w toku)						
NCT01790295 ⁴⁵ faza II rekrutacja pacjentów	86	wiek 18-70 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF; grupa ryzyka pośredniego 2/wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami DIPSS lub pośredniego 1 z co najmniej jedną z następujących cech: zależność od transfuzji czerwonych krwinek, niekorzystny kariotyp lub liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$	ruksolitynib (dawka dobrana indywidualnie zgodnie z ChPL)	-	Ocena terapii ruksolitynibem poprzedzającej chemioterapię (fludarabina i busulfan) przed allo-HSCT będzie skuteczny u osób z mielofibrozą.	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne
NCT02469974 ⁴⁶	10	wiek 18-75; histologicznie potwierdzona diagnoza MF; grupa pośredniego 2/wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami DIPSS lub pośredniego 1 z co najmniej jedną z następujących cech: zależność od transfuzji czerwonych krwinek, niekorzystny kariotyp, liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$, objawowa splenomegalia, $>1\%$ blastów we krwi obwodowej, przed włączeniem do badania $<20\%$ blastów we krwi obwodowej, brak możliwości przeprowadzenia allo-SCT	ruksolitynib w standardowych dawkach stosowany na 16 tygodni przez auto-SCT i 3 miesiące po auto-SCT	-	Ocena terapii ruksolitynibem przed i po auto-SCT (konieczne jest podanie filgrastimu + busulfanu).	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne
NCT01445769 ⁴⁷ faza II rekrutacja pacjentów	45	wiek >18 r.; diagnoza PMF, PPV-MF lub PET-MF potwierdzona biopsją szpiku kostnego; co najmniej 2 punkty na skali DIPSS	ruksolitynib 10 mg BID przez 24 tygodnie (dawka maksymalna 20 mg BID)	-	Ocena wpływu alternatywnej strategii dawkowania ruksolitynibu u pacjentów z PMF, PPV-MF lub PET-MF w celu zmniejszenia rozwoju anemii oraz małopłytkowości.	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza problemu decyzyjnego

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Cel badania	Metoda badania
NCT01969838 ⁶⁶ III faza rekrutacja pacjentów	420	pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF; sledzioma powiększona o ≥ 5 cm; konieczność leczenia; wysokie lub pośrednie 2 ryzyko zgodnie z IPSS lub pośrednie 1 ryzyko jednocześnie z objawową splenomegalią, hepatomegalią, anemią i/lub brakiem odpowiedzi na dostępne leczenia	ruksolitynib + placebo (do zasłepienia monelotylibu)	monelotylib + placebo (do zasłepienia ruksolitylibu)	Porównanie skuteczności monelotylibu i ruksolitylibu w populacji pacjentów z PMF, PPV-MF lub PET-MF nieleczonych inhibitorami JAK.	randomizowane, podwójnie zasłepione badanie kliniczne, równoległe
NCT01317875 ⁶⁷ faza I rekrutacja pacjentów	62	pacjenci z mielofibrozą wymagający leczenia, co najmniej pośredni 1 stopień ryzyka zgodnie z kryteriami IWG; liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$	ruksolitynib 5 mg BID (następnie dawka zwiększana)	-	Ustalenie maksymalnej bezpiecznej początkowej dawki ruksolitylibu u pacjentów z MF i wyjściową liczbą płytek krwi $<100 \times 10^9/l$	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne
NCT01795677 ⁶⁸ faza II rekrutacja pacjentów	80	wiek 18-60 lat.; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego, kwalifikujący się do przeszczepu szpiku kostnego	ruksolitynib	-	Ocena terapii ruksolitylibem przed allo-HSCT u pacjentów z pierwotną lub wtórną mielofibrozą.	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne
NCT01493414 ⁶⁹ faza IV (dostęp do leczenia ruksolitylibem w ramach rozszerzonego dostępu nie jest już możliwy w ramach badania)	bd	wiek > 18 lat.; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF; pacjenci z PMF musieli mieć wysokie, pośrednie-2 lub pośrednie 1 ryzyko wg IWG; w przypadku pacjentów z ryzykiem pośrednim 1 wymagano powiększenia sledziony o ≥ 5 cm	ruksolitynib	-	Zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa ruksolitylibu w populacji pacjentów z PMF, PPV-MF lub PET-MF	otwarte badanie typu <i>expanded access</i>
BID – dwa razy dziennie SR – o przedłużonym uwalnianiu (ang. <i>sustained release</i>)						

4 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną.⁷⁰ Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).⁷¹

Strategia leczenia pierwotnej mielofibrozy, ale także mielofibrozy powstałej w wyniku transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*)

Jedyną dostępną metodą umożliwiającą wyleczenie mielofibrozy, ale obarczoną dużą śmiertelnością i wskazaną w przypadku wąskiej grupy pacjentów jest przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych z krwi obwodowej. Zgodnie z zaleceniami leczenia mielofibrozy do allo-HSCT należy kwalifikować chorych z przewidywanym krótkim czasem przeżycia (pacjenci pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS/DIPSS; mediana przeżycia < 5 lat), pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury. U chorych na PMF allo-HSCT wiąże się z wysoką śmiertelnością około przeszczepową (30-40%), a przewidywany odsetek 3-letniego czasu przeżycia wynosi 30-40%.³⁹ W Polsce w 2014 r. przeprowadzono 14 allogenicznych przeszczepów komórek krwiotwórczych (Grupa JPG: S22 i S23) u pacjentów z przewlekłą chorobą układu wytwórczego szpiku (D47.1), natomiast w roku 2013 - 8.⁷² Nie odnaleziono danych o liczbie allo-HSCT przeprowadzanych w Polsce u pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D47.4 „osetomielfibroza”.

Zgodnie z wytycznymi leczenia mielofibrozy, jeżeli wykonanie przeszczepu szpiku jest niemożliwe leczenie powinno być ukierunkowane na zmniejszenie uciążliwości objawów, anemii i splenomegalii oraz poprawę jakości życia:

- ruksolitynib zalecany jest w celu ograniczenia splenomegalii i wyniszczających objawów choroby u pacjentów z pierwotną i wtórną mielofibrozą;
- w leczeniu anemii zalecane są: czynniki stymulujące erytropoezę m.in.: erytropoetyna; androgeny m.in.: nandrolon; danazol; leki immunomodulujące m.in.: tali-domid; steroidy m.in.: prednizon oraz splenektomia - do rozważenia u pacjentów z anemią zależną od transfuzji i oporną na terapie lekowe. W przypadku głębokiej

niedokrwistość, może być niezbędne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

- w leczeniu bolesnego powiększenia śledziony stosowane mogą być hydroksymocznik, kładrybina, leki immunomodulujące m.in.: talidomid, splenektomia u pacjentów z dużą i bolesną splenomegalią, u których nie można zastosować inhibitorów JAK oraz radioterapia u chorych niekwalifikujących się do operacji;
- innymi opcjami terapeutycznymi są: inne inhibitory JAK2 w ramach badań klinicznych, interferon-alfa, anagrelid.

Splenektomia i radioterapia

Zgodnie z wytycznymi leczenia mielofibrozy splenektomię i radioterapię przeprowadza się po niepowodzeniu lub przy braku możliwości zastosowania terapii lekowej. Wytyczne ESMO z 2015 r. zalecają splenektomię u pacjentów z dużą, powodującą ból splenomegalią, u których: nie można zastosować inhibitorów JAK lub inhibitory JAK okazały się nieskuteczne. Natomiast radioterapia śledziony zalecana jest u pacjentów nietolerujących inhibitorów JAK oraz u pacjentów niekwalifikujących się do splenektomii.

Zabieg splenektomii jest obarczony 5-10-procentowym ryzykiem zgonu, a u 25% pacjentów występują powikłania zakrzepowe, krwotoczne i infekcyjne. Natomiast korzyści z radioterapii śledziony są przemijające a sama procedura wiąże się z ryzykiem ciężkich cytopenii, dlatego też nie jest zalecana jako rutynowa procedura.^{73,40}

Splenektomię i radioterapię śledziony w praktyce klinicznej wykonują się rzadko. ██████████

██████████⁷³ Zgodnie z Statystyką JGP za rok 2014 liczba hospitalizacji w ramach grupy JGP: G42 Zabiegi śledziony z powodu „hipersplenizmu” wyniosła 38. Ponieważ leczenie hipersplenizmu polega na operacyjnym usunięciu śledziony, wszystkie hospitalizacje były prawdopodobnie związane z wykonaniem splenektomii. Jednakże nie można określić jaki odsetek z tych pacjentów stanowili chorzy na mielofibrozę.⁷⁴

Również dane z rejestru brytyjskiego HMRN wskazują, że splenektomia i naświetlanie śledziony są rzadko stosowane u pacjentów z mielofibrozą. Tylko jedną splenektomię i 4 radioterapie zarejestrowano w rejestrze HMRN podczas 6 lat obserwacji pacjentów chorych na mielofibrozę.^{75,76}

Zgodnie z powyższymi danymi splenektomię i radioterapię śledziony przeprowadza się rzadko u pacjentów chorych na mielofibrozę i tylko w określonych przypadkach, stąd leczeniem z wyboru u większości pacjentów z mielofibrozą i objawową splenomegalią jest terapia lekowa.

Terapia lekowa

Dostępna terapia lekowa mielofibrozy ukierunkowana jest na leczenie objawowe i paliatywne, obejmuje leki z różnych grup i o różnym działaniu. Dobór odpowiedniego lecze-

nia dostosowywany jest indywidualnie w zależności od dominujących objawów choroby (patrz rozdział 2.6).

Ruksolitynib jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotną mielofibrozą (znaną także jako przewlekłe idiopatyczne wtórkniecie szpiku), oraz wtórną mielofibrozą powstałą wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Innym lekiem zarejestrowanym w Europie we wskazaniu idiopatyczna mielofibroza jest hydroksymocznik. Lek ten nie jest jednak zarejestrowany w leczeniu mielofibrozy wtórnej. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładu.**

W wytycznych praktyki klinicznej (rozdział 2.6.1) ruksolitynib jest jedynym lekiem rekomendowanym w leczeniu zarówno splenomegalii związanej z chorobą i objawów ogólnych mielofibrozy. Ponadto w wytycznych, które przedstawiają siłę rekomendacji dla poszczególnych leków, jedynym lekiem z silną rekomendacją popartą wynikami randomizowanych badań klinicznych jest ruksolitynib (Tab. 13). Ruksolitynib jest też jedynym lekiem, zgodnie z wytycznymi BSCH, który można zastosować u większości pacjentów w zarejestrowanym wskazaniu. Inne leki przedstawione w wytycznych zalecane są w zależności od występujących objawów (anemia, splenomegalia) oraz mają mniejszą siłę rekomendacji, co oznacza że muszą być bardziej rozważnie stosowane.

Tab. 13. Jakość danych i siła zaleceń dla leków w mielofibrozie wg najnowszych wytycznych ESMO i BSCH.^{40,42,43}

Lek	ESMO 2015	BSCH 2012-14
Anemia		
czynniki stymulujące erytropoezę	III, B	2, B
androgeny (np.: nandrolon)	IV, B	-
danazol	III, B	2, B
kortykosteroidy (np.: prednizon)	V, C	-
talidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem	III, C (leczenie skojarzone z prednizonem)	-
lenalidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem	III, C (leczenie skojarzone z prednizonem); V, C (monoterapia)	-
Splenomegalia i objawy ogólne		
ruksolitynib	I, A	1, A
Splenomegalia		
ruksolitynib	I, A	1, A (linia)
hydroksymocznik	IV, B	brak siły dowodu (II linia leczenia)

Lek	ESMO 2015	BSCH 2012-14
talidomid	-	brak siły dowodu (III linia; leczenie skojarzone z prednizonem)
lenalidomid	-	brak siły dowodu (II linia; do rozważenia)
Mieloproliferacja		
hydroksymocznik	-	2, B
anagrelid	-	2, B
interferon alfa, interferon alfa-2a, peginterferon	-	2, B/C
Systemy oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń uwzględniane przy tworzeniu wytycznych ESMO i BSCH przedstawiono w aneksie 9.2.		

Praktyka kliniczna w Polsce

Zgodnie z opinią polskich ekspertów w leczeniu mielofibrozy stosowane są różne leki (Tab. 14).

[Redacted text]

[Redacted text]⁷³
 Częstość stosowania poszczególnych leków w populacji pacjentów z mielofibrozą w Polsce jest zbliżona do częstości stosowania leków w ramieniu BAT badania COMFORT-II (Ryc. 3).

Tab. 14. Najczęściej stosowane leki w praktyce klinicznej w leczeniu mielofibrozy w Polsce wg opinii ekspertów.⁷³

Lek	Odsetek pacjentów stosujących
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 3. Porównanie częstości stosowania leków w terapii mielofibrozy między praktyką kliniczną w Polsce oraz ramieniem BAT badania COMFORT-II.



Hydroksymocznik

Rozważono możliwość przeprowadzenia porównania ruksolitynibu z hydroksymocznikiem, jako najczęściej stosowanym lekiem w ramach najlepszej dostępnej terapii mielofibrozy. Pomimo, iż hydroksymocznik jest najczęściej stosowanym lekiem z wyboru w leczeniu objawów mielofibrozy, nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa. Wstępnie odnalezione badania hydroksymocznika stanowią dowody naukowe z niższego poziomu wiarygodności niż RCT i dotyczą niewielkiej populacji pacjentów z mielofibrozą ($N < 50$; rozdział 4.1.5). Ze względu na powyższe przeprowadzenia wiarygodnego porównania ruksolitynibu z hydroksymocznikiem nie jest możliwe. Hydroksymocznik w monoterapii nie będzie uwzględniony jako komparator w ramach analiz HTA ruksolitynibu w mielofibrozie.

Ze względu na złożony sposób leczenia mielofibrozy oraz brak złotego standardu komparatorem ruksolitynibu w ramach analiz HTA powinna być najlepsza dostępna terapia stosowana w praktyce klinicznej (BAT, ang. *best available therapy*), czyli dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów lub brak terapii. Splenektomia i radioterapia nie stanowią dobrego komparatora, gdyż są zalecane w przypadku niepowodzenia terapii lekowej oraz są bardzo rzadko stosowane w praktyce klinicznej.

Argumentami przemawiającymi za przyjęciem BAT jako komparatora w analizach HTA dla ruksolitynibu są:

- praktyka kliniczna w Polsce i na świecie (terapia lekowa leczeniem z wyboru u pacjentów z mielofibrozą; rozdział 2.6.1);
- uznanie BAT za odpowiedni komparator ruksolitynibu w analizach składanych wraz z wnioskiem o refundację m.in.: przez IQWiQ (Niemcy)¹⁰¹ i PBAC (Australia)⁹⁵.

4.1 Hydroksymocznik

Hydroksymocznik jest najczęściej stosowanym lekiem w terapii mielofibrozy w Polsce. Oprócz rytuksymabu jest to drugi zarejestrowany w Europie lek we wskazaniu idiopatyczna mielofibroza (mielofibroza o nieznanym przyczynie). Lek ten nie jest jednak zarejestrowany w leczeniu mielofibrozy wtórnej. ²³ ~~nie zalecane~~

Do opisu hydroksymocznika wykorzystano Charakterystykę Produktu Leczniczego HYDROXYCARBAMID TEVA®.²⁷

Nazwa międzynarodowa	Hydroxy carbamidum
Nazwa handlowa	HYDROXYCARBAMID TEVA®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Inne leki przeciwnowotworowe L01 XX 05
Postać	kapsułka
Dawka	od 5 do 20 mg/kg mc.
Data dopuszczenia do obrotu	15.01.1973
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa tel.: (22) 345 93 00

Hydroksymocznik jest antymetabolitem, cytostatykiem fazowo swoistym, działającym wybiórczo na fazę S cyklu komórkowego. Działanie produktu leczniczego polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydowej - enzymu katalizującego przekształcenie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów, a w konsekwencji na hamowaniu syntezy DNA, bez zahamowania syntezy RNA i białek. Lek także bezpośrednio uszkadza DNA, jako inhibitor odbudowy DNA.

4.1.1 Wskazania

Wskazaniem do stosowania hydroksymocznika są zespoły mieloproliferacyjne takie jak:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML),
- czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- nadpłytkowość samoistna (trombocytemia),
- zwłóknienie szpiku (osteomielfibroza).

4.1.2 Dawkowanie

W leczeniu osteomielfibrozy stosuje się dawkę od 5 do 20 mg/kg mc./dobę w leczeniu początkowym, 10 mg/kg mc./dobę w leczeniu podtrzymującym.

Zaleca się przerwanie leczenia hydroksymocznikiem, jeżeli liczba białych krwinek będzie mniejsza niż $2,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie mniejsza niż $100 \times 10^9/l$

4.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania hydroksymocznika są:

- nadwrażliwość na hydroksymocznik lub na pozostałe składniki produktu,
- ciężkie zahamowanie czynności szpiku, leukopenia (poniżej $2,5 \times 10^9/l$), trombocytopenia (poniżej $100 \times 10^9/l$) lub ciężka niedokrwistość,
- ciąża i okres karmienia piersią.

4.1.4 Działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku jest działaniem niepożądanym, które powoduje konieczność zmniejszenia dawki. Reakcje niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują często, rzadko jednak wymagają one zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Poniżej podano możliwe działania niepożądane hydroksymocznika w zależności od częstości występowania, z podziałem na narządy i układy, których dotyczą (Tab. 15). Częstość została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

U pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu hydroksymocznikiem z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych takich, jak czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość, może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W chwili obecnej nie wiadomo, w jakim stopniu ma to związek z chorobą zasadniczą lub z leczeniem hydroksymocznikiem. W odosobnionych przypadkach, po wieloletniej codziennej terapii podtrzymującej hydroksymocznikiem zaobserwowano występowanie rumienia, zmian zanikowych skóry i paznokci, łuszczenie się skóry, sinoczerwone grudki, tęsknienie, zmiany skórne przypominające zapalenie skórnomięśniowe, rogowacenie, raka skóry (płaskokomórkowego, podstawnkomórkowego), owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd i przebarwienia skóry i paznokci.

Tab. 15 Działania niepożądane wraz z częstością występowania zgłaszane podczas terapii hydroksymocznikiem.

Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Zahamowanie czynności szpiku, leukopenia, zwiększona liczba megaloblastów.
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość. Zahamowanie czynności szpiku kostnego ustępuje z chwilą przerwania leczenia. W trakcie leczenia może wystąpić megaloblastoza, nie odpowiadająca się leczeniu kwasem foliowym ani witaminą B12.

Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka, zaparcia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Przemijające zaburzenie czynności kanalików nerkowych, któremu towarzyszy zwiększenie stężenia kwasu moczowego, mocznika i kreatyniny w surowicy.
Rzadko	Utrudnione i bolesne oddawanie moczu.
Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Ostre reakcje ze strony płuc w postaci rozlanych nacieków płucnych, duszności, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych.
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Bóle głowy, zawroty głowy, dezorientacja, omamy i drgawki.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka grudkowo-plamkowa, rumień twarzy, rumień dłoni i stóp.
Rzadko	Wypadanie włosów.
Bardzo rzadko	Zmiany skórne przypominające zapalenie skórno-mięśniowe, przebarwienia lub zmiany zanikowe skóry i paznokci, owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd, rogowacenie, rak skóry (płatkokomórkowy, podstawonokomórkowy), sinoczerwone grudki, łuszczenie się skóry.
Zaburzenia ogólne	
Niezbyt często	Nudności, wymioty, anoreksja, zapalenie jamy ustnej, gorączka polekowa, dreszcze, złe samopoczucie.
Rzadko	reakcje nadwrażliwości.

4.1.5 Wstępnie zidentyfikowane badania pierwotne

W wyniku przeglądu bazy danych MEDLINE nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania hydroksymocznika w leczeniu mielofibrozy lub objawów z nią związanych. Odnaleziono dwa badania opisowe przeprowadzone z udziałem niewielkiej liczby pacjentów z mielofibrozą ($N \leq 50$) - badanie Martinez-Trillos 2010⁹ oraz badanie Löfvenberg 1988-90^{9,10}. Charakterystykę odnalezionych badań wraz z najważniejszymi wynikami skuteczności i bezpieczeństwa, przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Wstępnie zidentyfikowane badania obserwacyjne hydroksymocznika w leczeniu mielofibrozy.

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Metoda badania	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
Martinez-Trillos 2010 ⁸⁸	40	pacjenci z mielofibrzą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej	hydroksymocznik w dawce początkowej 500 mg/dobę	badanie opisowe	<p>Analiza przedstawia wyniki skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hydroksymocznikiem pacjentów z mielofibrzą pierwotną lub wtórną w jednym ze szpitali w Barcelonie.</p> <p>Przyczyną rozpoczęcia leczenia były: objawy ogólne (55%), objawowa splenomegalia (45%), trombocytoza (40%), leukocytoza (28%), świąd (10%) i ból kości (8%). Kliniczna poprawa wg kryteriów IWG-MRT wystąpiła u 40% pacjentów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak powiększenia śledziony w badaniu palpacyjnym (n=4). - zmniejszenie wielkości śledziony $\geq 50\%$ (n=12). - wzrost stężenia hemoglobiny > 2 g/dl (n=5). <p>Mediana czasu odpowiedzi wyniosła 13,2 mies. (3-126,1). Nasilenie anemii lub wystąpienie pancytopenii wystąpiło u 18 pacjentów, które wymagało podanie czynników stymulujących erytropoezę lub/i danazolu. Wystąpienie owrzodzeń w jamie ustnej lub na kończynach dolnych wystąpiło u 13% pacjentów.</p> <p>Hydroksymocznik był na ogół dobrze tolerowany w leczeniu hiperproliferacyjnych objawów mielofibrozy. Nasilenie anemii było zmniejszane poprzez jednoczesną terapię innymi lekami.</p>
Löfvenberg 1988 ⁸⁹ Löfvenberg 1990 ⁹⁰	59	pacjenci z czerwienią prawdziwą (N=24), nadpłytkowością samoistną (N=25), mielofibrzą (N=10) oraz podwyższoną liczbą płytek krwi	hydroksymocznik w dawce początkowej 1000 – 1500 mg/dobę	badanie opisowe	<p>Zmniejszenie liczby płytek krwi do co najwyżej $500 \times 10^9/l$ wystąpiło w przeciągu 8 tyg. u 60% pacjentów z mielofibrzą. Zmniejszenie objawów ogólnych związanych z chorobą odnotowano ogółem u 78% pacjentów po roku terapii. Nie odnotowano przypadków toksycznego wpływu hydroksymocznika na szpik kostny. Podczas terapii odnotowano 21 przypadków pogorszenia anemii. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wyniosło 86% w ogólnej populacji pacjentów.</p> <p>Po medianie obserwacji wynoszącej 18 mies. zaobserwowano zmniejszenie stopnia zwłóknienia szpiku kostnego u 45% pacjentów z mielofibrzą pierwotną (4 z 9).</p>

4.2 Pozostałe leki stosowane w leczeniu mielofibrozy

Poniżej przedstawiono charakterystykę leków stosowanych jako najlepsza dostępna terapia (BAT) w badaniu COMFORT-II, które nie są zarejestrowane w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. Opisano po jednym leku z podgrupy wg kodu ATC (Tab. 14). Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem tych leków zestawiono w Tab. 18

Tab. 17. Pozostałe leki stosowane w mielofibrozie, niezarejestrowane w przedmiotowym wskazaniu.

Substancja czynna nazwa handlowa	Kod ATC	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie
anagrelid Thromboreductor [®] ²¹	L01XX35 [inne leki przeciwnowotworowe: anagrelid]	Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Zależy od dawki zmniejszenie liczby krwinek płytkowych. Anagrelid zmniejsza wielkość i ploidię megakariocytów w postmitotycznej fazie dojrzewania. Nie powoduje istotnych zmian dot. krwinek białych i parametrów krzepnięcia.	leczenie nadpłytkowości samoistnej
prednizon Encorton [®] ²²	H02AB07 Glikokortykosteroidy: prednizon [prednizon - kod ATC: H02AB06, metyloprednizon - kod ATC: H02AB04]	Prednizon jest syntetyczną pochodną kortyzolu. Znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym.	m.in. w leczeniu chorób układu krwiotwórczego (nie dokrwiistość, małopłytkowość wtórna u dorosłych, idiopatyczna plamica małopłytkowa) i chorobach nowotworowych (białaczka i chłoniaki)
epoetyna alfa Eprex [®] ²³	B03XA01 [inne leki stosowane w niedokrwistości: erytropoetyna]	Epoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik pobudzający mitozę i hormon różnicujący komórki stymuluje wytwarzanie erytrocytów z prekursorów pochodzących z komórek macierzystych.	leczenie niedokrwistości i ograniczenie liczby przetoczeń krwi, uzyskanie większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń autologicznych, ograniczenie allogenicznych przetoczeń krwi
talidomid Thalidomide Celgene [®] ²⁴	L04AX02 [inne leki immunosupresyjne: talidomid [lenalidomid kod ATC: L04AX04]]	Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych częściek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest również niebarbituranowym środkiem uspokajającym.	w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej

Substancja czynna nazwa handlowa	Kod ATC	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie
merkaptopuryna Mercaptopurinum VIS 50 ^{oos}	L01BB02 Analogi puryn: merkaptopuryna (tioguanina kod ATC: L01BB03)	Merkaptopuryna jest nieaktywnym prolekiem. Metabolity 6-merkaptopuryny hamują syntezę <i>de novo</i> puryny i interkonwersję nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również wbudowywane w kwasy nukleinowe, co przyczynia się do cytotoksycznego działania tego leku.	ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka mieloblastyczna, może być stosowana w przewlekłej białaczce granulicytowej
danazol Danazol Jelfa ^{oos}	G03XA01 Antygonadotropiny i związki podobne: danazol	Danazol jest syntetycznym steroidem, pochodną 17 α -acetylotestosteronu, wykazującym stosunkowo wyraźne powinowactwo do receptorów androgenowych. Danazol hamuje syntezę i uwalnianie hormonu luteinizującego i folikulotropowego z przysadki oraz syntezę hormonów jajnika. Wiąże się z receptorami dla hormonów płciowych w narządach docelowych.	endometrioza, łagoda dysplazja piersi
interferon alfa-2a Roferon-A ^{oos}	L03AB04 Interferony: interferon alfa-2a (interferon alfa kod ATC: L03AB01, peginterferon alfa-2a kod ATC: L03AB10)	Roferon-A posiada wiele właściwości naturalnego interferonu alfa. Wywiera działanie przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe. W warunkach <i>in vitro</i> wywiera działanie hamujące na proliferację ludzkich komórek nowotworowych.	białaczka włochatokomórkowa, AIDS z postępującym mięsakiem Kaposiego, przewlekła białaczka szpikowa, chłoniaki skórnych z limfocytów T, wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C, chłoniaki niezłośliwe typu grudkowego, zaawansowane stadium raka piersi, czerniak złośliwy
cytarabina Cytarabine Kabj ^{oos}	L01BC01 Analogi pirymidyn: cytarabina	Cytarabina jest specyficznym lekiem przeciwnowotworowym działającym na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. W komórce cytarabina jest metabolizowana do postaci czynnego metabolitu trifosforanu-5'-cytarabiny (ara-CTP). Mechanizm działania nie został do końca poznany, ale wydaje się, że ara-CTP działa głównie blokując na syntezę DNA. Wbudowanie w DNA i RNA może również przyczynić się do toksyczności cytarabiny. Cytarabina jest cytotoksyczna wobec wielu różnorodnych hodowli proliferujących komórek ssaków.	indukcja remisji ostrej białaczki szpikowej u dorosłych oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek

Substancja czynna nazwa handlowa	Kod ATC	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie
melfalan Alkeran [®]	L01AA03 Analogi iperytu azotowego: melfalan	Melfalan jest dwufunkcyjnym związkiem alkilującym. Utworzenie przez każdą z dwóch grup bis-2-chloroetylowych karbocinowych związków pośrednich umożliwia alkilację DNA, co prowadzi do powstania wiązań krzyżowych pomiędzy dwoma łańcuchami DNA i do zahamowania podziałów komórkowych.	leczenie szpiczaka mnogiego

Tab. 1B. Działania niepożądane leków stosowanych w terapii mielofibrozy, niezarejestrowanych w tym wskazaniu.

Substancja czynna Nazwa handlowa	Najczęściej obserwowane działania niepożądane
anagrelid Thromboreductin [®] 1	Większość działań niepożądanych występuje podczas rozpoczęcia leczenia. Z upływem czasu, działania niepożądane miały tendencję do zmniejszania liczby i nasilenia. Podczas leczenia anagrelidem najczęściej występowały: niedokrwistość, obrzęk, ból głowy, zawroty głowy, ograniczone czucie lub mrowienie w palcach nóg i rąk, bezsenność, kołatania serca, częstoskurcz, nadciśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, nudności, biegunka, niestrawność, wyprysk, ból pleców, zmęczenie.
prednizon Encorton [®] 2	Krótkotrwałe stosowanie, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dot. pacjentów, otrzymujących lek długotrwałe: zatrzymanie wody i sodu w organizmie, hipokaliemia, zasadowica hipokaliemiczna, zastoinowa niewydolność serca u podatnych chorych, ryzyko wystąpienia zakrzepów (szczególnie u chorych umiarkowanie), nadciśnienie tętnicze, osłabienie mięśniowe, miopatia posteroidea, zmniejszenie masy mięśniowej, osteoporoza, patologiczne złamania kości długich, choroba wrzodowa (perforacje, krwotok), zapalenie trzustki, zaniki skóry, zwiększona podatność na uszkodzenia, wybroczyny i wylewy podskórne, wzmożona potliwość, trądzik, rozstępy, utrudnione gojenie ran, hamowanie reakcji na testy alergiczne; zawroty i bóle głowy, zaburzenia psychiczne, drgawki, objawy rzekomego guza mózgu (zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego i obrzęk tarczy n. wzrokowego), zaburzenia miesiączkowania, jatrogeny zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, wtórne zahamowanie reaktywności osi przysadkowo-nadnerczowej (ujawnienie się objawów w sytuacjach stresowych – uraz, zabieg, zakażenie), zmniejszenie tolerancji węglowodanów do wystąpienia cukrzycy wtórnie, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę, zaćma, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra wtórna. Powoduje ujemny bilans azotowy. Zwiększa podatność na zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze. Może wywoływać reakcje alergiczne.90
epoetyna alfa Eprex [®]	U pacjentów przyjmujących epoetynę alfa opisywano występowanie nieswoistych wysypek skórnych. Szczególnie na początku leczenia wystąpić może zespół objawów podobnych do grypy, takich jak: bóle głowy, bóle stawów, osłabienie, zawroty głowy oraz uczucie zmęczenia. U pacjentów otrzymujących czynniki pobudzające erytropoezę odnotowywano występowanie zakrzepowych zdarzeń naczyniowych, takich jak: niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu (krwotoki mózgowy lub udar niedokrwienny mózgu), przejściowe ataki niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnic, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica siatkówki oraz zakrzep w sztucznej nerce.

Substancja czynna Nazwa handlowa	Najczęściej obserwowane działania niepożądane
tali domid Thalidomide Celgene®	<p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem tali domidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem są: neutropenia, leukopenia, zaparcia, senność, parestezja, neuropatia obwodowa, anemia, limfopenia, trombocytopenia, zawroty głowy, zaburzenie czucia, drżenie i obrzęki obwodowe.</p> <p>Klinicznie istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem tali domidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem lub deksametazonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej, neuropatię obwodową, bradykardię, niedociśnienie ortostatyczne oraz ostre reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę rozplywną naskórka, omdlenia, bradykardię i zawroty głowy.</p>
merkaptopuryna Mercaptopurinum VIG 50®	<p>Zahamowanie czynności szpiku (szczególnie leukopenia, małopłytkowość i rzadziej niedokrwistość) mogą utrzymywać się dość długo po odstawieniu leku (nawet do 3 tygodni). Zaburzenia czynności wątroby i żółtaczka cholestatyczna zwykle szybko ustępują po przerwaniu leczenia. Rzadko występuje zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego i biegunki. Obserwuje się owrzodzenie jamy ustnej, skórne objawy uczuleniowe, gorączkę polekową oraz uszkodzenie nerek, szczególnie podczas stosowania dużych dawek. U dorosłych, przyjmujących lek mogą wystąpić nudności, wymioty, jadłowstręt.</p>
danazol Danazol Jelfa®	<p>Wśród obserwowanych działań niepożądanych danazolu wymieniane są: objawy androgenizacji (zwiększenie masy ciała, zwiększenia apetytu, trądzik i łojotok, może wystąpić hirsutyzm, wypadanie włosów); zaburzenia cyklu miesięczkowego (plamienia, zaburzenia regularności cyklu, zatrzymanie miesiączki); zaburzenia metabolizmu (zwiększenie insulinooporności, objawy hiperglikemii); zaburzenia układu nerwowego (zawroty i bóle głowy, łagodne wzrost ciśnienia śródczaszkowego); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wypyski, może im towarzyszyć obrzęk twarzy, zmiany w pigmentacji skóry); zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (bóle pleców, skurcze mięśni, drżenia mięśniowe); zaburzenia serca (nadciśnienie, kołatanie serca, tachycardia); zaburzenia naczyniowe (zaburzenia zakrzepowe, zakrzepica tętnic); zaburzenia widzenia; zaburzenia krwi i układu chłonnego (zwiększenie liczby krwinek czerwonych i płytek krwi, odwracalna policytemia, eozynofilia), zwiększenia aktywności aminotransferaz; zaburzenia psychiczne (niestabilność emocjonalna, niepokój, nastrój depresyjny), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, ból w nadbrzuszu), śródmiąższowe zapalenie płuc.</p>
interferon alfa-2a Roferon-A®	<p>U większości pacjentów chorych na nowotwory, stosujących Roferon-A®, występował jadłowstręt i nudności. Częstymi zdarzeniami niepożądanymi były również przemijające spadki ciśnienia tętniczego, nadciśnienie tętnicze, obrzęk, sinica, zaburzenia rytmu serca, uczucia kołatania serca oraz ból w klatce piersiowej. U większości pacjentów występowały objawy grypopodobne takie jak zmęczenie, gorączka, dreszcze, zmniejszenie apetytu, bóle mięśniowe, bóle głowy, bóle stawów oraz obfite pocenie.</p>
cytarabina Cytarabine Kabi®	<p>Działania niepożądane cytarabiny zależą od dawki. Do najczęstszych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego (dysfagia, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, stany zapalne lub owrzodzenia jamy ustnej i/lub odbytu). Cytarabina wywiera także toksyczne działanie na szpik kostny oraz powoduje zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, megablastroza, leukopenia, trombo cytopenia).</p>

Substancja czynna Nazwa handlowa	Najczęściej obserwowane działania niepożądane
melfalan Alkeran [®]	Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii, małopłytkowości i niedokrwistości. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: przemieszczające zmienne zwiększenie stężenia mocznika w osoczu krwi.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁷¹

W ramach analizy klinicznej ocena skuteczności terapii ruksolitynibem zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich raportowanych punktów końcowych w badaniach klinicznych:

- zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego ocenione za pomocą MRI lub CT,
- czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$,
- czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$,
- ocena zmiany objawów choroby wg kwestionariusza *Modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF)*, wersja 2.0,
- przeżycie bez progresji choroby,
- przeżycie wolne od białaczki,
- przeżycie całkowite,
- ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów.

Natomiast ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych.

6 Rekomendacje

Ruksolitynib (Jakavi®) został raz poddany ocenie AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. W dniu 12 maja 2014 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją ruksolitynibu (Jakavi®, 5, 15 i 20 mg) w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”. Pozytywna rekomendacja została wydana pod warunkiem takiego dostosowania kosztów leczenia, aby osiągnąć próg efektywności kosztowej.^{91,92,93} Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomendując finansowanie ruksolitynibu (Jakavi®) z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.⁹⁴

Rekomendacje AOTMiT w sprawie finansowania innych leków w terapii mielofibrozy, czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przedstawiono Tab. 20.

Ruksolitynib otrzymał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych przez australijską agencję HTA *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC)⁹⁵, kanadyjską agencję HTA *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)⁹⁶, agencję francuską *Haute Autorité de Santé* (HAS)¹⁰² oraz *Scottish Medicines Consortium*.

Odnaleziono również ocenę dodatkowej korzyści terapeutycznej oraz kosztów leczenia ruksolitynibem przeprowadzoną przez niemiecką agencję *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) zleconą przez Wspólny Komitet Federalny (G-BA - niem. *Gemeinsamen Bundesausschuss*) w 2013 i 2014 r.^{100,101} Zgodnie z decyzją G-BA z listopada 2014 r. najlepszym komparatorem dla ruksolitynibu w pierwotnej i wtórej mielofibrozie jest najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best Supportive Care*, BSC). W dokumencie stwierdzono, że istnieją dowody naukowe wskazujące na znaczną dodatkową korzyść wynikającą z terapii ruksolitynibem w porównaniu BSC. Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ruksolitynibem w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 1600-5000 osób. Roczny koszt terapii ruksolitynibem jednego pacjenta oszacowano na 46 074,73 euro. Roczny koszt terapii jednego pacjenta terapią BSC został uznany za różny i zależny od indywidualnego pacjenta.

NICE po analizie w 2013 r. uznała, że ruksolitynib jest technologią przetomową w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną, w obliczu braku skutecznego sposobu leczenia wśród dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych. Mimo potwierdzonej skuteczności, ruksolitynib nie został uznany za efektywny kosztowo w porównaniu z najlepszą dostępną terapią we wnioskowanym wskazaniu i nie uzyskał pozytywnej rekomendacji.¹⁰⁴

Zgodnie z informacją od zleceniodawcy, NICE jest w trakcie przygotowywania ponownej rekomendacji dla leku Jakavi® w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną.⁹⁷

Rekomendacje zagranicznych agencji HTA w sprawie finansowania ruksolitynibu (Jakavi®) zebrano w Tab. 19.

Tab. 19. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych leku Jakavi®.

Agencja HTA/organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
PBAC (Australia) ⁷⁵	marzec 2015	<p>PBAC rekomenduje finansowanie ruksolitymibu (Jakavi®) we wskazaniu mielofibroza. Terapia ruksolitymibem wprowadza znaczny postęp w opiece nad pacjentami ze złym rokowaniem i/lub objawami opornymi na dotychczasową terapię. PBAC zgadza się, że pacjenci z ryzykiem pośrednim i znacznie obciążeni objawami choroby powinni mieć dostęp do refundowanej terapii ruksolitymibem. Komparatory (placebo i najlepsza dostępna terapia) zostały wybrane poprawnie. Poprawa przeżycia pacjentów leczonych ruksolitymibem jest trudna do ilościowego oszacowania i niepewna. Ruksolitymib nie powinien być stosowany zamiennie z innymi lekami.</p>
SMC (Szkocja) ⁷⁶	marzec 2015	<p>Ruksolitymib (Jakavi®) został objęty finansowaniem w Szkocji we wskazaniu: leczenie splenomegalii lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samodzielną.</p> <p>W populacji chorych na mielofibrozę, znamienne większy odsetek pacjentów uzyskał odpowiedź śledziona na leczenie (redukcję objętości śledziona o co najmniej 35% względem wartości wyjściowej) podczas terapii ruksolitymibem w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT). Terapia ruksolitymibem skutkowała również klinicznie istotną redukcją objawów związanych z mielofibrozą u większego odsetka pacjentów niż terapia placebo.</p> <p>Decyzja SMC o objęciu refundacją Jakavi® uwzględnia korzyści wynikające z Programu dostępu pacjentów do leczenia (Patient Access Scheme), który poprawia efektywność kosztową ruksolitymibu.</p>

Agencja HTA/organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
IQWiG/G-BA (Niemcy) ^{99,100,101}	marzec 2013 6 listopad 2014	<p>W marcu 2013 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) na podstawie oceny IQWiG ustalił zakres dodatkowych korzyści terapeutycznych oraz liczbę pacjentów, u których te korzyści wystąpią podczas leczenia ruksolitynibem. Pacjentami, którzy będą odnosiłi dodatkową korzyść ze stosowania ruksolitynibu będą chorzy z objawami związanymi z powiększeniem śledziona lub objawami ogólnymi. Według oszacowań producenta leku liczba pacjentów objęta ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym, dla których istnieje znacząca terapeutyczna korzyść z leczenia ruksolitynibem może zostać oszacowana jako całkowita populacja pacjentów chorujących na mielofibrozę, pomniejszona o odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi $<50\,000/\text{mm}^3$ i wynosi około 1500 pacjentów. Odsetek pacjentów z ostrą/ciężką trombocytopenią nie został włączony przez wnioskodawcę jako część populacji docelowej dla terapii ruksolitynibem, ponieważ stosunek korzyści i ryzyka u tych pacjentów może się okazać potencjalnie niekorzystny. Według IQWiG, liczba płytek krwi $<50\,000/\text{mm}^3$ nie stanowi czynnika ograniczającego liczebność populacji docelowej. Wielkość populacji docelowej będzie bliższa wartości 1880 pacjentów rocznie. Ostatnie cznie G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 1600 a koszty terapii ruksolitynibem na pacjenta wyniosą ok. 53,8 tys. euro rocznie.⁹⁹</p> <p>W wyniku przekroczenia dopuszczalnego progu refundacji dla leków sierocych wynoszącego 50 mln euro rocznie (wg cen detalicznych) ruksolitynib w 2014 r. został poddany ponownej ocenie celem wykazania dodatkowej korzyści względem interwencji porównawczej. Za najlepszy komparator dla ruksolitynibu w pierwotnej i wtórej mielofibrozie uznano najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC). BSC rozumiane jest jako najlepsze, dopasowane do potrzeb pacjenta leczenie wspomagające stosowane w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia. W dokumencie stwierdzono, że istnieją dowody naukowe wskazujące na znaczą dodatkową korzyść z terapii ruksolitynibem (z lub bez BSC) względem BSC. Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ruksolitynibem w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 1600-5000 osób. Roczny koszt terapii ruksolitynibem jednego pacjenta oszacowano na 46 074,73 euro. Roczny koszt terapii jednego pacjenta terapią BSC został uznany za różny i zależny od dolegliwości indywidualnego pacjenta.</p>

Agencja HTA/organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
CADTH <i>par-Canadian Oncology Drug Review</i> (Kanada) ¹⁰²	styczeń 2013	<p>Rekomenduje się finansowanie terapii ruksolitynibem pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej leku do akceptowalnego poziomu. Ruksolitynib powinien być finansowany w populacji chorych z pośrednim 2 i wysokim ryzykiem zgonu wg systemu prognostycznego DIPSS-Plus lub u pacjentów z objawową splenomegalią. Ponadto ruksolitynib zalecany jest u pacjentów niestosujących wcześniej żadnej terapii lub u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło efektu oraz z co najwyżej 3 trzema punktami w skali ECOG.</p> <p>Rekomendację uzasadniono korzyścią kliniczną netto podczas stosowania ruksolitynibu, wynikającą z poprawy jakości życia i objawów związanych z mielofibrozą. W chwili obecnej możliwości leczenia są ograniczone w tej grupie pacjentów. Ruksolitynib w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, będącą komparatorem w badaniu COMFORT-II, nie może być uznany za efektywny kosztowo przy cenie przedłożonej przez wnioskodawcę.</p>
HAS (Francja) ¹⁰³	styczeń 2013	<p>Rada rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych, stosowanych w szpitalach we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym. Proponowana wartość refundacji – 100%. Rada uznała, że stosowanie ruksolitynibu przyniesie umiarkowaną (poziom III) rzeczywistą korzyść u pacjentów ze splenomegalią i objawami ogólnymi będącymi następstwem mielofibrozy pierwotnej lub wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia ruksolitynibem oszacowano na 500 pacjentów rocznie.</p>
NCPE (Irlandia) ¹⁰⁴	lipiec 2013	<p>Zgodnie z decyzją NCPE ruksolitynib (Jakavi®) nie jest lekiem kosztowo-efektywnym w leczeniu splenomegalii lub objawów związanych z chorobą u dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną oraz wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.</p>
NICE (Wielka Brytania) ¹⁰⁴	czerwiec 2013	<p>Nierekomendowane jest stosowanie ruksolitynibu w leczeniu splenomegalii lub jej objawów u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku i wtórnym włóknieniem szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.</p> <p>Rada uznała, że z powodu braku skutecznej terapii w leczeniu splenomegalii i objawów u chorych na mielofibrozę, ruksolitynib może stanowić pierwszą linię leczenia u tych chorych. Rada stwierdziła, że ruksolitynib jest skuteczny w zmniejszaniu objętości śledziony i objawów związanych z mielofibrozą. Stosowanie ruksolitynibu może wiązać się z poprawą przeżycia pacjentów. Jednak lek nie może być uznany za efektywny kosztowo w porównaniu do standardowej terapii w leczeniu splenomegalii i objawów związanych z mielofibrozą pierwotną i wtórną. Evidence Review Group (ERG) oszacowała, że ICER prawdopodobnie jest bliższy wartości 149 tys. funtów za QALY w porównaniu do 74 tys. za QALY oszacowanego przez wnioskodawcę.</p>

Tab. 20. Wcześniejse uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące technologii alternatywnych.

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 179/2014 oraz nr 181/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej</p> <p>Rekomendacja nr 151c/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>anagrelid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu [CD-10: D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu [CD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (przewlekła choroba mieloproliferacyjna), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 127/2014 z dnia 12 maja 2014 r. zasadnym jest objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną anagrelidum we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. określonym kodem [CD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku). Brak jest więc uzasadnienia dla finansowania anagrelidu w zakresie „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu [CD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów, świadczenie obejmujące podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu [CD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), realizowane w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” nie powinno być finansowane z e środków publicznych.</p> <p>Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 127/2014 z dnia 12 maja 2014 r. zasadnym jest objęcie refundacją leków zawierających anagrelid we wskazaniu odmiennym niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, tj. określonym kodem [CD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku) w ramach katalogu chemioterapii, zamiast w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 181/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach</p>		<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu [CD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego anagrelid, stosowanego w ramach chemiote-</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia, z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu [CD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Świadczenia chemioterapii niestandardowej</p> <p>Rekomendacja nr 151 e/2014 z dnia 16 czerwca 2014r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>		<p>rapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dwa spośród włączonych do analizy klinicznej badań było badaniami wysokiej wiarygodności (badania randomizowane). Pozostałe badania charakteryzowały się niższą wiarygodnością (badania obserwacyjne, retrospektywne, studia przypadku/ów). Wykazały one skuteczność leku porównywalną z hydroksymocznikiem.</p> <p>Zidentyfikowane wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia rekomendują stosowanie anagrelidu we wskazanym wskazaniu.</p> <p>W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanych w pierwszej linii i szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych.</p> <p>Rekomendacje refundacyjne (HAS 2005, Francja; SMC 2005, Szwecja) zalecają refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.</p> <p>Odnaleziono jedną publikację, w której autorzy prezentują rozważania na temat koszt-efektywności terapii obejmującej podawanie anagrelidu, hydroksymocznika i interferonu-alfa w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.</p>	<p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych terapii obejmującej podanie anagrelidu w rozpoczynaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna [orwotoczna]), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, z uwagi na udowodnioną w badaniach wysokiej jakości skuteczność anagrelidu, która jest porównywalna z hydroksymocznikiem.</p> <p>Wytyczne kliniczne agencji HTA i międzynarodowych organizacji rekomendują stosowanie anagrelidu we wskazanym wg kodu ICD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna [krwotoczna]). Anagrelid zalecany jest do stosowania w drugiej linii leczenia cytoredukcyjnego w przypadku niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub przy nietolerancji preparatów stosowanych w pierwszej linii leczenia w szczególności u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych.</p> <p>Odnaleziono rekomendacje finansowe zalecają stosowanie anagrelidu u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.</p> <p>W opinii Prezesa Agencji zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego anagrelid, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu ¹⁰⁵	anagrelid (Thromboreductin) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	<p>Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Badania naukowe średniej jakości wskazują na skuteczność leku w obniżaniu liczby płytek u pacjentów z czerwieńcą lub nadpłytkowościami innego typu. Odnaleźniono 6 rekomendacji klinicznych, według których anagrelid jest wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym u pacjentów z trombocytozą w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Według <i>British Committee for Standards in Hematology</i> w 2010 r. Anagrelid z kwasem acetylosalicylowym jest zalecany jako druga linia terapii u pacjentów z nadpłytkowością samoistną (poziom rekomendacji Ib, ocena A). <i>European Leukemia Net</i> 2011 r. wskazuje na mniejsze ryzyko transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową po leczeniu anagrelidem, w porównaniu ze stosowanym w linii leczenia hydroksymocznikiem.</p> <p>Opinia eksperta Rady Przejrzystości jest zgodna z powyższymi rekomendacjami.</p> <p>Aktualne rekomendacje HAS i SMC zalecają refundację preparatu anagrelidu u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.</p>	-
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemio-	lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu LCD-10 D47.1	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu LCD-10 D47.1, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie:</p>	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu LCD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku).

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>terapii niestandardowej¹⁰⁶</p> <p>Rekomendacja nr 92/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych¹⁰⁷</p>		<p>Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1. Warto podkreślić, że do chwili obecnej dąży się w międzynarodowej systematyce ICD-10 do spreycyzowania grupy wskazań przypisanych powyższemu kodowi. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka wiążąc się jednocześnie ze znaczącymi i częstymi efektami niepożądanymi. Warto jest podkreślić, że w roku 2013 do płatnika publicznego wpłynął tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego dystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów. Stanowi to o praktycznej weryfikacji klinicznej zasadności stosowania tej technologii wobec dostępności akceptowanych komparatorów.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowe wskazujących na skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1.</p> <p>W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka oraz wiąże się ze znaczącymi i częstymi działaniami niepożądanymi.</p> <p>W roku 2013 do płatnika publicznego wpłynął tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem do dodatkowego dystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 215/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej¹⁰⁸</p> <p>Rekomendacja nr 142/2013 z dnia 14 paź-</p>	<p>anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 D45 z rozszerzeniami D47 z rozszerzeniami</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami” i za zasadne dołączenie leku do katalogu leków stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie (fragment):</u></p> <p>Anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu *Czerwienica prawdziwa; ICD-10: D.45* oraz „Trombocytopenia samoistna; ICD-10 D.47.3”. W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami D.47 z rozszerzeniami realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zidentyfikowane wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia w większości rekomendują stosowanie anagrelidu we wnioskowanym zakresie wskazań.</p> <p>W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
dziennika 2013r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych ¹⁰⁹		<p>złej tolerancji na preparatów stosowanej w pierwszej linii. Leczenie anagrelidem jest zalecane szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepaniem po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika. W wielu aspektach działań niepożądanych oraz oceny skuteczności leczenia pierwszej linii podlegała się koniecznie indywidualnej u każdego chorego oceny przeciwwskazań lub potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem anagrelidu przed rozpoczęciem leczenia. Zasadność stosowania anagrelidu może i powinna podlegać także nadzrowi oraz kontroli po linii merytorycznej (konsultant krajowy i konsultanci wojewódzcy w dziedzinie hematologii). Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu, co ze względu na jego cenę mogłoby spowodować ograniczenie dostępności tej technologii dla większości pacjentów, u których zaistniałyby tego typu wskazania.</p>	<p>zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika, natomiast po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych.</p> <p>Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu.</p> <p>Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) oraz trombocytopenia samoistna (nadpłytkowość samoistna, ICD-10 D47.3). W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid, jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanej w pierwszej linii i szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych.</p> <p>Docelowo zasadne wydaje się umieszczenie leku w ocenianych wskazaniach w katalogu leków stosowanych w chemioterapii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu¹¹⁰</p> <p>Rekomendacja nr 23/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013r.¹¹¹</p>	<p>pipobroman (Vercyte) we wskazaniu: leczenie czerwienicy prawdziwej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Pipobroman jest lekiem stosowanym w kolejnych cyklach leczenia po nieskutecznych upustach krwi, terapii hydroksymocznikiem, interferonem alpha lub w przypadkach przeciwwskazań do takiego leczenia.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgod na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: Czerwienica prawdziwa.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, iż Vercyte (pipobroman) jest lekiem stosowanym w kolejnych cyklach leczenia po nieskutecznych upustach krwi, terapii hydroksymocznikiem, interferonem alpha lub w przypadkach przeciwwskazań do takiego leczenia.</p>

7 Dotychczasowe finansowanie

Leki rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu objawowym mielofibrozy pierwotnej oraz wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce wymieniono w Tab. 21. W tabeli dodatkowo przedstawiono finansowanie leków niewymienionych w aktualnych zaleceniach klinicznych, ale stosowanych w leczeniu mielofibrozy w Polsce zgodnie z opinią ekspertów.⁷³

Talidomid nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Polski, ale jest finansowany w ramach świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia, jako procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid).¹¹²

Jedynym lekiem refundowanym w Polsce, posiadającym rejestrację w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia szpiku jest hydroksymocznik.

Tab. 21. Leki rekomendowane w leczeniu objawowym/paliatywnym mielofibrozy, finansowane ze środków publicznych w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2016 r.¹¹³

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Wykaz produktów leczniczych dostępnych w aptece										
hydraksymocznik	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990836758	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydraksymocznik	64,58	79,09	79,09	nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	5909990944927		86,12	101,71	79,09		bezpłatny	22,62
prednizolon	Encortalon, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizolon	9,72	13,75	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskaźnikach na dzień wydania decyzji m.in.: choroby układu krwiotwórczego, choroby nowotworowe w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym; Wskaźniki pozarejestrowane: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dołaty pacjenta [zł]
prednizon	Encorton, tabl, 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon	7,56	8,39	1,43	Nawotwory złośliwe	bezpłatny	6,96
	Encorton, tabl, 5 mg	20 tabl.	5909990297016		9,72	12,41	7,15		bezpłatny	5,26
	Encorton, tabl, 10 mg	20 szt.	5909990405329		16,2	20,78	14,29		bezpłatny	6,49
	Encorton, tabl, 20 mg	20 szt.	5909990405428		21,6	28,58	28,58		bezpłatny	0
	Encorton, tabl, 5 mg	100 szt.	5909990641192		22,45	30,32	30,32		bezpłatny	0
	Encorton, tabl, 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon	7,56	8,39	1,43	We wszystkich zarejestrowanych wskaźnikach na dzień wydania decyzji m.in.: choroby układu krwiotwórczego, choroby nowotworowe w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym; Wskaźniki pozarejestrowane: czynnościowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miastotyczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barre'a); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby	ryczałt	8,39
	Encorton, tabl, 5 mg	20 tabl.	5909990297016		9,72	12,41	7,15		ryczałt	8,46
	Encorton, tabl, 10 mg	20 szt.	5909990405329		16,2	20,78	14,29		ryczałt	9,69
	Encorton, tabl, 20 mg	20 szt.	5909990405428		21,6	28,58	28,58		ryczałt	4,27

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań o biętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
								autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku		
	Encorton, tabl, 5 mg	100 szt	5909990641192		22,45	30,32	30,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,33
metyprednizolon	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1 000 mg	1 fiol + 1 amp.	5909990939220	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyprednizolon	52,57	65,22	65,22	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	3,2
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol (+1 rozp.)	5909990236718		35,05	43,44	32,61		ryczałt	14,03
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 mg	1 fiol (+1 rozp.)	5909990236817		84,49	98,73	65,22		ryczałt	36,71
	Depo-Medrol, zawieszina do wstrzykiwań, 40	1 fiola 1 ml	5909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego -	10,53	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,39

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań o bjętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dołaty pacjenta [zł]
	mg/ml			glikokortykoidy - metyloprednisolon - pastacie o przedłużonym uwalnianiu				min.: choroby nowotworowe, choroby krwi		
	Medrol, tabl., 4 mg	30 tabl. (blist)	5909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,5	9,26	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji min.: choroby nowotworowe, choroby krwi	ryczałt	4,43
	Medrol, tabl., 16 mg	50 tabl. (blist)	5909990683215		33,48	43,94	43,94		ryczałt	11,38
	Meprelon, tabl, 8 mg	30 szt.	5909990834464		10,8	15,41	15,41		ryczałt	3,41
	Meprelon, tabl, 4 mg	30 tabl.	5909990834501		5,51	8,22	8,03		ryczałt	3,39
	Meprelon, tabl, 16 mg	30 tabl.	5909990835539		22,03	29,49	29,49		ryczałt	6,83
	Metylpred, tabl, 4 mg	30 tabl.	5909990316519		6,46	9,21	8,03		ryczałt	4,38
	Metylpred, tabl, 16 mg	30 tabl.	5909990316618		24,51	32,1	32,1		ryczałt	6,83
merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS, tabl, 50 mg	30 tabl.	5909990186112		230.0 leki przeciwnowotworowe antymetabolity - merkaptopuryna	21,06	27,93		27,93	Nawotwory złośliwe
	Mercaptopurinum VIS, tabl, 50 mg	30 tabl.	5909990186112	21,06		27,93	27,93	Choroba Lesniawskiego-Craha, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	ryczałt	3,2
tioguanina	Lanvis, tabl, 40 mg	25 tabl.	5909990185214	234.0, Leki przeciwnowotworowe - antymetabolity - analogi puryn -	677,7	741,88	741,88	Nawotwory złośliwe	bezpłatny	0

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań o bitych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
				tioguanina						
danazol	Danazol Polfarmex, tabl, 200 mg	100 tabl. (fiol.)	5909990925339	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	96,12	114,48	114,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: endometrioza, łagodna dysplazja piersi Wskazania pozarejestrowane: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny	ryczałt	3,56
roelfalan	Alkeran, tabl powł, 2 mg	25 tabl.	5909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - roelfalan	292,05	326,83	326,83	Nawotwory złośliwe	bezpłatny	0
busulfan	Myderan, tabl powł, 2 mg	25 tabl.	5909990277919	236.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - busulfan	331,33	369,1	369,1	Nawotwory złośliwe	bezpłatny	0
kwas foliowy	Acidum Folicum Richter, tabl, 5 mg	30 tabl.	5909990109210	27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy	2,46	3,1	1,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,1
	Acidum Folicum Richter, tabl, 15 mg	30 tabl.	5909990109319		3,73	5,49	5,49	Wskazania pozarejestrowane: schorzenia reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem	ryczałt	5,49

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań o bitych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dołaty pacjenta [zł]
Katalog chemioterapii										
hydroksymocznik	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990836758	1021.0 hydroxycarbamidum	64,58	67,81	67,81	według załącznika C.29. [m.in. D45 Czerwieńca prawdziwa; D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku; D75.2 Nadpłytkowość szpiku]	bezpłatne	0
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	5909990944927		86,12	90,43	67,81		bezpłatne	0
darbopoetyna alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	1 wstrz. 1 ml	5909990340330	1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę - darbopoetyna	3402	3572,1	3572,1	według załącznika C.0.03. [we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji m.in.: Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową]	bezpłatne	0
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	1 amp.-strza 1 ml	5909990739035		3402	3572,1	3572,1		bezpłatne	0
epoetyna alfa	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m	6 amp.-strz.	5909990072477	1043.0, czynniki stymulujące erytropoezę	810	850,5	850,5	według załącznika C.0.04. [we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach m.in.: W leczeniu niedokrwistości i w celu zwiększenia ilości przetoczeń krwi]	bezpłatne	0
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m	6 amp.-strz.	5909990072552		1620	1701	1701		bezpłatne	0
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 40000 j.m/ml	6 amp.-strza 1 ml	5909990845170		6480	6804	6804		bezpłatne	0
epoetyna beta	Neo Recomban, roztwór do wstrzykiwań, 30000 j.m	1 amp.-strz.	59099900007134	1043.0 czynniki stymulujące erytropoezę	1026	1077,3	850,5	według załącznika C.0.05. [we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach m.in.: Leczenie objawowej	bezpłatne	0

Ruksolityryb (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
								niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego))		
merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS, tabl, 50 mg	30 tabl.	5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,06	22,11	22,11	według załącznika C.40. (m.in. C94.5 Ostre zwłóknienie szpiku)	bezpłatne	0
tioguanina	Lanvis, tabl, 40 mg	25 tabl.	5909990185214	1100.0, Tioguaninum	677,7	711,59	711,59	według załącznika C.56. (m.in. C94.5 Ostre zwłóknienie szpiku)	bezpłatne	0
anagrelid	Thrombareduction, kaps., 0,5 mg	100 kaps.	5909990670154	1053.0 anagrelidum	1392,4	1451,52	1451,52	według załącznika C.72. (D.45. Czerwienica prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie; D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku; D75.2 Nadpłytkowość samoistna)	bezpłatne	0
melphalan	Alkeran, tabl powł, 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	292,05	306,65	306,65	według załącznika C.39. (m.in. D45 Czerwienica prawdziwa)	bezpłatne	0
cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiola 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	według załącznika C.14. (m.in. C94.5 Ostre zwłóknienie szpiku)	bezpłatne	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiola 20 ml	5909990181223		84,24	88,45	88,45		bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań o bjętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dołaty pacjenta [zł]
	Alezan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiola 40 ml	5909990624935		168,48	176,9	176,9		bezpłatne	0
	Alezan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiola 5 ml	5909990640188		8,42	8,84	8,84		bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909991028084		8,42	8,84	8,84		bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909991028091		39,96	41,96	41,96		bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909991028107		79,92	83,92	83,92		bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 20 ml	5909991028138		151,24	158,8	158,8		bezpłatne	0
	Cytosar, proszeki rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,03	11,58	11,58		bezpłatne	0

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	wstrzykiwań, 100 mg									
	Cytosar, proszeki rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiols.subs (+ rozp.)	5909990314515		42,12	44,23	44,23		bezpłatne	0
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiols.subs	5909990314614		84,24	88,45	88,45		bezpłatne	0
kladrybina	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiola 10 ml	5909990713417	1009.0, Cladribinuro	493,34	518,01	518,01	według załącznika C.12. (m.in. C94.5 Ostre zwłóknienie szpiku)	bezpłatne	0
azacytydyna	Vidaza 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol	5909990682706	1118.0, Lek przeciwnowotworowy – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	1468,26	1541,67	1541,67	według załącznika C.69. (m.in.: D46.4 Oporna niedokrwistość, nieokreślona o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z IPSS, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych)	bezpłatne	0
busulfan	Myleran, tabl powł, 2 mg	100 szt	5909990277926	1101.0, Busulfanuro	1105,92	1161,22	1161,22	według załącznika C.4. (m.in. D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku; D75.2 Nadpłytkowość szpiku)	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań o bjetych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dołaty pacjenta [zł]
interferon alfa-2a	Raferan-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzykawkę 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, Interferonu alfa recombinaturo 2a	47,52	49,9	49,9	według załącznika C 33.a.; C 33.b. (m.in. D 45. Czerwieńca prawdziwa; D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku; D75.2 Nadpłytkowość szpiku)	bezpłatne	0
	Raferan-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzykawkę 0,5 ml (+igła)	5909990465316		95,04	99,79	99,79		bezpłatne	0
	Raferan-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzykawkę 0,5 ml (+igła)	5909990465415		142,56	149,69	149,69		bezpłatne	0
interferon alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mln j.m./ml	1 doza 1,2 ml + 12 zest. (1 zest: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, Interferonu alfa recombinaturo 2b	302,1	317,21	317,21	według załącznika C 34. (m.in. D 45. Czerwieńca prawdziwa; D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku; D75.2 Nadpłytkowość szpiku)	bezpłatne	0
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mln j.m./ml	1 doza 1,2 ml + 12 zest. (1 zest: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	528,66		bezpłatne	0

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Program lekowy										
darbopoetyna alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 10 µg/0,4 ml	1 amp.-strza 0,4 ml (b/op/blist)	5909990007608	1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę - darbopoetyna	68,04	71,44	71,44	według załącznika B.37 (Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek; ICD-10 N18)	bezpłatne	0
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 20 µg/0,5 ml	1 amp.-strz (z zab.igły(blist)) 0,5 ml	5909990738779		136,08	142,88	142,88		bezpłatne	0
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,3 ml	1 amp.-strz (z zab.igły(blist)) 0,3 ml	5909990738793		204,12	214,33	214,33		bezpłatne	0
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 40 µg/0,4 ml	1 amp.-strz (z zab.igły(blist)) 0,4 ml	5909990738847		272,16	285,77	285,77		bezpłatne	0
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/0,5 ml	1 amp.-strz (z zab.igły(blist)) 0,5 ml	5909990738861		340,2	357,21	357,21		bezpłatne	0
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 60 µg/0,3 ml	1 amp.-strz (z zab.igły(blist)) 0,3 ml	5909990738885		408,24	428,65	428,65		bezpłatne	0
	epoetyna alfa	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m	6 amp.-strz.		5909990072378	1043.0 czynniki stymulujące erytropoezę	162		170,1	170,1
Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 2000 j.m		6 amp.-strz.	5909990072392	324	340,2		340,2	bezpłatne	0	

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dołaty pacjenta [zł]
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 3 000 j.m	6 amp-strz.	5909990072439		486	510,3	510,3		bezpłatne	0
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 4 000 j.m	6 amp-strz.	5909990072453		648	680,4	680,4		bezpłatne	0
interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3 000 000 j.m	1 amp.a 1 ml	5909990861118	1024.1, Interferon alfa	105,84	111,13	111,13	według załącznika B.2. [Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; ICD-10 B18.2] i B.1. [Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B; ICD-10 B18.1]	bezpłatne	0
interferon alfa-2a	Raferan-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, Interferon alfa recombinaturo 2a	47,52	49,9	49,9	według załącznika B.2. [Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; ICD-10 B18.2] i B.1. [Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B; ICD-10 B18.1]	bezpłatne	0
	Raferan-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465316		95,04	99,79	99,79		bezpłatne	0
	Raferan-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465415		142,56	149,69	149,69		bezpłatne	0
interferon alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doza 1,2 ml + 12 zest. [1 zest: igła do wstrzyk. +	5909990858118	1024.3, Interferon alfa recombinaturo 2b	302,1	317,21	317,21	według załącznika B.2. [Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; ICD-10	bezpłatne	0

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją/ Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
		wacik)						E18.2) i E.1. (Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B; ICD-10 B18.1)		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doza 1,2 ml + 12 zest. (1 zest: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	528,66		bezpłatne	0
lenalidomid	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	5909990086696	1120.0, Lenalidomid	18155,8	19063,59	19063,59	według załącznika E.54. (Lenalidomid w leczeniu chorych na opanego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego; ICD-10 C90.0)	bezpłatne	0
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	5909990086702		19035,95	19987,75	19987,75		bezpłatne	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	5909990086764		20078,82	21082,76	21082,76		bezpłatne	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771		22086,35	23190,67	23190,67		bezpłatne	0

8 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu pierwotnego włóknienia szpiku oraz wtórnego włóknienia szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS.

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”. Główne informacje na temat powyższego programu lekowego zgodnie z projektem przedstawionym przez zleceniodawcę zawarto w aneksie 9.1.

W Tab. 22 przedstawiono strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS oraz z splenomegalią i objawami ogólnymi
Interwencja	ruksolitynib
Komparatory	placebo najlepsza dostępna terapia (BAT) definiowana jako brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów.
Analiza kliniczna	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • ocena objawów choroby przez pacjenta, • przeżycie bez progresji choroby, • przeżycie bez białaczki, • przeżycie całkowite, • ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów. Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.
Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • koszt całkowity terapii (zł), • lata życia skorygowane o jakość (QALY), • efektywność kosztowa (zł/QALY).

Wpływ na budżet

- wpływ na budżet płatnika publicznego,
- wpływ na wydatki pacjentów z tytułu współpłacenia za leki,
- organizacja systemu ochrony zdrowia,
- aspekty etyczne i społeczne.

9 ANEKS

9.1 Opis projektu programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.A”

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

9.2 System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg ESMO⁴⁰ i BCSH^{42,43}

Wytyczne	Jakość dowodów	Siła rekomendacji
ESMO	I co najmniej 1 duże, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dobrze przeprowadzone (małe prawdopodobieństwo błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań klinicznych z randomizacją bez wykazanej heterogeniczności	A silne dowody na skuteczność z znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
	II małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badanie kliniczne z podejrzeniem błędów (niższa jakość) lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań z wykazaną heterogenicznością	B silne lub umiarkowane dowody na skuteczność ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane
	III prospektywne, kohortowe badania	C niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty), opcjonalnie
	IV retrospektywne kohortowe badania lub badania kliniczno-kontrolne	D umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na negatywny efekt, ogólnie niezalecane
	V badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów	E silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na negatywny efekt, nigdy niezalecane
BCSH	A wysoka: kolejne badania z dużym prawdopodobieństwem nie zmieniają przekonania do oszacowanego efektu. Aktualne dane pochodzą z randomizowanych badań klinicznych, bez istotnych ograniczeń.	1 silna: istnieje pewność, że korzyści przewyższają lub nie przewyższają ryzyka. Rekomendacje stopnia 1 mogą być stosowane w sposób jednolity u większości pacjentów. Rozumieć jako „zalecane”.
	B umiarkowana: dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na przekonanie do oszacowanego efektu i mogą zmienić wartość oszacowania. Aktualne dane pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami (np.: niespójne wyniki, brak dokładności – szerokie przedziały ufności lub uchybienia metodologiczne – np.: brak zaslepienia, duży odsetek utraconych pacjentów, brak analizy ITT), lub stanowią	2 słaba: kiedy wielkość uzyskiwanej korzyści lub braku korzyści jest mniej pewna. Rekomendacje stopnia 2 wymagają rozsądku przy stosowaniu u poszczególnych pacjentów. Rozumieć jako „sugerowane”.

Wytyczne	Jakość dowodów	Siła rekomendacji
	bardzo silne dowody z badań obserwacyjnych lub serii przypadków (duże lub bardzo duże populacje, spójne oszacowanie co do wielkości uzyskanego efektu leczenia lub przedstawienie gradientu dawka - odpowiedź).	
	C niska: dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o szacowanym efekcie leczenia i prawdopodobnie zmienią wartości oszacowania. Aktualne dowody z badań obserwacyjnych, serii przypadków i opinii ekspertów.	- -

9.3 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 20.10.2015 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 10
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 40
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z placebo i najlepszą dostępną terapią (BAT).
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
opis procesu selekcji badań [...] w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu [...]	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku [...]	Zawarte w Analizie klinicznej ¹⁴
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1. Standardowe współczynniki zachorowalności na mielofibrozę według płci i 10-letnich grup wiekowych na terenie byłego województwa śląskiego w latach 1994-1998 (Homenda 2003 ⁶).....	11
Tab. 2. Współczynniki chorobowości wybranych nowotworów mieloproliferacyjnych skorygowane o wiek (na 100 tys. osób) w latach 2008-2010, na podstawie danych z USA. ⁸	11
Tab. 3. Histologiczne fazy mielofibrozy.....	14
Tab. 4. Kryteria diagnostyczne rozpoznania pierwotnej mielofibrozy wg WHO. ³⁵	16
Tab. 5. Kryteria diagnostyczne rozpoznania mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PPV-MF) i nadpłytkowości samoistnej (PET-MF) wg <i>Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i> (IWG-MRT). ³⁶	17
Tab. 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: mielofibroza pierwotna i mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.....	20
Tab. 7. System prognostyczny wg Dupriez u chorych na mielofibrozę.....	24
Tab. 8. Niekorzystne czynniki rakownicze chorych na mielofibrozę uwzględniane w systemach prognostycznych IPSS, DIPSS oraz DIPSS-Plus. ⁴⁰	25
Tab. 9. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemów prognostycznych (PSS i DIPSS-Plus). ⁴⁰	26
Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE).....	32
Tab. 11. Opublikowane badania kliniczne ruksolitynibu (Jakavi®) przeprowadzone w populacji pacjentów chorych na mielofibrozę.....	35
Tab. 12. Nieopublikowane badania kliniczne ruksolitynibu (Jakavi®) w monoterapii przeprowadzone w populacji pacjentów chorych na mielofibrozę.....	37
Tab. 13. Jakość danych i siła zaleceń dla leków w mielofibrozie wg najnowszych wytycznych ESMO i BSCH. ^{40,42,43}	42
Tab. 14. Najczęściej stosowane leki w praktyce klinicznej w leczeniu mielofibrozy w Polsce wg opinii ekspertów. ⁷⁶	43
Tab. 15. Działania niepożądane wraz z częstością występowania zgłaszane podczas terapii hydroksymocznikiem.....	47
Tab. 16. Wstępnie zidentyfikowane badania obserwacyjne hydroksymocznika w leczeniu mielofibrozy.....	49
Tab. 17. Pozostałe leki stosowane w mielofibrozie, niezarejestrowane w przedmiotowym wskazaniu.....	51
Tab. 18. Działania niepożądane leków stosowanych w terapii mielofibrozy, niezarejestrowanych w tym wskazaniu.....	54
Tab. 19. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych leku Jakavi®.....	60
Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące technologii alternatywnych.....	63
Tab. 21. Leki rekomendowane w leczeniu objawowym/paliatywnym mielofibrozy, finansowane ze środków publicznych w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r.....	69
Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	82

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Masywne powiększenie objętości śledziony u pacjenta z mielofibrozą (źródło: NICE).....	15
Ryc. 2. Krzywe przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu DIPSS (źródło: Passamonti 2010).....	26
Ryc. 3. Porównanie częstości stosowania leków w terapii mielofibrozy między praktyką kliniczną w Polsce oraz ramieniem BAT badania COMFORT-II.....	44

PIŚMIENNICTWO

¹ Mielofibroza. <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/mielofibroza> [dostęp 14.10.2015 r.]

² 2015/16 ICD-10-CM Diagnosis Codes

<http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/D37-D48/D47-/D47.4> [dostęp 14.10.2015 r.]

³ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 roku. Czerwieńca prawdziwa. Nadpłytkowość samoistna.

<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 29.09.2015]

⁴ Passamonti F, Rumi E, Pungolino E et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine*. 2004, 117 (10):755-761.

⁵ <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/myeloproliferative-neoplasms> [dostęp 29.09.2015]

⁶ Homenda W, Hellman A. Epidemiologia przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych w województwie śląskim w latach 1994 - 1998. *Acta Haematologica Polonica* 2003;43:419-31.

⁷ Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92(4):289-97.

⁸ Mehta J1, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):595-600.

⁹ Raport Orphanet

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [dostęp 29.09.2015]

¹⁰ Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. *International Journal of Hematology*. 2010, 91 (2):165-173

- ¹¹ Quintas-Cardama A, Vaddi K, Liu P et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2010;115:3109-17.
- ¹² Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:385-93
- ¹³ Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-1790
- ¹⁴ Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2009; 59 (3):171-191.
- ¹⁵ Kyrzcz-Krzemień S, Helbig G. Pierwotne wtóknienie szpiku - istotne postępy diagnostyczne i terapeutyczne. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 2, str. 257-264
- ¹⁶ Ahmed A, Chang CC (2006) Chronic idiopathic myelofibrosis: clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 130 (8):1133-1143.
- ¹⁷ Sędzimirska M. Samositne zwóknienie szpiku. *Acta Haematologica Polonica* 2007, 38, Nr 2, str. 153-162.
- ¹⁸ Hoffman R, Rondelli D (2007) Biology and treatment of primary myelofibrosis. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 346-354.
- ¹⁹ Le Bousse-Kerdiles MC, Martyre MC, Samson M (2008) Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur Cytokine Netw* 19 (2):69-80
- ²⁰ Visani G, Finelli C, Castelli U et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990;75:4-9
- ²¹ Thiele J (2009) Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disease. *American Journal of Clinical Pathology* 132 (2):261-280.
- ²² Abdel-Wahab OI, Levine RL (2009) Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annual Review of Medicine* 60 233-245.
- ²³ Scherber RM, Mesa RA (2011) Relevance of Weight Loss, Splenomegaly, and Hypocholesterolemia in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms — Implications for a JAK2 Inhibitor Era. *US Oncology & Hematology* 7 (1):61-63.

- ²⁴ Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med.* 2000; 342 (17):1255-1265.
- ²⁵ Szczeklik A, red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na 2010 rok. Medycyna Praktyczna. Kraków 2010.
- ²⁶ Mesa RA, Tefferi A. Emerging drugs for the therapy of primary and post essential thrombocythemia, post polycythemia vera myelofibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009;14:471-9.
- ²⁷ Rupoli S, Da Lio L, Sisti S et al. Primary myelofibrosis: a detailed statistical analysis of the clinicopathological variables influencing survival. *Ann Hematol* 1994;68:205-12.
- ²⁸ Mesa RA (2007) Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 355-362.
- ²⁹ Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007;110:4030-6.
- ³⁰ Lewndowski K. Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mielo proliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 1, 59-70.
- ³¹ Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011 Jul 14;118(2):401-8.
- ³² Morel P, Duhamel A, Hivert B et al. Identification during the follow-up of time-dependent prognostic factors for the competing risks of death and blast phase in primary myelofibrosis: a study of 172 patients. *Blood*. 2010; 115 (22):4350-4355.
- ³³ Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A (2005) Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 105 (3):973-977.
- ³⁴ National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA). Ruxolitinib (Jakavi) for the treatment of primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythaemia myelofibrosis. Manufacturer Submission. Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13687/62723/62723.pdf> [dostęp: 25.09.2015]
- ³⁵ Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2009;4:33-40.

³⁶ Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22:437-438.

³⁷ Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005; 90 (8):1128-1132.

³⁸ Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1979 Oct;43(2):185-90.

³⁹ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 roku. Pierwotna mielofibroza. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 25.09.2015]

⁴⁰ Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian J-J, Kröger N, Thiele J and Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v85-v99, 2015

<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Philadelphia-Chromosome-Negative-Chronic-Myeloproliferative-Neoplasms> [dostęp 25.09.2015]

⁴¹ National Cancer Institute. Chronic Myeloproliferative Neoplasms Treatment-for health professionals (PDQ®).

http://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp/chronic-treatment-pdq#section/_9 [dostęp 25.09.2015]

⁴² Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2012 Aug;158(4):453-71.

⁴³ Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12985/full> [dostęp 25.09.2015]

⁴⁴ Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011 Feb 20;29(6):761-70.

- ⁴⁵ Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai J, Simon M, Plantier I, Bauters F. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996; 88: 1013- 1018.
- ⁴⁶ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; 113 (13):2895-2901.
- ⁴⁷ Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010; 115 (9):1703-1708.
- ⁴⁸ Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011, 29 (4):392-397.
- ⁴⁹ Barosi G, Viarengo G, Pecci A et al. Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34+ cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2001; 98: 3249-3255.
- ⁵⁰ Jakavi®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu> [dostęp: 29.09.2015]
- ⁵¹ Zimmermann A, Zimmermann R. Sierocze produkty lecznicze. *Prawo w Farmacji*. Tom 65, nr 1, 2009.
- ⁵² European Commission: Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities* 2000, L 18/1.
- ⁵³ Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, Changelian P, O'Shea JJ. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Aug;12(4):464-70.
- ⁵⁴ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807.
- ⁵⁵ Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

⁵⁶ Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol* 2015;170:29-39.

⁵⁷ Jung CW, Shih LY, Xiao Z et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2015;56:2067-2074.

⁵⁸ Talpaz M1, Paquette R, Afrin L, Hamburg SI, Prchal JT, Jamieson K, et al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol* 2013 Oct 29;6(1):81.

⁵⁹ Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1117-27.

⁶⁰ A Clinical Study of Ruxolitinib in Patients With Primary Myelofibrosis (PM), Post-polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087059> [dostęp: 19.10.2015]

⁶¹ Study of Ruxolitinib (INCB018424) Sustained Release Formulation in Myelofibrosis Patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01340651?term=ruxolitinib&rank=15> [dostęp: 19.10.2015]

⁶² A Phase II Study of Re-treatment of Myelofibrosis Patients With Ruxolitinib/Jakavi After Treatment Interruption Due to Loss of Response and/or Adverse Event (ReTreatment Trial).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02091752?term=ruxolitinib&rank=8> [dostęp: 19.10.2015]

⁶³ Ruxolitinib Prior to Transplant in Patients With Myelofibrosis.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01790295?term=ruxolitinib&rank=5> [dostęp: 19.10.2015]

⁶⁴ Ruxolitinib in Combination With High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02469974?term=ruxolitinib&rank=9> [dostęp: 19.10.2015]

⁶⁵ Alternative Dosing Strategy of Ruxolitinib in Patients With Myelofibrosis.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01445769?term=ruxolitinib&rank=13> [dostęp: 19.10.2015]

⁶⁶ Momelotinib Versus Ruxolitinib in Subjects With Myelofibrosis (Simplify 1).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01969838?term=ruxolitinib&rank=30> [dostęp: 19.10.2015]

⁶⁷ Study of the JAK Inhibitor Ruxolitinib Administered Orally to Patients With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01317875?term=ruxolitinib&rank=53> [dostęp: 19.10.2015]

⁶⁸ JAK2 Inhibitors RUXOLITINIB in Patients With High or Intermediate Risk Primary or Secondary Myelofibrosis Eligible for Allogeneic Stem Cell Transplantation: a Prospective Multicentric Phase II Study.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01795677?term=ruxolitinib&rank=37> [dostęp: 19.10.2015]

⁶⁹ INC424 for Patients With Myelofibrosis, Post Polycythemia Myelofibrosis or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (MACS1632/2254).





<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01493414> [dostęp: 19.10.2015]

⁷⁰ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny z bytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 14.10.2015]

⁷¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

⁷² Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 19.10.2015]

⁷³ Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów w grudniu 2015 r. 




⁷⁴ NFZ. Statystyka JGP za rok 2014 Katalog: G - Choroby wątroby, dróg żółciowych, trzustki i śledziony. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=vrHhFsPhCqQ%3d> [dostęp: 19.10.2015]

⁷⁵ Haematological Malignancy Research Network: Myelofibrosis Audit. Last updated: 02 October 2012.

<https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjOuoKtqczJAhVmJnIKHRfbCOYQFgghMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.hmarn.org%2Fdownload.aspx%3Ftarget%3Ddocument%26id%3D3&usg=AFQjCNFH WczaxyEZ 3Su0z87xlfwp9JJ-rg> [dostęp 08.12.2015]

⁷⁶ Myelofibrosis (splenomegaly, symptoms) - ruxolitinib: Evidence Review Group report - factual accuracy check.

<https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-evidence-review-group-report-factual-accuracy-check2> [dostęp 08.12.2015]

⁷⁷ HYDROXYCARBAMID TEVA®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/2804602> [dostęp: 19.10.2015]

⁷⁸ Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M, Cervantes F (2010) Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Annals of Hematology* 89 (12):1233-1237.

⁷⁹ Löfvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol* 1988 Oct;41(4):375-81.

⁸⁰ Löfvenberg E, Wahlin A, Roos G, Ost A. Reversal of myelofibrosis by hydroxyurea. *Eur J Haematol* 1990 Jan;44(1):33-8.

⁸¹ Thromboreductin®. Ulotka dla pacjenta. <http://bazalekow.info/thromboreductin-5909990670154> [dostęp: 04.11.2015]

⁸² Encorton®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁸³ Eprex®. Ulotka dla pacjenta <http://leki-informacje.pl/lek/ulotka/412,eprex.html> [dostęp: 04.11.2015]

⁸⁴ Thalidomide Celgene®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁸⁵ Mercaptopurinum VIS 50®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Mercaptopurinum_VIS_50.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁸⁶ Danazol Jelfa®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/DanazolJelfa_tabl_200mg.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁹⁷ Roferon-A®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.roche.pl/content/dam/internet/corporate/roche/pl_PL/documents/SmPC/roferon_9.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁹⁸ Cytarabine Kabi®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/Chpl_cytarabine_kabi.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁹⁹ Alkeran®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Alkeran_2mg_tabl_powl.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁹⁰ Baza leków portalu Medycyna Praktyczna. Prednizon (opis profesjonalny). http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=681 [dostęp: 04.11.2015]

⁹¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruxsolitynib; 5 mg). http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_265_140512_stanowisko_134_Jakavi_5_mg_w_ref.pdf [dostęp 14.10.2015]

⁹² Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruxsolitynib; 15 mg). http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_266_140512_stanowisko_135_Jakavi_15_mg_w_ref_poprawne.pdf [dostęp 14.10.2015]

⁹³ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruxsolitynib). http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_267_140512_stanowisko_136_Jakavi_20_mg_w_ref.pdf [dostęp 14.10.2015]

⁹⁴ Rekomendacja nr 120/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi Ruxsolitynib. http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/REK/RP_120_2014_Jakavi_%28ruxsolitynib%29.pdf [dostęp 14.10.2015]

⁹⁵ Public Summary Document-March 2015 PBAC Meeting. RUXOLITINIB tablets 5mg, 15mg and 20mg; Jakavi®; Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/ruxolitinib-psd-march-2015.pdf> [dostęp 14.10.2015]

⁹⁶ pCODR Expert Review committee (pERC). Final recommendation. Ruxolitinib. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-jakavinyelofibro-fin-rec.pdf> [dostęp: [dostęp: 14.10.2015]].

⁹⁷ informacja przekazana przez zleceniodawcę raportu

⁹⁸ Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Ruxolitinib (Jakavi). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ruxolitinib_Jakavi_FINAL_February_2015_for_website.pdf [dostęp: 14.10.2015]

⁹⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ruxolitinib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-142/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf)

[142/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-142/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf) [dostęp 14.10.2015]

¹⁰⁰ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. Vom 7. März 2013 [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf)

[XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf) [dostęp 14.10.2015]

¹⁰¹ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. Vom 6. November 2014 [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf)

[XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf) [dostęp 14.10.2015]

¹⁰² Haute Autorité de Santé. JAKAVI - CT 12530 - English version. Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/en/jakavi?xtnc=&xtrc=1 [dostęp: 14.10.2015]

¹⁰³ National Centre for Pharmacoeconomics Ireland. Ruxolitinib (Jakavi®). <http://www.ncpe.ie/drugs/ruxolitinib-jakavi/> [dostęp 14.10.2015]

¹⁰⁴ National Institute for Health and Care Excellence. TA289 Myelofibrosis (splenomegaly, symptoms) - ruxolitinib: guidance. Źródło: <http://guidance.nice.org.uk/TA289/Guidance/pdf/English> [dostęp: 14.10.2015]

¹⁰⁵ Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r. http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/064/ORP/U_11_175_1403_28_opinia_62_Thromboreductin%28anagrelid%29_off_label_art40_utajnione.pdf [dostęp 14.10.2015]

¹⁰⁶ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2014 z dnia 28 marca 2014 r. http://www.aotn.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/014/SRP/U_11_162_1403_28_stanowisko_104_lenalidomid_D47.1_chem_niest.pdf [dostęp 14.10.2015]

¹⁰⁷ Rekomendacja nr 92/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/014/REK/RP_92_2014_le_nalidomid.pdf [dostęp 14.10.2015]

¹⁰⁹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 215/2013 z dnia 14 października 2013 r.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/227/SRP/U_30_484_1310_14_stanowisko_215_anagrelid.pdf [dostęp 14.10.2015]

¹⁰⁹ Rekomendacja nr 142/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/227/REK/RP_142_2013_Anagrelid.pdf [dostęp 14.10.2015]

¹¹⁰ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2013 z dnia 4 lutego 2013
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/008/SRP/U_4_55_130204_stanowisko_36_Vercyte_pipobroman.pdf [dostęp 15.10.2015]

¹¹¹ Rekomendacja nr 23/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/008/REK/RP_23_2013_Vercyte_czerwienica.pdf [dostęp 15.10.2015]

¹¹² Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> [dostęp: 2.11.2015]

¹¹³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [dostęp: 08.01.2016]

¹¹⁴ [REDAKTED] Ruksolitynik (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza kliniczna. Warszawa 2015.