



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Besremi (ropeginterferon alfa-2b)
we wskazaniu
mielofibroza (ICD-10 C96.7)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.172.2020

Data ukończenia: 07.01.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AOP Orphan Pharmaceuticals AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EBM	skala jakości dowodów w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu (Evidence Based Medicine)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society of Medical Oncology
ET	nadpłytkowość samoistna
ET-MF	mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej
FDA	Amerykańska Agencja Leków i Żywności
HU	hydroksymocznik/hydroksykarbamid
IFN	interferon
JAK	inhibitory kinazy Janusowej
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
MF	mielofibroza
MPN	nowotwory mieloproliferacyjne
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	numer amerykańskiego rejestru badań klinicznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEG	polietyloglikol
PMF	Mielofibroza pierwotna
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PV	czerwienica prawdziwa
PV-MF	mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Opis metodyki przeglądu.....	10
3.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	11
3.4. Dodatkowe informacje.....	12
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	16
6. Konkurencyjność cenowa	19
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
8. Piśmiennictwo	21
9. Załączniki.....	22
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15 grudnia 2020 r., znak PLD.4530.3894.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 16 grudnia 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Na podstawie załączonych informacji do zlecenia podjęto decyzję o przygotowaniu raportu dotyczącego możliwości zastosowania ropeginterferonu we wtórnej mielofibrozie w przebiegu nadpłytkowości samoistnej w populacji pacjentów dorosłych po uprzednim zastosowaniu interferonu, interferonu pegylowanego oraz z przeciwwskazaniami do leczenia ruksolitynibem w ramach obowiązującego programu lekowego B.81.

Produkt leczniczy Besremi nie był oceniany we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Mielofibroza związana jest z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN-MF). Dzieli się na pierwotną rozwijającą się de novo PMF (MPN BCR-ABL1-ujemny) oraz wtórną do czerwienicy prawdziwej (PPV-MF) lub samoistnej nadpłytkowości (PET-MF). MPN-MF jest najcięższą postacią nowotworu mieloproliferacyjnego, związaną z niewydolnością szpiku kostnego, ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej.

Wnioskowane jest wskazanie mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

Roczna zapadalność mielofibrozy wtórnej po nadpłytkowości samoistnej wynosi od 12 do 35.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W zasobach Agencji nie odnaleziono opinii od ekspertów dotyczących oceny stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek. W związku z czym przyjęto, że skutkiem mielofibrozy wtórnej mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących wnioskowanego problemu zdrowotnego.

W ChPL Besremi zamieszczono informację, że siła działania tego produktu leczniczego nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka z tej samej klasy terapeutycznej (interferonu), w związku z czym odstąpiono od przedstawiania wyników badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa interferonów lub interferonów pegylowanych.

Podczas przeglądu publikacji odnaleziono prace będącymi niesystematycznymi przeglądami literatury, w których opisano miejsce ropeginterferonu alfa-2b w praktyce klinicznej, który postrzegany jest jako technologia nowa, wymagająca dalszych badań, EMA i FDA zarejestrowały tą cząsteczkę w leczeniu PV.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Besremi. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, National Comprehensive Cancer Network oraz European Society For Medical Oncology. W sytuacji gdy pacjent nie kwalifikuje się do przeszczepu hemopoetycznych komórek macierzystych, zastosowania terapii polegającej na podaniu ruksolitynibu/fedratynibu odnaleziono wytyczne kliniczne, zalecają

leczenie objawowe lub zaproponowanie pacjentowi udział w badaniu klinicznym. Stwierdzono, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii 6 dawek po 250 mg wynosi ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. z uwagi na instrumenty podziału ryzyka.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL we wnioskowanej populacji przez 3 miesiące terapii wyniesie od ██████████ zł do ██████████ zł brutto.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15 grudnia 2020 r., znak PLD.4530.3894.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 16 grudnia 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg

we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- pacjentka z rozpoznaniem wtórnej do nadpłytkowości mielofibrozy: CALR¹(+), ASXL²(-), IPSS-1³ zdiagnozowanej w 11.2017,
- nadpłytkowość samoistna zdiagnozowana w 2006 roku,
- leczona IFN (28.05.2018-14.01.2019) - bardzo zła tolerancja terapii,
- zmiana preparatu na pegylowany w 02.2019 – początkowo obserwowano dość dobrą tolerancję, ale stopniowo nasiliły się efekty uboczne,
- pacjentka podjęła decyzję o terapii ropegIFN na własną rękę - rozpoczęcie terapii w 07.2020 r. – bardzo dobra tolerancja terapii, poprawa wyników morfologii, lepsze samopoczucie.
- pacjentka obecnie nie kwalifikuje się do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku ani do terapii ruksolitynibem. Brak alternatywnego równie skutecznego i bezpiecznego leczenia dla pacjentki.

Rpeginterferon alfa-2b nie był oceniany w żadnym wskazaniu.

Opinia konsultanta w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na problem zdrowotny

Pacjentka z rozpoznaniem wtórnej do nadpłytkowości mielofibrozy CALR (+), ASXL(-), 46,XX, IPSS-1 zdiagnozowanej w 11.2017. Nadpłytkowość samoistna dgn 2006. Chora dotychczas leczona IFN (28.05.2018-14.01.2019) - bardzo zła tolerancja terapii. Następnie zmiana preparatu na pegylowany w 02.2019 - początkowo dość dobra tolerancja, ale stopniowo nasiliły się efekty uboczne, które uniemożliwiły kontynuowanie terapii. Pacjentka podjęła decyzję o terapii ropegIFN na własną rękę - rozpoczęcie terapii w 07.2020 r. – bardzo dobra tolerancja terapii, poprawa wyników morfologii, lepsze samopoczucie. Pacjentka obecnie nie kwalifikuje się do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku ani do terapii ruksolitynibem. Brak alternatywnego równie skutecznego i bezpiecznego leczenia dla pacjentki. W chwili obecnej pacjentka wyczerpała dostępne opcje terapeutyczne i jedynym lekiem dającym szansę na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie życia jest ropegIFN.

Na podstawie załączonych informacji do zlecenia podjęto decyzję o przygotowaniu raportu dotyczącego możliwości zastosowania ropeginterferonu we wtórnej mielofibrozie w przebiegu nadpłytkowości samoistnej w populacji pacjentów dorosłych po uprzednim zastosowaniu interferonu, interferonu pegylowanego oraz z przeciwwskazaniami do leczenia ruksolitynibem w ramach obowiązującego programu lekowego B.81.

¹ Mutacje w obrębie eksonu 9 genu kalretikuliny (CALR) występują u wielu pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi, którzy nie posiadają mutacji w genie JAK2. Mutacje w genie CALR są charakterystyczne dla pacjentów z nadpłytkowością samoistną oraz mielofibrozą, natomiast nie występują u pacjentów z czerwienicą prawdziwą. Obecność mutacji w eksonie 9 genu CALR jest związana z lepszym rokowaniem u chorych z nadpłytkowością samoistną.

² Gen ASXL1 (additional sex combs like 1) znajduje się w regionie chromosomalnym 20q11 i może być dotknięty nowotworami hematologicznymi. Wykazano, że mutacje ASXL1 występują w około 10% zespołów mielodysplastycznych (MDS) i 40% przewlekłych białaczek mielomonocytowych. Mutacje były głównie heterozygotyczne, z przesunięciem ramki odczytu i zlokalizowane w eksonie 12.

³ Wynik w skali International Prognostic Scoring System - system oceny pacjentów z zespołem mielodysplastycznym stratyfikujący ryzyko transformacji w ostrą białaczkę i oceniający medianę przeżycia, wskazuje na pośrednie ryzyko, co oznacza medianę przeżycia wynoszącą 3,5 roku oraz 30% ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 C96.7 – Inne określone złośliwe nowotwory tkanki limfatycznej, hematopoetycznej i pokrewnych

D47.4 - zwłóknienie szpiku kostnego (mielofibroza), przewlekłe idiopatyczne zwłóknienie szpiku (z lub bez metaplastji szpiku), mieloskleroza (megakariocytic) z metaplastją szpiku, wtórna mielofibroza w chorobie mieloproliferacyjnej (PV lub ET)

Mielofibroza związana jest z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN-MF). Dzieli się na pierwotną rozwijającą się de novo PMF (MPN BCR-ABL1-ujemny) oraz wtórną do czerwienicy prawdziwej (PPV-MF) lub samoistnej nadpłytkowości (PET-MF). MPN-MF jest najcięższą postacią nowotworu mieloproliferacyjnego, związaną z niewydolnością szpiku kostnego, ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej.

Jest rzadkim typem nowotworu szpiku kostnego, w którym szpik zostaje zastąpiony tkanką włóknistą. Rak rozwija się, gdy mutacja występuje w DNA pojedynczej hematopoetycznej komórki macierzystej. Gdy zmutowana krwinka replikuje się i dzieli, przechodzi wraz z mutacją do nowych komórek. Ostatecznie ta nieprawidłowa produkcja komórek wyprzedza zdolność szpiku kostnego do wytwarzania wystarczającej ilości prawidłowych krwinek.

Kiedy szpik kostny nie jest w stanie wytworzyć wystarczającej liczby krwinek, skutkiem może być ciężka niedokrwistość, w przebiegu której obserwuje się osłabienie, ból kości, zmęczenie i zwiększone ryzyko infekcji. Nieprawidłowy wzrost komórek krwiotwórczych może również mieć miejsce poza szpikiem kostnym, zwany „hematopoezą pozaszpikową”, w takich narządach, jak wątroba, śledziona, płuca, węzły chłonne i rdzeń kręgowy, powodując obrzęk.

W przebiegu MF powstają dodatkowe megakariocyty, powodując uwolnienie się zbyt wielu płytek krwi a cytokin do szpiku stymulujących rozwój tkanki włóknistej.

Wnioskowane jest wskazanie mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

Źródło: EBMT/ELN 2015, LLS 2012

Epidemiologia

Mielofibroza w przebiegu nadpłytkowości samoistnej występuje u od 2 do 6% pacjentów. Szacuje się, że zapadalność roczna na nadpłytkowość samoistną wynosi 1,5/100 000.

Źródło: PTOK 2020a

Rokowanie

Medianę przeżycia szacuje się na 6 lat w zależności od wyniku skali prognostycznej IPSS.

Tabela 1. Kategorie ryzyka zgodnie ze skalą IPSS

Punktacja	Mediana przeżycia (lata)	Transformacja w AML (%)	Kategoria ryzyka
0	5,7	19	Małe ryzyko
0,5 – 1,0	3,5	30	Pośrednie ryzyko (1)
1,5 – 2,0	1,2	65	Pośrednie ryzyko (2)
≥ 2,5	0,4	100	Duże ryzyko

Źródło: EBMT/ELN 2015, Greenberg 1997

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W zasobach Agencji nie odnaleziono opinii od ekspertów dotyczących oceny stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek. W związku z czym przyjęto, że skutkiem mielofibrozy wtórnej mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Besremi]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Besremi (ropeginterferon alfa-2b), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg
Wnioskowane wskazanie	mielofibroza (ICD-10 C96.7)
Wskazania zarejestrowane	Produkt Besremi jest wskazany do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. Należy wskazać, że wskazanie zarejestrowane nie obejmuje wnioskowanego (off-label).
Wnioskowane dawkowanie	1 x 1 ampulka co 2 tygodnie
Mechanizm działania	Interferon alfa należy do klasy interferonów typu I, które wykazują działanie komórkowe, wiążąc się z receptorem międzybłonowym nazywanym receptorem interferonu alfa (INFAR). Wiązanie z INFAR uruchamia zstępującą kaskadę sygnałową poprzez aktywację kinaz, w szczególności kinazy janusowej 1 (JAK1), kinazy tyrozynowej 2 (TYK2) i aktywatora białek transkrypcyjnych (STAT). Translokacja jądrowa białek STAT kontroluje różne programy ekspresji genów i warunkuje różne odpowiedzi komórkowe. Interferon alfa wykazuje także hamujący wpływ na proliferację krwiotwórczych komórek progenitorowych i komórek progenitorowych fibroblastów w szpiku kostnym oraz antagonizm wobec czynników wzrostu i innych cytokin, które mają udział we wóknieniu szpiku. Mechanizmy te mogą uczestniczyć w działaniu leczniczym interferonu alfa u chorych z czerwienicą prawdziwą. Ponadto wykazano, że interferon alfa może zmniejszyć zawartość zmutowanego allelu JAK2V617F u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (mutacja punktowa V617F w kinazie JAK2 jest cechą charakterystyczną czerwienicy prawdziwej i występuje u około 95% chorych).
Droga podania	podskórną
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ropeginterferonu alfa-2b we wskazaniu mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 C96.7), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 04.01.2021. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 9.1 *Strategia wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	mielofibroza wtórna do nadpłytkowości samoistnej uprzednie wykorzystanie interferonu, PEGinterferonu	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	ropeginterferon alfa-2b	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących wnioskowanego problemu zdrowotnego.

3.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań, spełniających kryteria selekcji badań.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Brak włączonych badań.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania ropeginterferonu alfa-2b jako terapii mielofibrozy wtórnej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Prawdopodobnie wynika to stąd, że wnioskowany problem zdrowotny jest zjawiskiem rzadkim, a zastosowanie wnioskowanej technologii dotychczas było rozpatrywane w innych jednostkach chorobowych, co skutkuje brakiem specyficznych badań klinicznych.

W ChPL Besremi zamieszczono informację, że siła działania tego produktu leczniczego nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka z tej samej klasy terapeutycznej (interferonu), w związku z czym odstąpiono od przedstawiania wyników badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa interferonów lub interferonów pegylowanych.

Podczas przeglądu publikacji odnaleziono prace będącymi niesystematycznymi przeglądami literatury, w których opisano miejsce ropeginterferonu alfa-2b w praktyce klinicznej, który postrzegany jest jako technologia nowa, wymagająca dalszych badań.

Bose 2020

W publikacji opisano, że u niektórych pacjentów mielofibroza (MF) rozwija się jako powikłanie wolno postępujących nowotworów mieloproliferacyjnych takich jak czerwienica prawdziwa (PV) lub nadpłytkowość samoistna (ET). Pacjenci z PV lub ET, którzy wymagają leczenia farmakologicznego, są zazwyczaj leczeni hydroksymocznikiem (HU), podczas gdy w MF podstawą leczenia są terapie celowane takie jak inhibitory kinazy Janusowej (JAK) czy interferony, które mają istotne ograniczenia oraz obarczone są licznymi przeciwwskazaniami.

Rpeginterferon alfa-2b (ropeg, dawniej P1101) opisany jest jako nowy, długo działający monopegylowany interferon alfa-2b, który został zarejestrowany w Europie w 2019 r. w leczeniu PV u pacjentów bez objawowej splenomegalii. Autorzy publikacji zwrócili również uwagę, że ropeginterferon ma potencjał, aby zmienić dotychczasowy sposób leczenia zarówno w przypadku PV z wysokim, jak i niskim ryzykiem. W USA rozpoczęto badanie kliniczne dotyczące porównania skuteczności ropeginterferonu z anagrelidem u pacjentów z ET opornych lub nietolerujących HU (NCT04285086⁴).

How 2020

Autorzy publikacji przedstawili zatwierdzenia i zalecenia FDA. Obecnie interferon alfa jest zarejestrowany w leczeniu białaczki włochatokomórkowej, wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, czerniaka złośliwego, mięsaka Kaposiego związanego z AIDS, chłoniaka grudkowego i kłykcin kończystych. Ponadto przedstawiono konsensus ekspercki, dotyczący stosowania standardowego interferonu, pegylowanego interferonu i ropeginterferonu w nowotworach hematologicznych w tym mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Philadelphia - mielofibrozie niskiego ryzyka, PV, ET wysokiego ryzyka jako leczenie pierwszego rzutu (alternatywa dla hydroksymocznika u młodych pacjentów lub pacjentek rozważających ciężę [NCCN]; European Leukemia Net zaleca interferon jako akceptowalny pierwszy rzut postaci wymagających cytoredukcji).

Wnioski dotyczące dowodów naukowych są zbieżne z publikacją Bose 2020 – dane z badań dotyczących zastosowania ropeginterferonu w czerwienicy prawdziwej oraz trwającego badania dotyczącego nadpłytkowości samoistnej.

⁴ Rpeginterferon Alfa-2b (P1101) vs. Anagrelide in Essential Thrombocythemia Patients With Hydroxyurea Resistance or Intolerance,

Jest to otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z aktywną kontrolą, mające na celu porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji po 12 miesiącach leczenia jako terapia drugiej linii u pacjentów z ET.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04285086?term=ropeginterferon+alfa-2b&draw=2&rank=2>

Komentarz analityków Agencji – ograniczenia

Nie odnaleziono żadnych informacji pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ropeginterferonu w mielofibrozie wtórnej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

Z uwagi na odmienny przebieg czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, mielofibrozy nie ma możliwości ekstrapolacji wyników z innych prób klinicznych.

3.4. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą zaburzenia rytmu serca (serce bije bardzo szybko i nierówno), zmniejszenie liczby krwinek białych i liczby komórek biorących udział w krzepnięciu krwi, bóle mięśni lub stawów, objawy grypopodobne, uczucie zmęczenia; w badaniu krwi: zwiększenie aktywności enzymu gamma-glutamylotransferaza.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Etap dostosowania dawki

Zalecane dawkowanie podczas etapu dostosowania dawki ropeginterferonu alfa-2b skutkuje wydłużonym czasem potrzebnym do osiągnięcia indywidualnej optymalnej dawki w porównaniu z hydroksymocznikiem. W badaniu klinicznym prowadzonym nad czerwienicą prawdziwą średni okres dostosowania indywidualnej dawki ropeginterferon alfa-2b wyniósł 3,7 miesiąca podawania leku, a hydroksymocznikiem około 2,6 miesiąca. W związku z tym inne produkty lecznicze (np. hydroksymocznik) mogą być preferowane u pacjentów, u których konieczne jest wczesne zmniejszenie podwyższonych parametrów hematologicznych w celu zapobiegnięcia zakrzepicy lub krwawieniom.

W trakcie etapu dostosowywania dawki skuteczność zmniejszania ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych związanych z leżącą u ich podstaw chorobą może nie być w pełni określone. Pacjentów należy uważnie monitorować, szczególnie podczas etapu dostosowywania dawki. Badanie krwi, łącznie z określeniem hematokrytu oraz liczby leukocytów i płytek krwi, należy wykonywać regularnie, również po określeniu indywidualnej optymalnej dawki. Konieczna może okazać się flebotomia jako leczenie doraźne w celu unormowania nadlepkości krwi.

Układ endokrynologiczny

Przed rozpoczęciem leczenia ropeginterferonem alfa-2b, istniejące choroby tarczycy powinny być wyleczone i kontrolowane za pomocą konwencjonalnego leczenia. U pacjentów, u których w trakcie przyjmowania ropeginterferonu alfa-2b wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia czynności tarczycy, należy oznaczyć stężenie hormonu tyreotropowego (TSH). Leczenie można kontynuować jeżeli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych.

Podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa obserwowano przypadki wystąpienia cukrzycy. U pacjentów, u których choroba ta, nie może być skutecznie kontrolowana przez leki, nie należy rozpoczynać leczenia ropeginterferonem alfa-2b. U pacjentów, u których choroba ta wystąpiła w trakcie leczenia i nie może być skutecznie kontrolowana lekami, należy przerwać podawanie ropeginterferonu alfa-2b. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) W trakcie klinicznego programu badawczego u niektórych pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b obserwowano objawy ze strony OUN, w szczególności depresję.

W przypadku stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, takie jak myśli samobójcze, próby samobójcze, agresja, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, manie i splątanie. Zaleca się uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia zaburzeń psychicznych, a w przypadku ich stwierdzenia lekarz prowadzący powinien rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych nasilają się, zaleca się przerwanie leczenia ropeginterferonem alfa-2b. Ropeginterferonu alfa-2b nie należy podawać pacjentom, u których występują lub występowały w przeszłości ciężkie zaburzenia psychiczne, w szczególności ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa mogą wystąpić choroby serca, takie jak kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków i choroba niedokrwienna serca. Należy uważnie obserwować pacjentów z istniejącą lub występującą w przeszłości chorobą układu sercowo-naczyniowego w trakcie leczenia ropeginterferonem alfa-2b. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką, występującą wcześniej chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz u pacjentów, którzy niedawno przebyli udar lub zawał mięśnia sercowego.

Układ oddechowy

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano zaburzenia układu oddechowego, takie jak nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc lub nadciśnienie płucne. Pacjentów, u których wystąpią objawy zaburzeń układu oddechowego, należy uważnie monitorować, a w razie potrzeby przerwać leczenie ropeginterferonem alfa-2b.

Narząd wzroku

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano zaburzenia oka, takie jak retinopatia, krwotok do siatkówki, wysięk do siatkówki, odwarstwienie siatkówki i niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty wzroku. Przed leczeniem ropeginterferonem alfa-2b i w jego trakcie u pacjentów, w szczególności tych z retinopatią związaną z chorobą, taką jak cukrzyca lub nadciśnienie, należy wykonywać badanie okulistyczne. U każdego pacjenta zgłaszającego osłabienie widzenia lub utratę wzroku lub inne objawy ze strony narządu wzroku należy niezwłocznie przeprowadzić badanie okulistyczne. U pacjentów, u których wystąpiły nowe zaburzenia oka lub objawy uległy pogorszeniu, należy rozważyć przerwanie leczenia ropeginterferonem alfa-2b.

Ostra nadwrażliwość

W trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi zawierającymi interferon alfa rzadko obserwowano ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (takie, jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli czy anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji, należy przerwać podawanie ropeginterferonu alfa-2b i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie. Przemijające wysypki skórne nie wymagają przerwania leczenia.

Czynność wątroby

Leczenie interferonem alfa zostało powiązane z hepatotoksycznością związaną z potencjalnie znacznym wzrostem aktywności enzymów wątrobowych. U pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C i leczonych innymi produktami leczniczymi zawierającymi interferon alfa zgłaszano przypadki niewydolności wątroby. U pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b obserwowano zwiększenie aktywności ALT (≥ 3 -krotnie ponad górny limit normy), AST (≥ 3 -krotnie ponad górny limit normy) i GGT (≥ 3 -krotnie ponad górny limit normy) oraz wzrost stężenia bilirubiny (> 2 -krotnie ponad górny limit normy). Zmiany te miały przeważnie charakter przejściowy i występowały w pierwszym roku leczenia. U pacjentów przewlekle leczonych ropeginterferonem alfa-2b, zgłaszano zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów długotrwale leczonych ropeginterferonem alfa-2b należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych i czynność wątroby. Leczenie ropeginterferonem alfa-2b należy przerwać, jeżeli, mimo zmniejszenia dawki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych postępuje i jest klinicznie istotny. U pacjentów, u których w trakcie leczenia pojawiają się objawy zaburzeń czynności wątroby, należy przerwać stosowanie ropeginterferonu alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby.

Czynność nerek

Pacjentów należy monitorować bez względu na zastosowaną dawkę początkową i nasilenie zaburzeń czynności nerek. W przypadku pogorszenia się czynności nerek w trakcie leczenia, należy przerwać stosowanie ropeginterferonu alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b jest przeciwwskazany u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia zębów i przyzębia

W przypadku stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa zgłaszano zaburzenia zębów i przyzębia, które mogą prowadzić do utraty zębów. Ponadto, w trakcie długotrwałego leczenia ropeginterferonem alfa-2b wystąpienie suchości jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby i błonę śluzową

jamy ustnej. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty.

Zaburzenia skóry

Stosowanie ropeginterferonu alfa-2b wiąże się z zaburzeniami skóry (świąd, łysienie, wysypka, rumień, łuszczyca, skóra pergaminowata-barwnikowa, zapalenie skóry trądzikopodobne, hiperkeratoza, nadmierne pocenie). W przypadku wystąpienia lub nasilenia objawów zaburzeń skóry, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Substancje pomocnicze

Produkt Besremi zawiera alkohol benzylowy. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie wskazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ropeginterferonu alfa-2b na rozród i rozwój potomstwa. Wykazano, że interferon alfa ma działanie poronne na ssaki z rzędu naczelnych i przewiduje się, że ropeginterferon alfa-2b ma podobny wpływ. Nie oceniono wpływu na płodność.

Nie wiadomo, czy substancja czynna produktu leczniczego przenika do mleka zwierząt doświadczalnych lub mleka ludzkiego

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

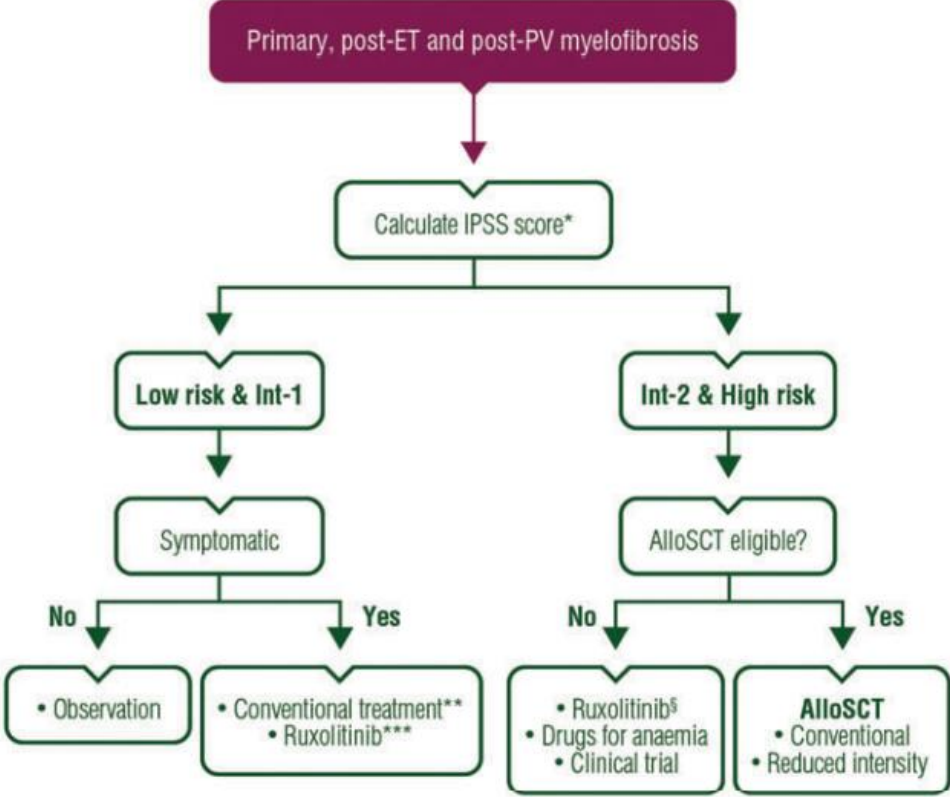
Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Besremi. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 04.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- światowe: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- europejskie: European Society For Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ESMO 2015	<p>Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p> <p>[Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne z ujemnym chromosomem Philadelphia: wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji]</p> <p>Nie zaleca się innej terapii niż allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych w przypadku pierwotnej mielofibrozy i mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej lub czerwonicy prawdziwej. Leczenie jest zasadniczo paliatywne i jest oparte na głównych objawach, niedokrwistości i splenomegalii.</p>  <pre> graph TD A[Primary, post-ET and post-PV myelofibrosis] --> B[Calculate IPSS score*] B --> C[Low risk & Int-1] B --> D[Int-2 & High risk] C --> E[Symptomatic] E -- No --> F[• Observation] E -- Yes --> G[• Conventional treatment** • Ruxolitinib***] D --> H[AlloSCT eligible?] H -- No --> I[• Ruxolitinib§ • Drugs for anaemia • Clinical trial] H -- Yes --> J[AlloSCT • Conventional • Reduced intensity] </pre> <p>** Hydroksymocznik w objawowym powiększeniu śledziony w krajach, w których ruksolitynib nie jest zarejestrowany u pacjentów z grupy niskiego ryzyka. Jeśli problemem jest niedokrwistość, erytropoetyna, kortykosteroidy, danazol, immunomodulatory lub splenektomia.</p> <p>*** Dotyczy pacjentów z objawową splenomegalią i / lub objawami ogólnoustrojowymi, jeśli etykieta na to zezwala.</p> <p>§ Dla pacjentów z objawową splenomegalią i / lub objawami konstytucyjnymi.</p>

	<p><i>PV - czerwienica prawdziwa; ET - trombocytemia samoistna; HU - hydroksymocznik; IPSS - międzynarodowy prognostyczny system punktacji; Int - średniozaawansowany; AlloSCT - allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.</i></p> <p>Schemat przedstawia algorytm postępowania w przypadku mielofibrozy pierwotnej oraz wtórnej. Postępowanie uzależnione jest od skali IPSS. W przypadku niskiego ryzyka dalsze leczenie zależy od obrazu klinicznego. Wysokim ryzykiem należy rozważyć przeszczep komórek macierzystych, w przypadku dyskwalifikacji zaleca się ruksolityn b, leki stosowane w leczeniu anemii oraz udział w badaniu klinicznym.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>NCCN 2020</p>	<p>Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2020 – May 2, 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [Nowotwory mieloproliferacyjne Wersja 1.2020 - 2 maja 2020 r Wytyczne NCCN dotyczące praktyki klinicznej w onkologii (wytyczne NCCN)]</p> <p>Istnieją 3 cele leczenia mielofibrozy. Pierwszym jest zmniejszenie objawów. Drugim celem leczenia jest poprawa morfologii krwi. Trzecim celem jest zmniejszenie szansy przejścia nowotworów mieloproliferacyjnych na ostrą białaczkę szpikową. Leczenie opiera się na perspektywach raka i objawach. Lekarze używają systemów punktacji do oceny perspektyw raka. Preferowana jest skala Dynamic International Prognostic Scoring System Plus w trakcie leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko to zero punktów w DIPSS-PLUS • Intermediate-1 to wynik 1 w DIPSS-PLUS • Intermediate-2 to wynik 2 lub 3 w DIPSS-PLUS • Wysokie ryzyko to wynik od 4 do 6 w DIPSS-PLUS <p><u>Leczenie mielofibrozy przy stwierdzonym niskim ryzyku</u></p> <p>Przy braku objawów zaleca się obserwację lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p>W sytuacji choroby objawowej zaleca się obserwację, w niektórych przypadkach podanie ruksolitynib, podanie peginterferonu alfa-2a lub hydroksymocznika, jeśli cytoredukcja wykazałaby poprawę stanu pacjenta. Zaleca się również zaproponowanie pacjentowi udziału w badaniu klinicznym. W przypadku odpowiedzi na leczenie należy je kontynuować. Przy braku odpowiedzi lub jej utracie należy zmienić tryb leczenia. W sytuacji gdy choroba postępuje rozpatruje się zalecenia dotyczące leczenia mielofibrozy z wysokim ryzykiem.</p> <p><u>Leczenie mielofibrozy przy stwierdzonym wysokim ryzyku</u></p> <p>Jeżeli pacjent się do tego kwalifikuje zaleca się allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. W innym przypadku, w zależności od liczby płytek krwi należy zaproponować pacjentowi udział w badaniu klinicznym, podanie ruksolitynibu lub fedratynibu ($\geq 50 \times 10^9/L$), lub wyłącznie zaproponowanie w badaniu klinicznym ($< 50 \times 10^9/L$).</p> <p>W przypadku odpowiedzi na leczenie należy je kontynuować. Przy braku odpowiedzi lub jej utracie należy zmienić tryb leczenia podając fedratynib (dla pacjentów wcześniej leczonych ruksolityn b). W sytuacji, gdy choroba postępuje rozpatruje się zalecenia dotyczące leczenia mielofibrozy zaawansowanej lub ostrej białaczki szpikowej.</p> <p><u>Leczenie zaawansowanej mielofibrozy/ostrej białaczki szpikowej</u></p> <p>Jeżeli pacjent kwalifikuje się do przeszczepu zaleca się udział w badaniu klinicznym; wywołanie remisji środkami hipometylującymi (azacytydyna lub decytabina), lub intensywną chemioterapię indukcyjną, a następnie allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. W przypadku, gdy pacjent nie kwalifikuje się do przeszczepu należy podać leki hipometylujące (azacytydyna lub decytabina) lub rozpocząć chemioterapię indukcyjną o niskiej intensywności.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: 2A</i></p> <p>Kategorie dowodów:</p> <p>Kategoria 1 W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p>Kategoria 2A W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p>Kategoria 2B W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p>Kategoria 3 W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>

PTOK 2020	<p>Pierwotna mielofibroza</p> <p>Jedyną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla chorych o przewidywanym krótkim OS.</p> <p><u>Chorzy kwalifikujący się do leczenia allo-HSCT</u></p> <p>Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia (< 5 lat), chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS należy kwalifikować do allo-HSCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury. U chorych na PMF wiąże się ona z wysoką (30–40%) śmiertelnością okołoprzeszczepową, a przewidywany odsetek 3-letniego OS wynosi 30–40%.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT rozważenie allo-HSCT jest wskazane u wszystkich pacjentów z MF poniżej 70. roku życia, z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS. Natomiast u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1, poniżej 65. roku życia, allo-HSCT można rozważać w przypadku opornej na leczenie, zależnej od transfuzji niedokrwistości, w przypadku obecności co najmniej 2% blastów w rozmazie krwi obwodowej oraz przy niekorzystnym karyotypie zdefiniowanym w skali DIPSS plus.</p> <p><u>Chorzy niekwalifikujący się do allo-HSCT — terapia farmakologiczna</u></p> <p>Chorzy z grup niskiego i pośredniego-1 ryzyka według IPSS/DIPSS nie mają wskazań do leczenia, jeżeli pozostają bezobjawowi. U chorych z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru był do niedawna hydroksymocznik, natomiast w 2012 roku EMA (European Medicines Agency) zarejestrowała ruksolitynib, inhibitor JAK1/JAK2, do leczenia MF z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi. Stwierdzono również przedłużenie OS pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub poddanymi najlepszej dostępnej terapii. Ruksolitynib charakteryzuje się również działaniem immunosupresyjnym, co może powodować zwiększone ryzyko infekcji oportunistycznych. W Polsce ruksolitynib jest dostępny w ramach programu lekowego dla pacjentów z MF obciążonych ryzykiem pośrednim-2 i wysokim, ze splenomegalią i objawami ogólnymi. W przypadku objawowej splenomegalii u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię, można zastosować hydromocznik, kładrybinę lub talidomid (IIA). Leki te przynoszą poprawę u 20–30% chorych, trwającą zwykle około roku. Hydroksymocznik stosuje się również u pacjentów wymagających leczenia cytoredukcyjnego z powodu podwyższonej leukocytozy lub/i nadpłytkowości. Lekiem, znajdującym zastosowanie w terapii splenomegalii i objawów ogólnych, zwłaszcza u pacjentów we wcześniejszych fazach choroby jest interferon alfa (IFNa).</p> <p>W leczeniu niedokrwistości u pacjentów z MF stosuje się danazol, steroidy, talidomid oraz lenalidomid (zwłaszcza w przypadku obecności delecji 5q), uzyskując poprawę trwającą od kilku do kilkunastu miesięcy u 15–20% chorych. Stosowanie erytropoetyny jest nieskuteczne u chorych zależnych od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, ponadto — stymulując pozaszpikową hematopoezę — może powodować powiększenie śledziony. Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych na MF ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, objawowym nadciśnieniem wrotnym. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziony. U części z nich po radioterapii może wystąpić przedłużająca się pancytopenia.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
------------------	--

DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System; allo-HSCT – (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; PV – czerwienica prawdziwa; ET – trombocytemia samoistna; HU - hydroksymocznik; IPSS – międzynarodowy prognostyczny system punktacji; Int – średniozaawansowany.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, National Comprehensive Cancer Network oraz European Society For Medical Oncology.

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie rozróżnia się postępowania przy leczeniu pierwotnej i wtórnej mielofibrozy. W sytuacji, gdy pacjent nie kwalifikuje się do allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, towarzystwa zgodnie zalecają podanie ruksolitynibu lub hydroksymocznika. W dokumencie NCCN przedstawiono również możliwość podania peginterferonu alfa-2a, przy braku odpowiedzi lub jej utracie należy zmienić tryb leczenia. W innym przypadku należy podać ruksolitynib lub fedratynib. Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do zastosowania terapii polegającej na podaniu ruksolitynibu/fedratynibu zaleca się leczenie objawowe lub zaproponowanie pacjentowi udział w badaniu klinicznym.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne oraz opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające, które co do zasady jest refundowaną technologią lekową w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Produkt leczniczy Besremi nie jest refundowany, w związku z czym nie znajduje się w obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia, przedstawiono dane kosztowe w oparciu o zlecenie MZ.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon alfa-2b)

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe 250 mg [PLN]	Koszt 3 miesiące terapii [PLN] (250 mg co dwa tygodnie)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ██████████	██████████ ██████████

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii 6 dawek po 250 mg wynosi ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. z uwagi na instrumenty podziału ryzyka.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowania wydatków NFZ wykorzystano dane epidemiologiczne przedstawione w rozdziale 2.1 *Problem zdrowotny*. Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego pod koniec czerwca 2020 r. ludność Polski liczyła 38 354 000 osób⁵. Zgodnie ze współczynnikiem epidemiologicznym dla zapadalności rocznej na nadpłytkowość samoistną, który wynosi 1,5/100 000, oszacowano, że problem ten może dotyczyć 575 osób, wśród których u 2-6% rozwinie się mielofibroza wtórna. W związku z czym przyjęto, że ropeginterferon alfa-2b będzie mógł być wykorzystany u od 12 do 35 nowo zdiagnozowanych przypadków w ciągu roku. Do obliczeń przyjęto również wariant pośredni obejmujący grupę 23 pacjentów, odpowiadający 4% pacjentów ze wtórną mielofibrozą.

Tabela 6. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych kosztowych	Koszt 3 miesiące terapii [PLN] (250 mg co dwa tygodnie)		
	12 pacjentów	23 pacjentów	35 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL we wnioskowanej populacji przez 3 miesiące terapii wyniesie od ██████████ zł do ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

⁵ Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca

https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/28/1/ludnosc_stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytoryalnym_na_30.06.2020.pdf

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Bose 2020 Bose P, Masarova L, Verstovsek S. Novel Concepts of Treatment for Patients with Myelofibrosis and Related Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2891. Published 2020 Oct 9. doi:10.3390/cancers12102891

How 2020 How J, Hobbs G. Use of Interferon Alfa in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms: Perspectives and Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1954. Published 2020 Jul 18. doi:10.3390/cancers12071954

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2015 Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015

NCCN 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2020 – May 2, 2020

PTOK 2020 Góra-Tybor J., Pierwotna mielofibroza, zalecenia PTOK tom 2, 2020

Pozostałe publikacje

ChPL Besermi Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel

EBMT/ELN 2015 Kröger, N., Deeg, J., Olavarria, E. *et al.* Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* **29**, 2126–2133 (2015). <https://doi.org/10.1038/leu.2015.233>

Greenberg 1997 Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *„Blood”*. Mar 15;89(6), s. 2079-88, 1997. PMID: 9058730

LLS 2012 Myelofibrosis Facts, No. 14 in a series providing the latest information for patients, caregivers and healthcare professionals, FS14 Myelofibrosis Facts I, Revised April 2012

PTOK 2020a Góra-Tybor J., Nadpłytkowość samoistna, zalecenia PTOK tom 2, 2020

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Ropeginterferon"[All Fields]	21
2	"Ropeginterferon"[All Fields] AND "alfa-2b"[All Fields]	15
3	"besremi"[All Fields]	4
4	"essential thrombocythaemia"[All Fields] OR "thrombocythemia, essential"[MeSH Terms] OR ("thrombocythemia"[All Fields] AND "essential"[All Fields]) OR "essential thrombocythemia"[All Fields] OR ("essential"[All Fields] AND "thrombocythemia"[All Fields])	4 937
5	"primary myelof brosis"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "myelofibrosis"[All Fields]) OR "primary myelofibrosis"[All Fields] OR "myelof brosis"[All Fields]	9 071
6	("primary myelofibrosis"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "myelofibrosis"[All Fields]) OR "primary myelofibrosis"[All Fields] OR "myelofibrosis"[All Fields]) AND ("essential thrombocythaemia"[All Fields] OR "thrombocythemia, essential"[MeSH Terms] OR "thrombocythemia"[All Fields] AND "essential"[All Fields]) OR "essential thrombocythemia"[All Fields] OR ("essential"[All Fields] AND "thrombocythemia"[All Fields])) AND ("besremi"[All Fields] OR ("Ropeginterferon"[All Fields] AND "alfa-2b"[All Fields]) OR "Ropeginterferon"[All Fields] OR "PEG-IFN-alpha-2b"[All Fields])	5