



IGNORANTIA NOCET

Besremi[®] (ropeginterferon alfa-2b)
w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą
bez objawowej splenomegalii

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 25.06.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 23.06.2021 r. Analiza kliniczna została zmieniona zgodnie z uwagami z pisma OT.4232.1.2021.MKS.7. Pierwotnie analiza została zakończona 06.11.2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis badań pierwotnych; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń; • Opis ograniczeń; • Podsumowanie i wnioski; • Opis dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis badań pierwotnych; • Ocena jakości badań włączonych do analizy; • Ocena homogeniczności badań; • Ocena dodatkowego bezpieczeństwa.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Ocena homogeniczności badań; • Ocena dodatkowego bezpieczeństwa; • Opracowywanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	22
2. Metodyka.....	22
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	25
3.3. Ocena jakości badań.....	25
3.4. Strategia wyszukiwania	26
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	28
3.5.1. Porównanie bezpośrednie	28
3.5.2. Porównanie pośrednie.....	31
3.6. Badania włączone	34
3.6.1. Opracowania wtórne	41
3.6.2. Badania pierwotne	42
3.6.3. Dodatkowe publikacje	80
3.7. Ocena homogeniczności.....	80
3.8. Ekstrakcja danych.....	104
3.9. Ocena jakości informacji	106
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	108

3.11. Ocena skuteczności RoPeg na podstawie badania <i>PROUD-PV</i> i <i>CONTI-PV</i> ...	111
3.11.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie.....	112
3.11.2. Stosowanie upustów krwi.....	133
3.11.3. Molekularna odpowiedź na leczenie.....	134
3.12. Ocena skuteczności RoPeg – długoterminowe badanie jednoramienne <i>PEGINVERA-PV</i>	144
3.12.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie.....	145
3.12.2. Stosowanie upustów krwi.....	150
3.12.3. Molekularna odpowiedź na leczenie.....	150
3.12.4. Zależność między molekularną a hematologiczną odpowiedzią na leczenie	154
3.13. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej	156
3.13.1. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a na podstawie badania obserwacyjnego z grupą kontrolną.....	156
3.13.2. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a na podstawie badań jednoramiennych / pojedynczych ramion.....	159
3.14. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a w warunkach drugiej linii leczenia	171
3.14.1. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a na podstawie badania jednoramiennego	172
3.15. Ocena bezpieczeństwa RoPeg na podstawie badania <i>PROUD-PV</i> i <i>CONTI-PV</i> 175	
3.15.1. Zgon.....	175
3.15.2. Ciężkie działania niepożądane	178
3.15.3. Działania niepożądane	181

3.15.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	191
3.15.5. Zdarzenia niepożądane.....	193
3.15.6. Wyniki badań laboratoryjnych.....	229
3.16. Ocena bezpieczeństwa RoPeg – długoterminowe badanie jednoramienne <i>PEGINVERA-PV</i>	229
3.16.1. Zgony.....	230
3.16.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem (w tym ciężkie)	230
3.16.3. Zdarzenia niepożądane.....	232
3.17. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej	234
3.17.1. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a na podstawie badania obserwacyjnego z grupą kontrolną	234
3.17.2. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a na podstawie badań jednoramiennych	238
3.18. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w warunkach drugiej linii leczenia	243
3.18.1. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a na podstawie badania jednoramiennego.....	243
3.19. Zestawienie wyników interwencji badanej względem Peg-IFN alfa-2a – ocena skuteczności	246
3.19.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie.....	246
3.19.2. Molekularna odpowiedź na leczenie.....	248
3.19.3. Stosowanie upustów krwi	250
3.20. Zestawienie wyników interwencji badanej względem Peg-IFN alfa-2a – ocena bezpieczeństwa.....	250

3.21. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg PEN na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego	252
3.21.1. Ocena łatwości samodzielnego podania leku	253
3.21.2. Wskaźnik niepowodzeń w samodzielnym użyciu wstrzykiwacza	254
3.21.3. Hematologiczna odpowiedź na leczenie.....	255
3.21.4. Zgony	256
3.21.5. Zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem i ciężkie).....	257
3.22. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	259
3.23. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	261
3.24. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	263
3.24.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	263
3.24.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	270
3.24.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	272
4. Ograniczenia.....	273
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	275
6. Dyskusja	288
7. Załączniki.....	295
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	295
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	296
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	299
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	301
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	303

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	304
7.6.1. Badania dla RoPeg	304
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	316
7.8. Skale oceny jakości badań.....	329
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	334
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	335
8. Spis tabel	337
9. Spis rysunków	342
10. Bibliografia.....	343

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
BAT	ang. <i>best available therapy</i> – najlepsza dostępna terapia
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza terapia wspomagająca
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i> – Europejska Sieć Białaczkowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> – europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego
EQ-5D VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-3L
EQ-5D-3L	ang. <i>The European Quality of Life 5-Dimensions 3-Levels</i> – trzypoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia
ET	ang. <i>essential thrombocythemia</i> – nadpłytkowość samoistna
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełna populacja w badaniu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HADS	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> – Szpitalna Skala Depresji i Lęku
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HU	ang. <i>hydroxyurea</i> – hydroksymocznik
IFN alfa-2a	interferon alfa-2a
IFN alfa-2b	interferon alfa-2b
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres ćwiartkowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Skrót	Rozwinięcie
IWG-MRT	ang. <i>International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – metoda ostatniej obserwacji
mCi	milikiur
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MF	ang. <i>myelofibrosis</i> – mielofibroza
MPN	ang. <i>myeloproliferative neoplasm</i> – nowotwór mieloprofileryjny
MTD	ang. <i>maximum tolerated dose</i> – maksymalna tolerowana dawka leku
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PASS	ang. <i>Post-Authorisation Safety Study</i> – badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia
Peg-IFN alfa-2a	pegylowany interferon alfa-2a
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKPO	Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych
PMF	ang. <i>primary myelofibrosis</i> – pierwotna mielofibroza
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PV	ang. <i>polycythemia vera</i> – czerwienica prawdziwa
PVSG	ang. <i>Polycythemia Vera Study Group</i> – kryteria grupy badawczej ds. PV
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RoPeg	ropeginterferon alfa-2b
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Besremi® (ropeginterferon alfa-2b) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czerwieńcę prawdziwą bez objawowej splenomegalii wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami* przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

POPULACJA	Dorośli chorzy na czerwieńcę prawdziwą bez objawowej splenomegalii .
INTERWENCJA	Ropeginterferon alfa-2b (RoPeg) podawany we wstrzykiwaczu podskórnie w monoterapii, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Besremi®</i> .
KOMPARATOR¹	<ol style="list-style-type: none"> 1) Hydroksymocznik (HU); 2) Peginterferon alfa-2a (Peg-IFN alfa-2a); 3) Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>, BSC). <p>Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>
PUNKTY KOŃCOWE	<p><u>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji</u>, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematologiczna odpowiedź na leczenie; • molekularna odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • częstość stosowania upustów krwi; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa.
METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);

¹kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • badania, w których udział brało ≥ 10 chorych z populacji docelowej w grupie; • publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne²; • publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (<i>Bewersdorf 2020</i>) spełniający kryterium populacji i interwencji. Autorzy przeglądu wskazują, że podczas gdy w badaniu III. fazy <i>PROUD-PV</i> nie potwierdzono hipotezy <i>non-inferiority</i> dla RoPeg względem HU w czasie 12 miesięcy dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziony, częstość występowania odpowiedzi na leczenie RoPeg zwiększała się z czasem – po 36 miesiącach terapii w badaniu <i>CONTINUATION-PV</i> wykazano wyższość terapii RoPeg nad HU zarówno w zakresie odpowiedzi hematologicznej, jak i odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziony. Dodatkowo terapia ropeginterferonem alfa-2b była dobrze tolerowana i prowadziła do uzyskania odpowiedzi molekularnej przez 66% chorych, co również potwierdza potencjał terapii RoPeg w zakresie modyfikacji przebiegu choroby.</p> <p>Do analizy włączono badania pierwotne. Zidentyfikowano 2 badania opublikowane w pełnym tekście – badanie <i>PROUD-PV</i> / <i>CONTINUATION-PV</i> oraz <i>PEGINVERA-PV</i> oraz 1 badanie opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych – badanie <i>PEN-PV</i>. Dane z powyższych badań uzupełniono o materiały opublikowane przez EMA oraz [REDACTED]. Na ich podstawie możliwe było bezpośrednie porównanie RoPeg i HU.</p> <p>W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a wykorzystując wspólne ramię komparatora – HU, dlatego porównanie interwencji badanej z Peg-IFN alfa-2a wykonano poprzez opisowe zestawienie wyników z włączonych badań.</p> <p>Odnaleziono eksperymentalne badanie <i>MPD-RC 111</i> (publikacja <i>Yacoub 2019</i>, abstrakt konferencyjny <i>Yacoub 2017</i>) umożliwiające</p>

²do analizy włączane będą abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe dane względem materiałów opublikowanych w pełnym tekście. Za dodatkowe dane uznano wyniki dla dłuższego (niż w publikacji pełnotekstowej) okresu obserwacji oraz dla krótszego okresu obserwacji, jeśli wyniki przedstawiono z uwzględnieniem podziału chorych na podgrupy (np. względem wieku). Jeżeli badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście, wówczas włączano wszystkie abstrakty konferencyjne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

przedstawienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a u chorych na PV z odnotowanym niepowodzeniem/opornością na wcześniej stosowaną terapię hydroksymocznikiem.

Ponadto w ramach etapu wyszukiwania mającego na celu odnalezienie badań dla Peg-IFN alfa-2a, umożliwiających wykonanie porównania pośredniego RoPeg z tym komparatorem, zidentyfikowano łącznie 12 badań, na podstawie których możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla analizowanej interwencji i Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej:

- badanie *PVN1* (publikacje *Kiladjian 2006*, *Kiladjian 2008* oraz abstrakt konferencyjny *Turlure 2011*);
- badanie *Quintas-Cardama 2009*;
- badanie *Gowin 2012*;
- badanie *Kuriakose 2012*;
- badanie *Quintas-Cardama 2013*;
- badanie *Betti 2014 ab. konf. + poster*;
- badanie *Riley 2015*;
- badanie *Betti 2017 ab. konf.*;
- badanie *Crisà 2017*;
- badanie *Gowin 2017*;
- badanie *Masarova 2017a* (publikacje *Masarova 2017a*, *Masarova 2017a erratum*) – analiza post-hoc do badania *Quintas-Cardama 2013*;
- badanie *Lindgren 2018*.

W toku przeglądu nie odnaleziono również badań umożliwiających wykonanie porównania bezpośredniego lub pośredniego RoPeg vs BSC (definiowanego jako leczenie suboptymalne lub brak leczenia), dlatego w analizie przedstawiono jedynie opis naturalnego przebiegu czerwieńcy prawdziwej.

Ocena skuteczności RoPeg względem HU na podstawie badań eksperymentalnych

W czasie badania *PROUD-PV*, w pierwszych 12 miesiącach terapii RoPeg, całkowita odpowiedź hematologiczną raportowano u ok. 43-44% chorych. Kolejno w badaniu *CONTI-PV*, po 36 miesiącach leczenia hematologiczną całkowitą odpowiedź odnotowano u 70,5% chorych. Odsetek odpowiedzi uległ zatem wzrostowi podczas trzyletniego okresu leczenia. W grupie chorych leczonych HU całkowita odpowiedź hematologiczna została odnotowana u ok. 46% chorych po 12 miesiącach leczenia, natomiast po 36 miesiącach leczenia odsetek ten uległ niewielkiemu wzrostowi (ok. 51% chorych). Różnica pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego po 36 miesiącach terapii była **istotna statystycznie na korzyść RoPeg**.

W przypadku hematologicznej odpowiedzi całkowitej z poprawą w zakresie obciążenia chorobą dostępne były dane dla chorych z podziałem na podgrupy oraz dla dłuższego okresu obserwacji.

Analiza chorych w podgrupach z uwzględnieniem wieku w 24. miesiącu badania wskazuje, że zarówno u młodszych chorych, jak i u starszych stosowanie RoPeg wiązało się z większym efektem

SKUTECZNOŚĆ

terapeutycznym niż stosowanie BAT³. Chorzy w wieku <60 lat w grupie RoPeg osiągnęli ten punkt końcowy z częstością ok. 55%, a w grupie kontrolnej ok. 37%. W przypadku chorych ≥60 lat odpowiedź raportowano u 43,5% chorych w grupie RoPeg oraz u ok. 36% w grupie leczonej BAT.

Biorąc pod uwagę populację ogólną w 36. miesiącu badania odpowiedź uzyskało ok. 53% chorych w grupie interwencji badanej oraz ok. 38% w grupie interwencji kontrolnej. Różnica była **istotna statystycznie na korzyść RoPeg**.

W badaniu *PEGIVERA-PV* hematologiczną odpowiedź całkowitą (uwzględniającą również prawidłowy rozmiar śledziony oraz brak zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, mediana okresu obserwacji 49,2 miesiące) raportowano u >50% chorych. Mediana czasu utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie w czasie 12 miesięcy badania *PROUD-PV* i badania *PEGIVERA-PV* wynosiła odpowiednio około 8,7 i 7,4 miesiące. W przypadku grupy HU mediana ta była krótsza i wynosiła około 5,5 miesiące.

W czasie 61,2 mies. badania *PEGIVERA-PV* najlepsza indywidualna całkowita molekularna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 28,6% chorych, a częściowa u 45,2% chorych. Molekularna odpowiedź ogółem w czasie 12 miesięcy wystąpiła u 67,4% chorych, a po około 26 miesiącach u 78,6%. W badaniu *CONTI-PV* molekularną częściową odpowiedź na leczenie raportowano u 66,0% chorych w czasie 36 miesięcy terapii RoPeg, a w ramieniu komparatora zaledwie u 27% chorych (w przypadku obu grup u żadnego chorego nie wystąpiła odpowiedź całkowita). Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej. W 48. miesiącu badania ta istotna statystycznie przewaga RoPeg została utrzymana, ponieważ odsetek chorych z odpowiedzią molekularną wynosił 67% u chorych otrzymujących RoPeg oraz ok. 26% u chorych stosujących BAT.

W czasie 19 miesięcy terapii RoPeg w badaniu *PEGIVERA-PV* ilościowe obciążenie allelem *JAK2 V617F* uległo redukcji z około 41% do 21,5%. W populacji ogółem w badaniu w badaniu *PROUD-PV* średnia zmiana ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* w

³ w odnalezionym badaniu *CONTINUATION-PV* w ramieniu oznaczonym jako BAT (ang. *best available therapy* – najlepsza dostępna terapia) 97% chorych otrzymywało HU, a 3% chorych niepegylowany IFN-alfa, dlatego *de facto* w badaniu porównywano RoPeg vs HU

12. miesiącu trwania badania wynosiła około -11,5% w grupie RoPeg oraz ok. -17% w grupie HU. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei dla dłuższego okresu obserwacji (48 miesięcy) mediana ilościowego obciążenia allelem w grupie RoPeg wynosiła wówczas 9,8%, a w grupie kontrolnej aż ok. 43% – wykazano **istotną statystycznie przewagę interwencji badanej**.

Rozpatrując wyniki analizy w podgrupach chorych względem wieku, w badaniu *CONTI-PV* dla czasu obserwacji wynoszącego 24. miesiące u chorych poniżej 60 roku życia odnotowano redukcję w ilościowym obciążeniu allelem *JAK2 V617F* średnio aż o ok. 55% w ramieniu RoPeg oraz o zaledwie 4,5% w ramieniu BAT. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej. Natomiast u chorych w wieku 60 lat lub starszych odnotowano odpowiednio redukcję obciążenia allelem średnio o odpowiednio 35,1% i 18,4%, co wskazuje na **niemal dwukrotną numeryczną przewagę interwencji badanej** nad kontrolną. Biorąc pod uwagę ogólną populację chorych w 36. miesiącu obserwacji odnotowano spadek ilościowego obciążenia średnio o ok. 23% w grupie interwencji badanej oraz o 3,5% w grupie interwencji kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść RoPeg.

W czasie trwania leczenia w badaniu *CONTI-PV* nie zaobserwowano u chorych istotnych zmian w ocenie jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L zarówno w grupie RoPeg, jak i w grupie kontrolnej.

Ocena skuteczności RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a – opisowe zestawienie wyników

Skuteczność peginterferonu alfa-2a analizowano w eksperymentalnych badaniach *PVN1*, *MPD-RC 111*, *Quintas-Cardama 2009*, *Kuriakose 2012*, *Quintas-Cardama 2013*, *Betti 2014 ab konf + poster*, *Betti 2017 ab konf*, *Riley 2015*, *Masarova 2017a* oraz w badaniach obserwacyjnych *Gowin 2012*, *Gowin 2017*, *Crisà 2017*, *Lindgren 2018*.

Całkowita odpowiedź hematologiczna z prawidłowym rozmiarem śledziony (definiowana w badaniach dla komparatora jako całkowita odpowiedź hematologiczna) została odnotowana u ok. 21% chorych leczonych RoPeg w 12. miesiącu badania *PROUD-PV* (wynik dla całej populacji z badania). W 36. miesiącu natomiast odsetek ten był około dwukrotnie wyższy i wynosił 42,2%. Spójnie definiowana całkowita odpowiedź hematologiczna w badaniu *PEGINVERA-PV* po 30,5 mies. terapii obserwowana była u 48% chorych.

W badaniu *PVN1* w 12. miesiącu całkowitą hematologiczną odpowiedź odnotowano u wszystkich chorych, którzy stosowali Peg-IFN alfa-2a przez cały okres badania.

Nawiązując do wytycznych klinicznych, kluczowym czynnikiem wpływającym na przebieg leczenia chorych na PV jest ich wiek. W przypadku badania *PVN1* włączano jedynie chorych młodszych, tj.

do 65 roku życia (w badaniu włączeni chorzy byli w wieku maksymalnie 55 lat), co najprawdopodobniej istotnie przyczyniło się do uzyskiwania przez chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a tak korzystnych wyników. W badaniach dla RoPeg uczestniczyła natomiast znacznie starsza populacja chorych – mediana (zakres) wieku chorych w badaniu *PROUD-PV* wynosiła 60,0 (30; 85) lat, w badaniu *CONTI-PV* 58,0 (30; 85) lat, a w badaniu *PEGINVERA-PV* 56 (35; 82) lat. Dodatkowo należy pamiętać, że liczebność próby w badaniu *PVN1* dla komparatora jest zdecydowanie mniejsza niż w badaniu *PROUD-PV* dla interwencji badanej (37 vs 122 chorych).

Wyniki uzyskiwane w pozostałych badaniach dla komparatora odznaczają się dużą rozbieżnością w zależności od badania i publikacji. Najniższą częstość raportowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej odnotowano w badaniu obserwacyjnym *Gowin 2017* (tylko u ok. 8%) chorych, w którym mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych wynosiła 45,6 (1; 104,4) miesięcy, a mediana (zakres) czasu leczenia 24 (3,6; 85) miesiące. Wysoki odsetek chorych z całkowitą hematologiczną odpowiedzią na leczenie odnotowany został natomiast w badaniu *Riley 2015* (85,7% chorych), jednak w tym badaniu uczestniczyła wyjątkowo niewielka liczba chorych, tj. 14 chorych, co znacznie wpływa na moc wnioskowania o skuteczności terapii komparatorem. W badaniu *Quintas-Cardama 2009* występowanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych na MPN uczestniczących w badaniu 21 (2; 45) miesięcy) odnotowano u 70,0% chorych, natomiast w przypadku kontynuacji tego badania (publikacja *Quintas-Cardama 2013*; mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych na MPN uczestniczących w badaniu 42 (6; 72) miesięcy) odsetek wynosił 76,7% chorych. Należy jednak pamiętać, że w badaniach *Quintas-Cardama 2009* i *2013* część chorych stosowała Peg-IFN alfa-2a w dawce zdecydowanie wyższej niż zalecana w wytycznych klinicznych, a to mogło skutkować większym obserwowanym efektem terapeutycznym komparatora niż gdyby stosowano dawki obecnie przyjęte za standardowe. Mając na uwadze pozostałe badania dla komparatora, częstość występowania tego punktu końcowego wynosiła ok. 65% chorych (badanie *Lindgren 2018*), 54,5% chorych (badanie *Gowin 2012*), 25% chorych (badanie *Betti 2017 ab konf*), ok. 23% chorych (badanie *Betti 2014 ab konf + poster*) oraz ok. 17% (badanie *Kuriakose 2012*).

W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem w 12. miesiącu badania *MPD-RC 111* całkowita hematologiczna odpowiedź na leczenie (w definicji uwzględniono poprawę w zakresie objawów choroby oraz osiągnięcie prawidłowego rozmiaru śledziony) wystąpiła u 22,0% chorych, natomiast częściowa odpowiedź wśród 38,0% chorych. W 24. miesiącu hematologiczna odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u ok. 74% chorych, natomiast hematologiczną odpowiedź całkowitą odnotowano u ok. 43% chorych.

W badaniu dla RoPeg (*PEGINVERA-PV*) w czasie około 49,2 miesięcy terapii, molekularną odpowiedź ogółem raportowano u blisko 80% chorych, a w badaniu *PVN1* dla Peg-IFN alfa-2a, u 72,4% w czasie ≥ 12 miesięcy i u 82,8% chorych w czasie 72 miesięcy terapii.

W badaniu *PROUD-PV* dla Ropeg w czasie 12 miesięcy nie odnotowano całkowitej odpowiedzi molekularnej, a w przypadku 12. miesięcy OBS w badaniu *PVN1* wystąpiła ona u 1 chorego. W badaniu *PEGINVERA* dla RoPeg, gdy OBS wynosił ok. 11,5 miesięcy całkowitą odpowiedź molekularną raportowano u ok. 12% chorych. Mając na uwadze dłuższy okres obserwacji, po 48 miesiącach terapii w badaniu *CONTI-PV* całkowita odpowiedź molekularna wystąpiła u ok. 18% chorych leczonych RoPeg oraz u $\leq 20\%$ chorych po ok. 49,2 miesiącach terapii w badaniu *PEGINVERA*, a w przypadku badania *PVN1* dla komparatora – u ok. 35% chorych (mediana OBS 31,4 mies.). Autorzy badania *CONTI-PV* podali informację, że jednocześnie ok. 85% chorych leczonych RoPeg (11 chorych spośród 13 chorych z całkowitą molekularną odpowiedzią na leczenie) było w stanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej.

Porównywalny względem badań dla RoPeg (badania *PEGINVERA* i *CONTI-PV*) odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną raportowano w następujących badaniach dla komparatora: *Quintas-Cardama 2009* (mediana OBS 21 miesięcy) i *Quintas-Cardama 2013* (mediana OBS 42 miesiące). Tak jak wspomniano powyżej, w badaniu *PEGINVERA* dla interwencji badanej, gdy okres obserwacji wynosił ok. 11,5 miesięcy całkowitą odpowiedź molekularną odnotowano u ok. 12% chorych. Z kolei po 48 miesiącach terapii w badaniu *CONTI-PV* całkowita odpowiedź molekularna wystąpiła u ok. 18% chorych leczonych RoPeg oraz u $\leq 20\%$ chorych po ok. 49,2 miesiącach terapii w badaniu *PEGINVERA*. W przypadku wskazanych badań dla komparatora odsetki te wynosiły ok. 14% i 17,5% odpowiednio w badaniach *Quintas-Cardama 2009* i *Quintas-Cardama 2013*, przy czym należy pamiętać, że część chorych w tych badaniach stosowała wyższe niż standardowe dawki Peg-IFN alfa-2a.

Z kolei molekularna odpowiedź częściowa (redukcja ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o $\geq 50\%$ u chorych z $< 50\%$ początkowym obciążeniem lub redukcja o $\geq 25\%$ u chorych z $\geq 50\%$ początkowym obciążeniem) wystąpiła u ok. 78% młodszych chorych i u ok. 60% starszych chorych z badania *CONTI-PV* po 24 miesiącach terapii, natomiast mając na uwadze populację ogólną odsetek ten w 36. miesiącu wynosił ok. 59% chorych. Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Kiladjian 2019* zamieszczono informację, że po 48 miesiącach leczenia RoPeg odsetek chorych z obciążeniem allelem *JAK2 V617* poniżej 10% wynosił 32,4%,

BEZPIECZEŃSTWO

W badaniu *PEGIVERA* częściowa odpowiedź molekularna (definiowana jako redukcja ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o $\geq 50\%$ u chorych z $< 50\%$ początkowym obciążeniem lub redukcję o $\geq 25\%$ u chorych z $> 50\%$ początkowym obciążeniem) została osiągnięta przez 21,2% chorych dla ok. 11,5 miesięcy obserwacji. W badaniu *PVN1* odpowiedź częściowa oznaczała redukcję ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o $\geq 50\%$ u chorych z ponad 50% obciążeniem na początku badania – została odnotowana u 46,2% chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a.

W badaniu *PEGIVERA* mediana obciążenia allelem *JAK2 V617F* dla OBS równego ok. 11,5 mies. u chorych leczonych RoPeg wynosiła 25%. W 12. miesiącu badania eksperymentalnego *PVN1* dla komparatora mediana była zbliżona i wynosiła ok. 22%, a po 12 miesiącach badania obserwacyjnego *Crisà 2017* 17%. Natomiast w badaniu *Quintas-Cardama 2009* oraz w badaniu *Quintas-Cardama 2013* w 12. miesiącu mediana ta była znacznie wyższa i wynosiła odpowiednio 37,15% i 41%.

Ocena profilu bezpieczeństwa RoPeg względem HU na podstawie badań eksperymentalnych

Ocenę bezpieczeństwa RoPeg przeprowadzono na podstawie badania *PROUD-PV / CONTI-PV* oraz długoterminowego badania *PEGIVERA-PV*.

W badaniach *PROUD-PV* oraz *PEGIVERA* dla RoPeg odnotowano po 1 zgonie, których przyczyną był glejak. Natomiast po 36 miesiącach terapii w badaniu *CONTI-PV* odnotowano 2 zgony w grupie RoPeg oraz 2 zgony w grupie BAT.

W badaniu *PROUD-PV* po 12 mies. terapii ciężkie działania niepożądane zaistniały podczas leczenia raportowano u 5,6% chorych w grupie RoPeg oraz u 2,4% chorych w grupie HU. W czasie 36 mies. badania *PROUD-PV / CONTI-PV* odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane wynosił 2,4% w grupie chorych leczonych RoPeg oraz 3,9% w grupie chorych stosujących BAT. Częstość występowania pojedynczych ciężkich działań niepożądanych nie przekraczała 2%.

Działania niepożądane zaistniały podczas leczenia (TEAE) w 12. miesiącu badania *PROUD-PV* raportowano u ok. 60% w grupie RoPeg oraz ok. 76% w grupie HU. Różnica była istotna statystycznie **na korzyść interwencji badanej** (wartość NNT wyniosła 7).

Po 36 miesiącach leczenia w badaniu *PROUD-PV / CONTI-PV* odsetki chorych, u których wystąpiły działania niepożądane były zbliżone w obu grupach i wynosiły odpowiednio ok. 75% w grupie

RoPeg i ok. 79% chorych w grupie BAT.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) związane z badanym lekiem wystąpiły u 15,7% chorych ogółem w czasie 49,2 i 61,2 miesięcy terapii RoPeg w badaniu *PEGINVERA-PV*. W badaniu *PROUD-PV / CONTI-PV* różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była znamienna statystycznie

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem w badaniu *PEGINVERA-PV* raportowano w czasie 49,2 mies. u 37,3% chorych.

Do 36 mies. badania *PROUD-PV / CONTI-PV* zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania z kategorii nowotworów wystąpiły u 7,1% chorych otrzymujących RoPeg oraz u ok. 8% chorych otrzymujących BAT. Do 36 miesiąca transformacja białaczkowa nie wystąpiła u żadnego chorego z grupy badanej, natomiast w grupie kontrolnej została odnotowana u 1,6% chorych. Gdy okres obserwacji wynosił 48 miesięcy raportowano, że transformacja białaczkowa związana z chorobą wystąpiła u 1 chorego w grupie badanej i u 1 chorego w grupie kontrolnej.

Z kolei w badaniu *PEGINVERA* wskazano, że **u żadnego chorego w czasie 6 lat obserwacji nie nastąpiła transformacja białaczkowa oraz progresja do mielofibrozy.**

Ocena profilu bezpieczeństwa RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a – opisowe zestawienie wyników

Profil bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a w populacji ogólnej chorych na PV analizowano w eksperymentalnych badaniach *Masarova 2017a* (analiza *post-hoc* do badania *Quintas-Cardama 2009*) oraz *PVN1*, a także w obserwacyjnym badaniu *Crisà 2017*. Natomiast na podstawie badania *MPD-RC 111* możliwe było przedstawienie oceny bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w populacji chorych po niepowodzeniu terapii hydroksymocznikiem.

Informacje na temat zgonów wśród chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a raportowano jedynie w badaniu obserwacyjnym *Crisà 2017* – gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 75 miesięcy w ramieniu Peg-IFN alfa-2a nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W badaniach dla RoPeg odsetek zgonów był niski (od 0,8 do 2,0%

wszystkich analizowanych chorych w okresie obserwacji wynoszącym od 12 do 46 mies.).

Zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu *Crisà 2017*, *Masarova 2017a*, *PVN1* oraz *MPD-RC 111*. W badaniu *Crisà 2017* (mediana (zakres) OBS 75 (14; 80) miesięcy) zdarzenia niepożądane w grupie Peg-IFN alfa-2a wystąpiły u ok. 87% chorych. Najczęściej zdarzenia te były związane z toksycznością hematologiczną, która wystąpiła u ok. 43% chorych otrzymujących Peg-IFN alfa-2a. W badaniu *Masarova 2017a* (mediana (zakres) OBS dla wszystkich chorych biorących udział w badaniu 83 (65; 92) miesięcy) zamieszczono informację, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych stosujących Peg-IFN alfa-2a, a większość z nich miała charakter nawracający (u ok. 84% chorych). Z kolei w badaniu *PVN1* w czasie 12 miesięcy odsetek chorych, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie wynosił 89,0%. W badaniach dla RoPeg (*PROUD/CONTI-PV*) w populacji ogólnej zdarzenia niepożądane w czasie 12 miesięcy wystąpiły u 85,0% chorych, a w dłuższym okresie obserwacji (36- [REDACTED]) u około [REDACTED]

Ponadto warto zauważyć, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w populacji ogólnej były rzadziej odnotowywane w badaniu *PROUD/CONTI-PV* dla RoPeg (u 22,8% chorych po 36 miesiącach leczenia) niż w przypadku badania *PVN1* dla Peg-IFN alfa-2a (u 24,3% chorych po 31,4 miesiącach leczenia). W czasie 12 miesięcy w badaniu *PROUD-PV* w ramieniu RoPeg najczęściej raportowane były zdarzenia niepożądane z następujących kategorii: zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (37,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (28,3% chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (27,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (26,0% chorych), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (23,6% chorych) oraz zaburzenia układu nerwowego (21,3% chorych). Z kolei w przypadku badań dla Peg-IFN alfa-2a na podstawie publikacji *Masarova 2017a* (mediana (zakres) OBS 83 (65; 92) miesięcy) można stwierdzić, że często (u ponad 45% chorych) występowały zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki podskórnej.

W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia HU (badanie *MPD-RC 111* dla komparatora) porównanie profilu bezpieczeństwa nie jest możliwe, ponieważ w badaniach dla RoPeg nie przedstawiono osobno wyników dla populacji chorych wcześniej leczonych hydroksymocznikiem.

Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, jak wskazano w dokumencie *EMA 2018*, RoPeg (interferon III generacji), jak i przyjęty komparator należą do grupy interferonów, których profil bezpieczeństwa został dotychczas szeroko poznany, z uwagi na ich wieloletnie stosowanie w praktyce klinicznej. Wobec tego **należy**

	<p>uznać, iż profil bezpieczeństwa RoPeg, jak i Peg-IFN alfa-2a jest zbliżony.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Na podstawie przedstawionych danych, EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka leku Besremi® stosowanego u chorych na PV bez objawowej splenomegalii za korzystny.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie <i>ChPL Besremi®</i> opublikowanego przez EMA. W ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności zwrócono uwagę na zmniejszone działanie leku podczas etapu dostosowania dawki, wpływ na układ endokrynologiczny, ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy, układ oddechowy, narząd wzroku, a także na reakcje nadwrażliwości.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Analiza wykazała wysoką skuteczność ropeginterferonu alfa-2b w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych chorych, zarówno w ocenie hematologicznej, jak i molekularnej odpowiedzi na leczenie. Co więcej wykazano, iż z czasem trwania leczenia odpowiedź ta się zwiększa i utrzymuje na wysokim poziomie.</p> <p>Ocena skuteczności RoPeg względem HU w porównaniu bezpośrednim na podstawie badania <i>PROUD-PV/CONTI-PV</i> wykazała, że efekt terapeutyczny w dłuższym horyzoncie czasowym obserwowany jest u większej liczby chorych w przypadku interwencji badanej niż komparatora. Ocena bezpieczeństwa wskazuje, że profile bezpieczeństwa w przypadku obu leków są co najmniej zbliżone, niejednokrotnie także uzyskano istotną statystycznie przewagę w zakresie częstości zgłaszania efektów niepożądanych na korzyść interwencji badanej.</p> <p>Z kolei porównanie skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a było istotnie ograniczone i należy je traktować z ostrożnością. Niemniej jednak na podstawie zgromadzonych danych należy wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności hematologicznej i molekularnej RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a.</p> <p>Profil bezpieczeństwa RoPeg uznano za akceptowalny. Jak wskazano w dokumencie <i>EMA 2018</i>, biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, RoPeg (interferon III generacji), jak i przyjęte komparatory należą do grupy interferonów, których profil bezpieczeństwa został dotychczas szeroko poznany, z uwagi na ich wieloletnie stosowanie w praktyce klinicznej. Należy uznać, iż profil bezpieczeństwa RoPeg, jak i Peg-IFN alfa-2a jest zbliżony.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ropeginterferonu alfa-2b w praktyce klinicznej jako skutecznej terapii u dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Besremi® (RoPeg, ropeginterferon alfa-2b), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czerwieńcę prawdziwą (PV) bez objawowej splenomegalii jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;

- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

-
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed/Ovid);
- Embase (przez Ovid);
- The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób

wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁴ (ADRReports), WHO UMC⁵, FDA oraz URPLWMIpB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych (NOS) [Wells 2000], a badania jednoramienne wg formularza agencji oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (NICE) [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

⁵ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (czerwieńca prawdziwa) oraz interwencji badanej (ropeginterferon alfa-2b). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji.

W ramach systematycznego przeszukiwania baz medycznych zidentyfikowano wyłącznie badania umożliwiające bezpośrednio porównanie RoPeg względem hydroksymocznika (HU), który stanowi jeden z komparatorów zdefiniowanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego*. Nie zidentyfikowano natomiast badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z peginterferonem alfa-2a (Peg-IFN alfa-2a). W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania ropeginterferonu alfa-2b ze zdefiniowanym komparatorem, tj. Peg-IFN alfa-2a. W tym celu zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się zarówno do interwencji (pegylowany interferon alfa-2a) oraz populacji docelowej (czerwieńca prawdziwa). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki.

Tak jak zaznaczono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*, chorzy w Polsce, u których odnotowano niepowodzenie leczenia cytoredukcyjnego opartego o stosowanie HU lub peginterferonu alfa najprawdopodobniej otrzymają tzw. najlepszą dostępną terapię (BAT, ang. *best available treatment*)/najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) lub nie będą kontynuować żadnej terapii. Oznacza to, że pomimo niesatysfakcjonującej odpowiedzi na zastosowane dotychczas leczenie (np. hydroksymocznik) chory może nadal je otrzymywać, ponieważ inne opcje terapeutyczne nie są osiągalne. W związku z tym wykonano przegląd systematyczny dla trzeciego wybranego komparatora, tj. BSC definiowanego jako leczenie suboptymalne lub brak leczenia – naturalny przebieg choroby (NAT), odzwierciedlającego sytuację chorych, którzy wyczerpali obecnie dostępne w Polsce opcje terapii.

W przypadku zastosowanych strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskrytor [embase]/lim lub [embase OR medline]/lim w przypadku ograniczenia wyszukiwania do baz Embase i Medline przez Ovid. Deskrytor [conference abstracts OR embase]/lim umożliwiło włączenie abstraktów konferencyjnych. W bazach Medline (przez PubMed) i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla nazwa substancji czynnej interwencji badanej w leczeniu chorych na czerwieńcę prawdziwą, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć opracowania wtórne tj. przeglądy systematyczne z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badania eksperymentalne i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do

przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

3.5.1. Porównanie bezpośrednie

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie bezpośrednie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na czerwieńcę prawdziwą bez objawowej splenomegalii.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zespoły mielodysplastyczne, nadpłytkowość samoistna (ET). Kobiety w ciąży. Współwystępowanie zakażeń ogólnoustrojowych, tj. wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B, typu C, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).
Interwencja	Rpeginterferon alfa-2b podawany we wstrzykiwaczu podskórnym (s.c.) w monoterapii, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Besremi®</i> [ChPL Besremi]. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie począwszy od dawki 100 µg (lub 50 µg u chorych	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>otrzymujących inne leczenie cytoredukcyjne). Dawkę należy stopniowo zwiększać o 50 µg co 2 tygodnie (równolegle należy zmniejszać dawkowanie innego leczenia cytoredukcyjnego), aż do osiągnięcia stabilizacji parametrów hematologicznych.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka pojedyncza wynosi 500 µg co 2 tygodnie.</p> <p><u>Faza podtrzymania dawki</u></p> <p>Dawkę, przy której ustabilizowano parametry hematologiczne, należy podawać przez co najmniej 1,5 roku w dwutygodniowych odstępach. Następnie, w zależności od reakcji chorego, można skorygować dawkę i (lub) wydłużyć odstępy między kolejnymi podawaniami leku do maksymalnie czterech tygodni.</p>	
Komparatory ⁶	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hydroksymocznik 2. Peginterferon alfa-2a podawany podskórnie (produkt leczniczy Pegasys®); <p>Komentarz:</p> <p>Peginterferon alfa-2a zgodnie z danymi refundacyjnymi stosowany jest pozarejestacyjnie w populacji chorych na PV, wobec czego będą włączane badania niezależnie od zastosowanego schematu dawkowania⁷. Przepuszczalnie standardowym dawkowaniem jest dawkowanie wymienione w wytycznych klinicznych jako zazwyczaj stosowane, tj. 45-180 µg raz w tygodniu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. BSC 	Niezgodny z założonymi
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena odpowiedzi na leczenie – ocena hematologiczna (poziom hematokrytu w surowicy, odpowiedź na leczenie wg kryteriów europejskiej sieci białaczkowej (ELN) i Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (IWG-MRT); • ocena odpowiedzi na leczenie – ocena molekularna (ocena obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>); • ocena jakości życia; • ocena nasilenia objawów choroby; • częstość stosowania upustów krwi; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	

⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁷ jednakże nie będą włączane badania, w których autorzy nie zamieścili żadnej informacji na temat zastosowanego dawkowania

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁸)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych na PV w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe dane względem materiałów opublikowanych w pełnym tekście. Za dodatkowe dane uznano wyniki dla dłuższego (niż w publikacji pełnotekstowej) okresu obserwacji oraz dla krótszego okresu obserwacji, jeśli wyniki przedstawiono z uwzględnieniem podziału chorych na podgrupy (np. względem wieku). Jeżeli badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście, wówczas włączano wszystkie abstrakty konferencyjne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania, oceniane dla dłuższego okresu obserwacji lub raportowane bardziej precyzyjnie (np. z większą dokładnością miejsc po przecinku).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.

⁸ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.5.2. Porównanie pośrednie

Wyszukiwanie dla Peg-IFN alfa-2a

W ramach przeszukiwania baz medycznych w celu identyfikacji badań pierwotnych dla bezpośredniego porównania ropeginterferonu alfa-2b względem analizowanych komparatorów, nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 3.5.1, umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii RoPeg z Peg-IFN alfa-2a. Odnaleziono jedynie randomizowane badanie kliniczne (RCT) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RoPeg względem HU, a więc komparatora, który potencjalnie mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a.

Aby umożliwić wykonanie oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem drugiego z komparatorów, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a, a w przypadku, gdy nie będzie to możliwe, zestawienia wyników z pojedynczych ramion z badań z komparatorem lub z badań jednoramiennych.

Szczegółowe kryteria selekcji badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na czerwienicę prawdziwą z niepowodzeniem leczenia hydroksymocznikiem.</p> <p>Komentarz (1): włączane będą również badania, w których uczestniczyli chorzy na PV i inne nowotwory mieloproliferacyjne, jednakże tylko wtedy, gdy wyniki zostały wyodrębnione dla chorych na PV.</p> <p>Komentarz (2): obecnie w Polsce peginterferon alfa-2a refundowany jest w specyficznej populacji chorych, tj. w przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego oraz kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego. Mając na uwadze możliwość nieodnalezienia badań w tak specyficznej populacji chorych do analizy włączane będą także badania dla populacji ogólnej. Nie będą włączane</p>	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zespoły mielodysplastyczne. Nie będą włączane badania z udziałem kobiet w ciąży, ponieważ takie badania nie zostały odnalezione dla RoPeg. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL: „ropeginterferonu alfa-2b nie należy stosować w okresie ciąży ze względu na braki w danych dotyczące jego stosowania u kobiet w ciąży”.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	natomiast badania wyłącznie z udziałem chorych wcześniej nieleczonych, ponieważ wyniki dla takiej populacji w najmniejszym stopniu odzwierciedlałyby praktykę kliniczną w Polsce (za pierwszą linię leczenia u większości chorych przyjmuje się bowiem standardowo hydroksymocznik).	
Interwencja	Peginterferon alfa-2a podawany podskórnym (produkt leczniczy Pegasys®); Dawkowanie zgodnie z praktyką kliniczną. Komentarz: Peginterferon alfa-2a zgodnie z danymi refundacyjnymi stosowany jest pozarejestryjnie w populacji chorych na PV, wobec czego będą włączane badania niezależnie od zastosowanego schematu dawkowania ⁹ . Przepuszczalnie standardowym dawkowaniem jest dawkowanie wymienione w wytycznych klinicznych jako zazwyczaj stosowane, tj. 45-180 µg raz w tygodniu.	Inna niż wymieniona, np. niepegylowany interferon.
Komparatory	Hydroksymocznik podawany doustnie (p.o.). Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dawkowanie należy dostosować indywidualnie na podstawie aktualnej lub należnej masy ciała. Leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej 15-20 mg/kg. U większości chorych dawka podtrzymująca wynosi 500-1000 mg/dobę [ChPL Hydroxyurea medac]. Komentarz: W badaniu <i>PROUD-PV</i> oceniającym RoPeg vs HU, HU dawkowano zgodnie ze schematem eskalacji dawki, w celu uzyskania minimalnej skutecznej dawki. Dowolny lub brak w przypadku badań, dla których uwzględniano wyłącznie wyniki z ramienia chorych stosujących Peg-IFN alfa-2a. Komentarz: w przypadku nieodnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla Ropeg vs Peg-IFN alfa-2a, włączano badania dla Peg-IFN alfa-2a, które umożliwiłyby wykonanie zestawienia wyników z badaniem RCT lub badaniem jednoramiennym dla Ropeg, włączonymi we wcześniejszym etapie wyszukiwania.	Niezgodne z założeniami.
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne (pod kątem definicji i/lub okresu raportowania) z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionych we wcześniejszym etapie wyszukiwania, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. hematologiczna odpowiedź kliniczna, molekularna odpowiedź kliniczna); • częstość stosowania upustów krwi; • profil bezpieczeństwa. Komentarz: w przypadku dostępności do danych o niskiej zgodności z tymi raportowanymi dla RoPeg, przedstawione zostaną wyniki dla kluczowych punktów końcowych umożliwiających przedstawienie	Niezgodne z założeniami, dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

⁹ jednakże nie będą włączane badania, w których autorzy nie zamieścili żadnej informacji na temat zastosowanego dawkowania

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatora oraz pogładowe odniesienie się do wyników uzyskanych dla interwencji badanej.	
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Opracowania wtórne, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjne.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Wyszukiwanie dla BSC

W ramach przeszukiwania baz medycznych w celu identyfikacji badań pierwotnych dla bezpośredniego porównania ropeginterferonu alfa-2b względem analizowanych komparatorów, nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 3.5.1, umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii RoPeg z naturalnym przebiegiem choroby. Odnaleziono jedynie randomizowane badanie kliniczne (RCT) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RoPeg względem HU, a więc komparatora, który potencjalnie mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego RoPeg vs BSC.

Aby umożliwić wykonanie oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem analizowanych komparatorów, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii RoPeg vs BSC, a w przypadku, gdy nie będzie to możliwe, zestawienia wyników z pojedynczych ramion z badań z komparatorem lub z badań jednoramiennych. Poszukiwano także opracowań wtórnych, na podstawie których możliwe byłoby opracowanie jakościowego zestawienia z badaniami RoPeg.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na czerwienicę prawdziwą z niepowodzeniem leczenia hydroksymocznikiem i peginterferonem alfa-2a Komentarz: populacja odpowiadająca sytuacji refundacyjnej w Polsce w warunkach III. linii leczenia	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zespoły mielodysplastyczne.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	BSC definiowane jako leczenie suboptymalne lub brak leczenia (naturalny przebieg choroby)	Inna niż wymieniona
Komparatory	Hydroksymocznik podawany doustnie (p.o.).	Nie zgodne z założonymi
	Brak (w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy)	
	Dowolny (w przypadku badań z grupą kontrolną)	
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne (pod kątem definicji i/lub okresu raportowania) z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionych we wcześniejszym etapie wyszukiwania, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. hematologiczna odpowiedź kliniczna, molekularna odpowiedź kliniczna); • częstość stosowania upustów krwi; • profil bezpieczeństwa. 	Nie zgodne z założonymi, dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opisy przypadków
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych na PV w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski

3.6. Badania włączone

Porównanie bezpośrednie

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 94 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 50 publikacji;

-
- stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
 - stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
 - stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

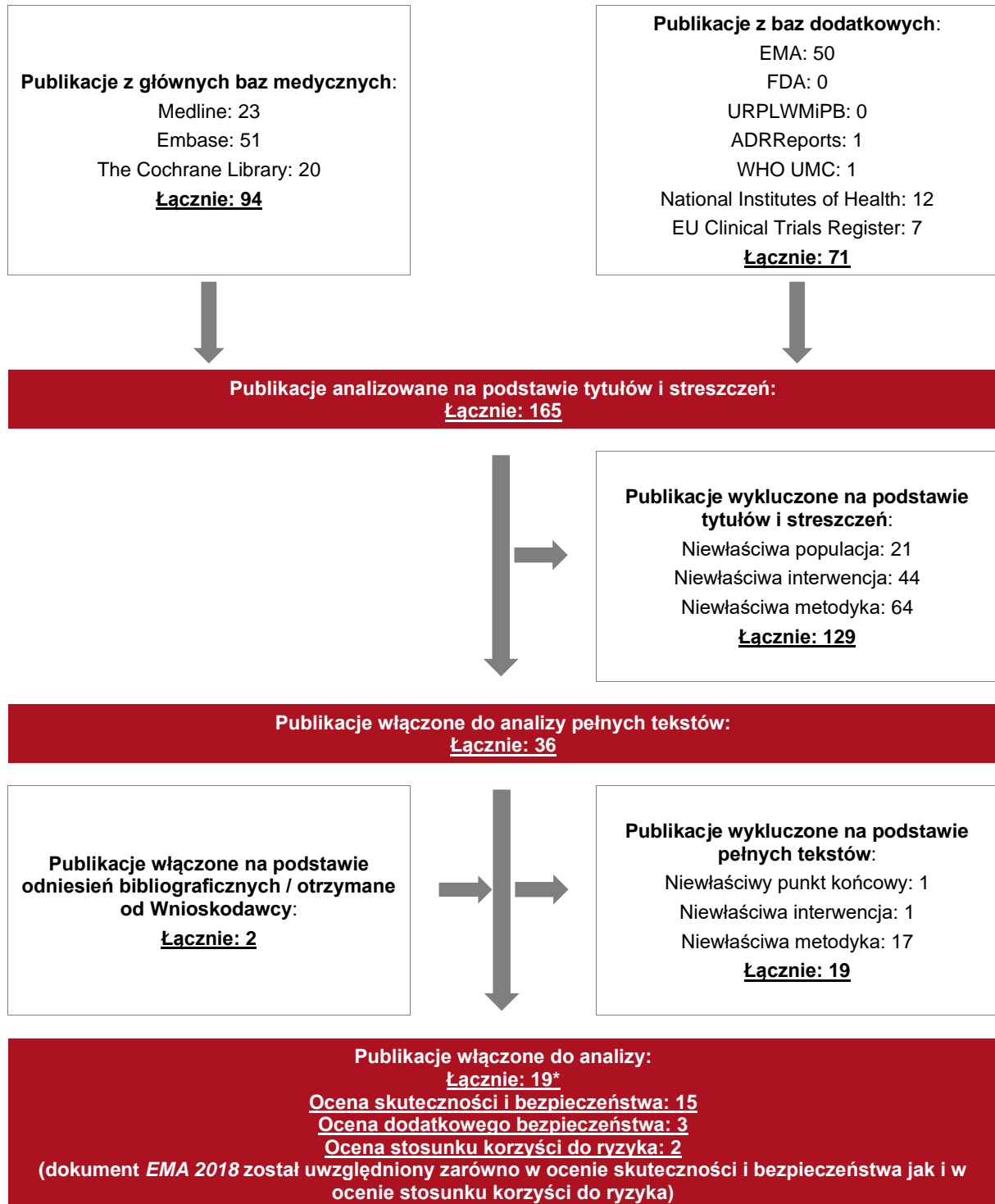
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 19 publikacji. [REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁰ [Moher 2009] (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

¹⁰ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie



*

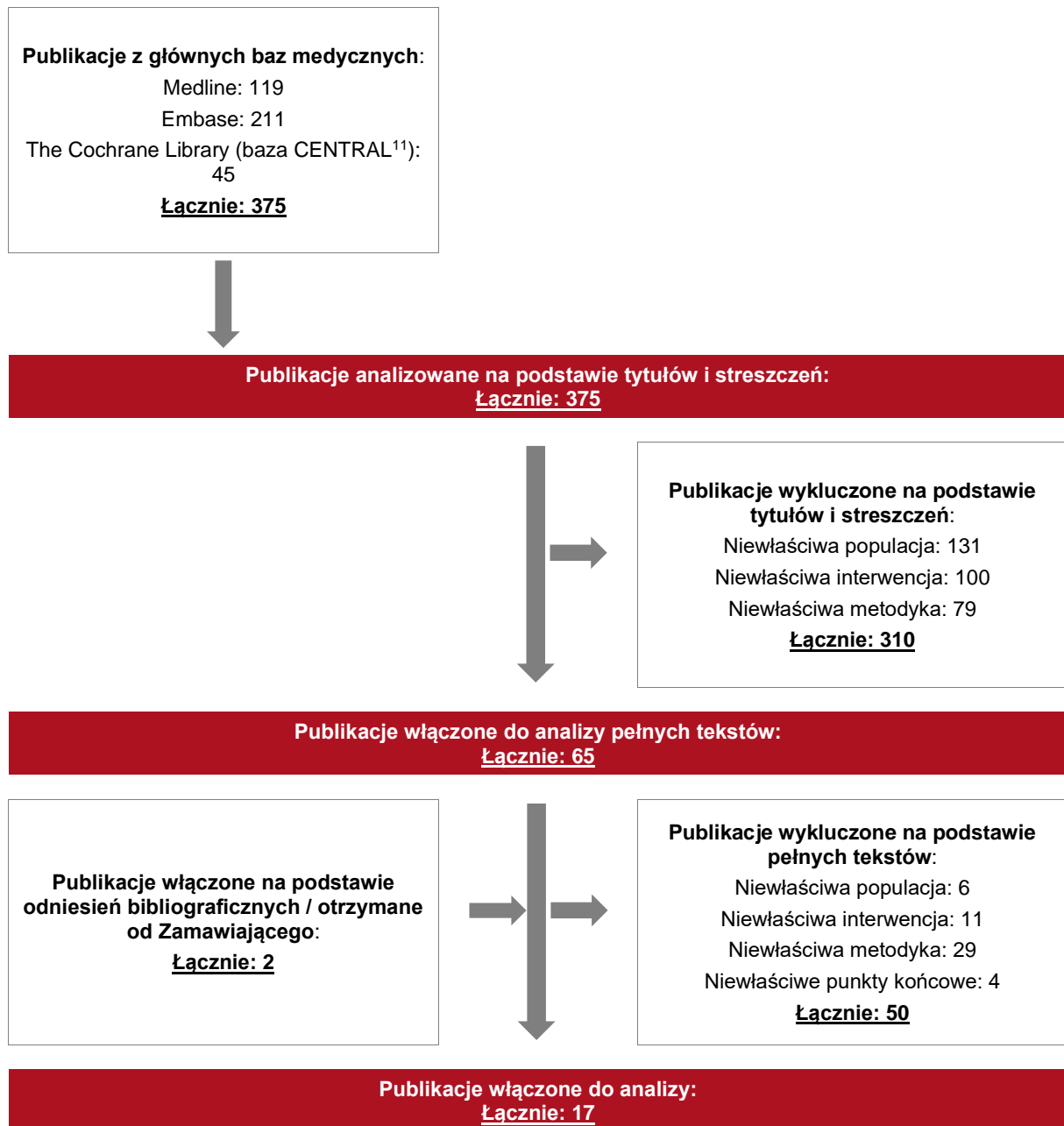
Porównanie pośrednie – wyszukiwanie dla Peg-IFN alfa-2a

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 375 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 17 publikacji do 13 badań dla Peg-IFN alfa-2a. Odnalezione badania z uwagi na swoją metodykę nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego, a jedynie na wykonanie zestawienia wyników dla pojedynczych ramion z badań z komparatorem / badań jednoramiennych. Zdecydowano o ich włączeniu, ponieważ stanowiły najlepsze dostępne źródło wyników klinicznych dla komparatora stosowanego w populacji docelowej (wskazanie pozarejestracyjne).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA [Moher 2009] (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie



¹¹ baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Porównanie pośrednie – wyszukiwanie dla BSC

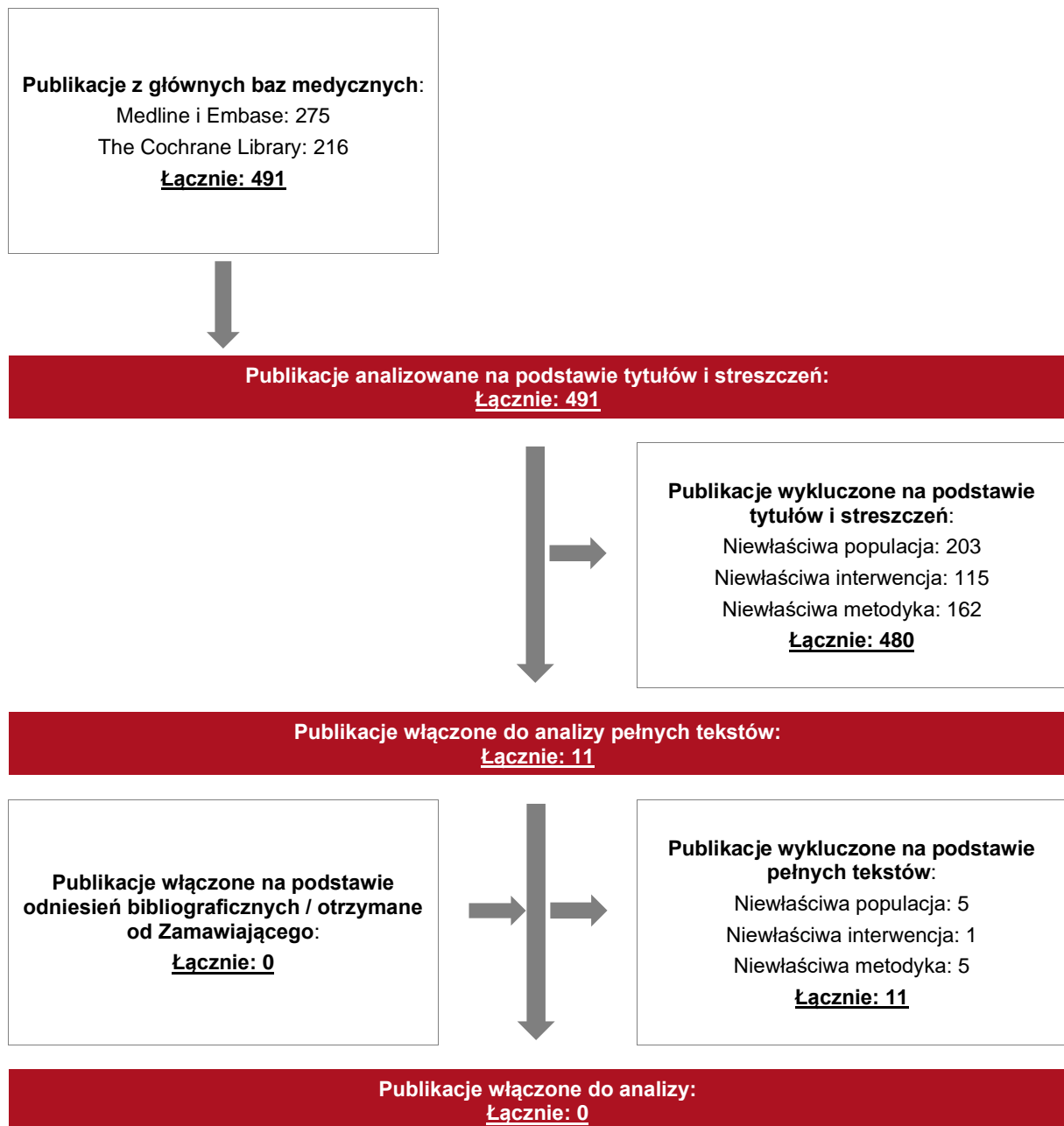
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 491 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku selekcji abstraktów a następnie pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnej publikacji (zarówno przeglądu systematycznego, jak i badania pierwotnego) spełniającej kryteria włączenia.

Ze względu na brak danych w warunkach trzeciej linii leczenia, które mogłyby zostać odniesione do wyników uzyskanych w badaniach dla RoPeg jedyną opcją odniesienia się do komparatora pozostaje opis naturalnego przebiegu choroby (braku leczenia) czerwienicy prawdziwej na podstawie literatury medycznej. Opis ten przedstawiono w rozdziale 3.22.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (*Bewersdorf 2020*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Analizowany przegląd spełniał 5 z 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Dokonana za pomocą skali AMSTAR2 ocena tego przeglądu wykazała, że jest to przegląd bardzo niskiej jakości. Przegląd ten nie obejmuje badań opublikowanych później niż w marcu 2019 roku, w związku z czym może nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Celem odnalezionego przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa interferonów alfa (w tym RoPeg alfa-2b) w populacji chorych na PV i/lub ET. Autorzy wskazali na potrzebę wykonania przeglądu systematycznego wraz z metaanalizą ze względu na dostępność wielu heterogenicznych danych literaturowych. Autorzy przeglądu wskazują, że podczas gdy w badaniu III. fazy *PROUD-PV* nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority* dla RoPeg względem HU w czasie 12 miesięcy dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziony, **częstość występowania odpowiedzi na leczenie RoPeg zwiększała się z czasem** – po 36 miesiącach terapii w badaniu *CONTINUATION-PV* **wykazano wyższość terapii RoPeg nad HU** zarówno w zakresie odpowiedzi hematologicznej, jak i odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziony. Dodatkowo terapia **ropeginterferonem alfa-2b była dobrze tolerowana** i prowadziła do uzyskania odpowiedzi molekularnej przez 66% chorych, co również **potwierdza potencjał terapii RoPeg w zakresie modyfikacji przebiegu choroby**.

Ogólnie wskazano, że heterogeniczność badań dla interferonów włączonych do metaanalizy była znacząca. Analiza w podgrupach chorych względem okresu obserwacji (≤ 12 vs > 12 miesięcy, < 24 vs ≥ 24 miesiące, ≤ 36 vs > 36 miesięcy) wykazała, że wśród chorych na PV czas obserwacji nie wpływał znacząco na uzyskiwane wyniki częstości występowania odpowiedzi, jednakże w niektórych badaniach zaobserwowano, że częstość występowania odpowiedzi, a szczególnie całkowitej odpowiedzi hematologicznej, ulegała poprawie z czasem. Z kolei analiza w podgrupach chorych względem wartości mediany wieku chorych wykazała, że **ogólny wskaźnik odpowiedzi na terapię w badaniach z udziałem chorych na PV leczonych interferonami w wieku < 60 lat był istotnie statystycznie wyższy niż w badaniach, w których mediana wieku chorych wynosiła ≥ 60 lat**.

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 7.4 i 7.5.

3.6.2. Badania pierwotne

Porównanie bezpośrednie

Do analizy włączono badania pierwotne. Zidentyfikowano 2 badania opublikowane w pełnym tekście – badanie *PROUD-PV / CONTINUATION-PV* oraz *PEGINVERA-PV* oraz 1 badanie opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych – badanie *PEN-PV*. Dane z powyższych badań uzupełniono o materiały opublikowane przez EMA (*EMA 2018*):

- badanie RCT *PROUD-PV* wraz z przedłużeniem *CONTI-PV*: otwarte badanie III fazy, opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz materiałów konferencyjnych (publikacja *Gisslinger 2020*, abstrakty konferencyjne i prezentacje *Gisslinger 2017a* i *Gisslinger 2018a* oraz abstrakt konferencyjny *Gisslinger 2018b* i *Kiladjian 2019*), uzupełnione o dane z dokumentu *EMA 2018* oraz [REDACTED]. W badaniu porównywano RoPeg względem HU w czasie 12 miesięcy (badanie *PROUD-PV*), po czym następował etap przedłużony obu ramion do końca 36. miesiąca leczenia (badanie *CONTI-PV*). Dodatkowo na podstawie abstraktu konferencyjnego *Kiladjian 2019* przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- badanie jednoramienne I/II fazy *PEGINVERA-PV*: długoterminowe badanie eksperymentalne opublikowane w postaci pełnego tekstu (publikacja *Gisslinger 2015*, publikacja *Them 2015*). Ponieważ wyniki opublikowane w pełnym tekście dotyczyły jedynie rocznego okresu obserwacji, do analizy włączono również materiały konferencyjne opublikowane po dacie publikacji głównej (abstrakt+poster konf. *Gisslinger 2018c*, abstrakt+poster konf. *Buxhofer-Ausch 2017*, abstrakt+poster konf. *Gisslinger 2015*), uzupełnione ponadto o dane z dokumentu *EMA 2018*. Maksymalny okres obserwacji analizowany w powyższych materiałach wynosił 61,2 miesiące; I faza badania dotyczyła określenia maksymalnej tolerowanej dawki leku (MTD), zatem z uwagi na kryterium metodyki, wyniki tej fazy nie zostały włączone do niniejszej analizy;

- badanie jednoramienne *PEN-PV*: eksperymentalne badanie III fazy, w którym uczestniczyli chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu *PROUD-PV* lub którzy brali udział w badaniu *CONTI-PV*. Badanie nie zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej, a z uwagi na niewielką ilość odnalezionych wyników, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wszystkie wyniki dla oceny RoPeg stosowanego samodzielnie przez chorych we wstrzykiwaczu (RoPeg PEN), w tym dane nieopublikowane w pełnym tekście / dane pochodzące z baz badań klinicznych (abstrakt konf. *Gisslinger 2017b*, *NCT02523638*, *EUCTR 2014-001356-31*, *EMA 2018*). Głównym celem badania była ocena samodzielnego podania leku we wstrzykiwaczu przez chorego w 3-miesięcznym okresie obserwacji.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Tak jak uzasadniono wcześniej w *Analizie Problemu Decyzyjnego* hydroksymocznik stanowi komparator dla RoPeg w warunkach I linii leczenia czerwieńcy prawdziwej. Wykonanie porównania bezpośredniego RoPeg z HU jest możliwe na podstawie odnalezionego w toku przeglądu systematycznego badania *PROUD / CONTI-PV*. Jednakże ok. 30% chorych w badaniu w obu ramionach była wcześniej leczona HU – populacja ogólna nie odzwierciedla zatem w pełni populacji wcześniej nieleczonej, aczkolwiek stanowi większość w badaniu, tj. ok. 70% chorych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a wykorzystując wspólne ramię komparatora – HU, dlatego porównanie interwencji badanej z Peg-IFN alfa-2a wykonano poprzez opisowe zestawienie wyników z włączonych badań.


Porównanie pośrednie – wyszukiwanie dla Peg-IFN alfa-2a

Odnaleziono eksperymentalne badanie *MPD-RC 111* (publikacja *Yacoub 2019*, abstrakt konferencyjny *Yacoub 2017*) umożliwiające przedstawienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a u chorych na PV z odnotowanym niepowodzeniem/opornością na wcześniej stosowaną terapię hydroksymocznikiem.

Ponadto w ramach etapu wyszukiwania mającego na celu odnalezienie badań dla Peg-IFN alfa-2a, umożliwiających wykonanie porównania pośredniego RoPeg z tym komparatorem,

zidentyfikowano łącznie 12 badań, na podstawie których możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla analizowanej interwencji i Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej:

- badanie *PVN1* (publikacje *Kiladjian 2006*, *Kiladjian 2008* oraz abstrakt konferencyjny *Turlure 2011*);
- badanie *Quintas-Cardama 2009*;
- badanie *Gowin 2012*;
- badanie *Kuriakose 2012*;
- badanie *Quintas-Cardama 2013*;
- badanie *Betti 2014 ab. konf. + poster*;
- badanie *Riley 2015*;
- badanie *Betti 2017 ab. konf.*;
- badanie *Crisà 2017*;
- badanie *Gowin 2017*;
- badanie *Masarova 2017a* (publikacje *Masarova 2017a*, *Masarova 2017a erratum*) – analiza *post-hoc* do badania *Quintas-Cardama 2013*;
- badanie *Lindgren 2018*.

W niniejszej analizie uznano, że Peg-IFN alfa-2a stanowi główny komparator dla RoPeg w warunkach drugiej linii leczenia. Jedyne odnalezione badanie umożliwiające zestawienie wyników w takiej populacji to badanie *MPD-RC 111*, w którym włączano chorych z opornością/niepowodzeniem leczenia HU. Populacja w tym badaniu jest jednak bardziej obciążona niż ta w badaniu włączonym dla RoPeg – w badaniu *PROUD / CONTI-PV* ok. 30% chorych było wcześniej leczonych hydroksymocznikiem, co nie było równoznaczne z odnotowaniem niepowodzenia leczenia. 

Zdecydowano, że wykonanie porównania z Peg-IFN alfa-2a jedynie w oparciu o badanie, w którym populacja była bardziej obciążona niż w przypadku interwencji badanej byłoby niezgodne z podejściem konserwatywnym. Z tego powodu do analizy włączono badania dla populacji ogólnej, co pozwoliło także na przedstawienie kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla tego komparatora.

Należy mieć na uwadze, iż ze względu na rozbieżności w metodyce, okresie obserwacji czy definicjach punktów końcowych (opisanymi szczegółowo w rozdziale 3.7), zestawienie to ma

głównie charakter opisowy. Jednak stanowi ono najlepsze źródło danych umożliwiających wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RoPeg w porównaniu z Peg-IFN alfa-2a.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę wszystkich badań pierwotnych włączonych do analizy. Szczegółowa ocena krytyczna badań dla interwencji badanej została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla RoPeg

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
<i>PROUD-PV / CONTI-PV*</i>	<i>PROUD-PV</i> : RCT, otwarte, z aktywną grupą kontrolną, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe <i>CONTI-PV</i> : otwarte przedłużenie obu ramion z badania <i>PROUD-PV</i>	Skala Jadad: 3/5 (badanie niezasłепione)	<i>PROUD-PV</i> : 12 miesięcy <i>CONTI-PV</i> : 36 miesięcy (analiza śródkresowa). Na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Kiladjan 2019</i> uzupełniono wyniki o dane dla 48 miesięcy OBS	Dorośli chorzy na PV rozpoznaną na podstawie kryteriów WHO ¹² z 2008 r. (główne kryterium stanowi obecność mutacji <i>JAK2 V617F</i>); chorzy uprzednio nieleczeni lub leczeni HU	<i>PROUD-PV</i> : <u>Populacja FAS (pełna populacja w badaniu)</u> : Grupa badana (RoPeg): N=127 chorych Grupa kontrolna (HU): N=127 chorych <u>Populacja PP (populacja zgodna z protokołem)</u> Grupa badana (RoPeg): N=115 chorych Grupa kontrolna (HU): N=114 chorych <i>CONTI-PV</i> : <u>Populacja FAS (pełna populacja w badaniu)</u> :	<u>RoPeg</u> W badaniu <i>PROUD-PV</i> RoPeg podawany s.c. zgodnie ze schematem eskalacji dawki, w celu uzyskania minimalnej skutecznej dawki (10 poziomów dawkowania): od 50 µg dla chorych wcześniej leczonych HU lub od 100 µg dla chorych nieleczonych wcześniej cytoredukcyjnie do 500 µg, najwyższej możliwej dawki. Poziomy dawk zwiększono co 2 tygodnie, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. W badaniu <i>CONTI-PV</i> RoPeg podawany s.c. Chorzy kontynuowali stosowanie RoPeg co 2, 3 lub 4 tygodnie w dawce, która zapewnia optymalną odpowiedź na leczenie, jak określono w	<i>PROUD-PV</i> : <u>Hydroksymocznik HU</u> podawano p.o. w dawce początkowej wynoszącej 500 mg/dzień. HU podawano zgodnie ze schematem eskalacji dawki od 500 mg do 3000 mg dziennie w dwóch podzielonych dawkach podawanych rano i wieczorem w zależności od odpowiedzi oraz tolerancji leczenia. <i>CONTI-PV</i> : <u>BAT</u> najlepsze leczenie wspomagające wybrane przez badacza. Mogło obejmować HU, niepegylowany IFN-alfa, pegylowany IFN-alfa (inny niż

¹² ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
					Grupa badana (RoPeg): N=95 chorych Grupa kontrolna (BAT): N=76 chorych	badaniu <i>PROUD-PV</i> lub <i>PEN-PV</i>	RoPeg), anagrelid, inhibitor JAK2, fosfor-32 lub busulfan. Pomimo to w ramieniu BAT aż 97% chorych otrzymywało HU, a 3% chorych niepegylowany IFN-alfa.
						<p><u>Leczenie wspomagające</u></p> <p><i>PROUD-PV:</i> kwas acetylosalicylowy w niskiej dawce (100 mg/dobę) podawany był wszystkim chorym w obu grupach w czasie 12 miesięcy trwania badania w przypadku braku przeciwwskazań do jego zastosowania.</p> <p><i>CONTI-PV:</i> przez cały czas trwania badania chorym można było podawać niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (100 mg/dobę), chyba że istniały przeciwwskazania do jego zastosowania.</p>	
PEGIVERA -PV	Eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, fazy I/II**	Skala NICE: 7/8 (w opisie badania brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Zróznicowany, w zależności od publikacji; od ok. 17,1 mies. (mediana) do 61,2 mies.	Dorośli chorzy na PV rozpoznaną zgodnie z kryteriami WHO z 2008 r. lub kryteriami grupy badawczej ds. PV (PVSG), wg których konieczny jest pozytywny wynik na obecność mutacji <i>JAK2 V617F</i> ; chorzy uprzednio nieleczeni lub leczeni HU / upustami krwi.	Grupa badana (RoPeg): N=51 chorych	<p>RoPeg</p> <p>po określeniu MTD w ramach I fazy badania, dawkowanie RoPeg alfa-2b dostosowywano głównie na podstawie skuteczności i długoterminowej tolerancji leczenia</p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
PEN-PV	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe	Skala NICE: 7/8 (wyników nie przedstawiono w podziale na podgrupy chorych)	3 mies. (całkowity czas leczenia RoPeg wynosił u chorych 18,8 mies. (zakres 14,9; 24,5) – EMA 2018)	Dorośli chorzy, którzy ukończyli 12-miesięczny okres leczenia RoPeg w badaniu PROUD-PV lub biorący udział w badaniu CONTI-PV, u których udowodniono korzyści ze stosowania RoPeg	Grupa badana (RoPeg): N=36 chorych	<p><u>RoPeg</u></p> <p>RoPeg alfa-2b podawany s.c. we wstrzykiwaczu z możliwością dostosowania dawki (ang. <i>pre-filled, dose-adjustable pen</i>), stosowany samodzielnie przez chorych w domu. Lek podawano co 2 tyg.</p> <p>Chorzy kontynuowali stosowanie Ropeg w dawce, która zapewnia optymalną odpowiedź na leczenie, jak określono w badaniu PROUD-PV (i kontynuowano w badaniu CONTI-PV), w miarę możliwości na poziomie docelowych wartości parametrów krwi</p>	n/d
						<p>Leczenie wspomagające</p> <p>Kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg/dobę</p>	

*badanie CONTI-PV ma obecnie status badania trwającego (wg clinicaltrials.gov), a ostateczne zakończenie zbierania danych zaplanowano na kwiecień 2021 r.

**badanie I fazy miało na celu określenie MTD, natomiast badanie II fazy umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg. W związku z kryterium interwencji i metodyki, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dotyczące II fazy badania.

Tabela 5.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla Peg-IFN alfa-2a

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>PVN1 (Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf)</i>	Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowania hipotezy: n/d	Skala NICE: 6/8 (brak wyników dla podgrup chorych, brak informacji, że chorych włączano kolejno)	Zróznicowany w zależności od publikacji od 11 mies.(mediana) do 77,4 mies. (mediana)*	Dorośli chorzy z rozpoznaniem PV zgodnie z kryteriami grupy badawczej ds. PV (PVSG) wcześniej nieleczeni lub wcześniej leczeni za pomocą upustów krwi lub terapią cytotredukcijną przez okres krótszy niż 2 lata, 12 (32,4%) chorych otrzymywało wcześniej hydroksymocznik.	Do badania włączono 40 chorych. Analizy długoterminowe przeprowadzono u 34 chorych.	<u>Peginterferon alfa-2a</u> Peg-IFN alfa-2a podawano w dawce początkowej wynoszącej 90 µg/tydzień s.c. Dawkę zwiększano co 2 tygodnie, jeśli nie wystąpiły objawy toksyczności maksymalnie do 135 µg/tydzień, a przy braku odpowiedzi hematologicznej do 180 µg/tydzień. <u>Leczenie wspomagające</u> W przypadku braku przeciwwskazań wszyscy chorzy otrzymywali kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg/dobę.	n/d
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, jednoośrodkowe, fazy II. Klasyfikacja AOTMiT: IID;	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji o włączaniu chorych kolejno)	Mediana (zakres): 21 (2; 45) mies.**	Dorośli chorzy na PV oraz ET. W grupie PV 30 (75,0%) chorych wcześniej stosowało upusty krwi, 18 (45,0%) HU, 3 (7,5%) anagrelid, 7 (17,5%) interferon alfa, a 6 (15,0%)	PV: 40, ET: 39	<u>Peginterferon alfa-2a</u> Trzech pierwszych chorych otrzymywało Peg-IFN alfa-2a w dawce 450 µg/tydzień s.c. Z powodu nietolerancji dawkę początkową	n/d

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowania hipotezy: n/d			nie było wcześniej leczonych.		zmniejszano stopniowo o 90 µg w zależności od tolerancji (dawkę 360 µg/tydz. otrzymywało 3 chorych, 270 µg/tydz. 19 chorych, 180 µg/tydz. 26 chorych) do dawki 90 µg/tydz., którą otrzymywali pozostali chorzy (n=28) zakwalifikowani do badania. Lek podawano tak długo, jak odnotowywano kliniczną korzyść u chorego. Wyjątkowo dopuszczano alternatywne dawkowanie, które umożliwiło uzyskanie optymalnych korzyści (np. 90 µg co 2 tyg.).**	
<i>Gowin 2012</i>	Obserwacyjne, jednoramienne retrospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Skala NICE: 6/8 (brak jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak informacji, że chorych włączano kolejno)	b/d***	Dorośli chorzy na MPN: PV, ET, MF. Do najczęściej stosowanych wcześniej terapii przed rozpoczęciem stosowania Peg-IFN alfa-2a należały: HU (63%), anagrelid (32%), niepegylowany INF alfa (19%) i flebotomia (10%).**	PV: 55, ET: 46, MF: 17	<u>Peginterferon alfa-2a</u> Mediana (zakres) dawki początkowej wynosiła 80 (22,5; 180) µg/tydzień s.c. Mediana (zakres) dawki maksymalnej wynosiła 90 (30; 300) µg/tydzień. Po dostosowaniu dawki względem występujących działań	n/d

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						niepożądanych i odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) dawki w ostatnim punkcie czasowym obserwacji wynosiła 90 (15; 180) µg/tydzień.**	
<i>Kuriakose 2012</i>	Eksperymentalne, z grupą kontrolną Klasyfikacja AOTMiT: IIC; Podejście do testowania hipotezy: b/d	Skala Jadad: 1/5 (brak informacji o zaślepieniu i randomizacji chorych)	Mediana (zakres) czasu obserwacji wyniosła: 33,6 (3,6; 202,8) mies.^^^	Dorośli chorzy z rozpoznaniem PV.	PV: 73	<p><u>Peg-IFN alfa-2a</u> Zakres stosowanych dawek wynosił od 15 do 225 µg/tydzień s.c. Mediana dawki wynosiła 90 µg/tydzień. Mediana (zakres) czasu leczenia wynosiła 1,6 (0,6; 2,3) lat.</p> <p><u>IFN alfa-2b</u> Zakres stosowanych dawek wynosił od 0,5 do 3,0 MU/3 razy w tygodniu, w zależności od tolerancji i odpowiedzi klinicznej na leczenie. Mediana (zakres) czasu leczenia wynosiła 6,8 (0,7; 16,9) lat.</p>	<p><u>Terapie inne niż interferony</u> Mediana (zakres) czasu leczenia wynosiła 3,0 (0,3; 8,0) lat. Stosowane leki i ich dawki były następujące: mesylan imatynibu (dawka początkowa 400 mg/dobę, później zwiększana do 600 mg lub 800 mg/dobę, jeśli było to konieczne z powodu braku odpowiedzi), dasatynib (100 mg/dobę, następnie zwiększono 120 mg/dobę), ³²P (4,3 mCi dożylnie),</p>

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
							busulfan (4 mg/dobę). Stosowano upusty krwi, jeśli to było konieczne w celu utrzymania hematokrytu na poziomie $\leq 45\%$ u mężczyzn i $\leq 42\%$ u kobiet.
<i>Quintas-Cardama 2013</i>	<p>Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, jednoośrodkowe, fazy II.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno)	Mediana (zakres): 42 (6; 72) mies.**	Dorośli chorzy na PV oraz ET. W grupie PV 32 (74,4%) chorych wcześniej stosowało upusty krwi, 20 (46,5%) HU, 9 (20,9%) anagrelid, 9 (20,9%) interferon alfa, a 22 (51,2%) nie było wcześniej leczonych, z wyjątkiem krwioupuśców.	PV: 43, ET: 39	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u></p> <p>Trzech pierwszych chorych otrzymywało Peg-IFN alfa-2a w dawce 450 µg/tydzień s.c. Z powodu nietolerancji dawkę początkową zmniejszono stopniowo o 90 µg w zależności od tolerancji. Ostatecznie jako dawkę początkową stosowano 90 µg/tydzień s.c. Wyjątkowo dopuszczano alternatywne dawkowanie, które umożliwiało uzyskanie optymalnych korzyści (np. 45 µg co 2-4 tyg.). Peg-IFN alfa-2a był podawany tak długo,</p>	n/d

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						jak długo chory odnosił korzyści kliniczne. Dawkę modyfikowano na podstawie toksyczności lub braku skuteczności.**	
<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	<p>Eksperymentalne, jednośrodkowe, prospektywne, jednoramienne, kohortowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	<p>Skala NICE: 5/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno, brak jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia)</p>	<p>Mediana (zakres): PV: 8,51 (1; 43,2) mies.^</p>	<p>Dorośli chorzy na PV, ET oraz MF.</p> <p>32 (59,3%) chorych otrzymało Peg-IFN alfa-2a po przerwaniu poprzedniego leczenia z powodu braku odpowiedzi (5,6%, N=3), toksyczności śluzówkowo-skórnej związanej z HU (22,2%, N=12) lub gorączki (1,9%, N=1), zdarzeń niepożądanych związanych z IFN2b (7,4%, N=4), obawy o potencjał białaczkowy HU lub pipobromanu u młodszych chorych (22,2%, N=12).**</p>	<p>PV: 22, ET: 31, MF: 1</p>	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u></p> <p>Mediana (zakres) dawki początkowej wynosiła 90 (67; 180) µg/tydzień, natomiast po dostosowaniu dawki względem występowania działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie wynosiła 90 (22; 270) µg/tydzień.</p>	n/d
<i>Riley 2015</i>	<p>Eksperymentalne, jednoramienne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	<p>Skala NICE: 6/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, brak informacji, że chorych włączano kolejno)</p>	<p>>12 (30-45) mies.**</p>	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaniem PV i ET zgodnie z kryteriami WHO z 2008 r., z mutacją JAK2 V617F.</p> <p>6 chorych (3 PV, 3 ET) nie było wcześniej leczonych, 10 chorych (7 PV, 3 ET) leczono HU, 1 chory (PV) był leczony anagrelidem, a</p>	<p>PV: 14, ET: 6</p>	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u></p> <p>Zakres podawanych dawek Peg-IFN alfa-2a wynosił od 90-135 µg/tydzień.</p>	n/d

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				3 chorych (2 PV, 1 ET) leczono połączenie HU i anagrelidanem. Żaden chory nie był wcześniej leczony IFN-alfa.			
<i>Betti 2017 ab konf</i>	Eksperymentalne, jednośrodkowe, prospektywne, jednoramienne, kohortowe Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowania hipotezy: n/d	Skala NICE: 5/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno, brak jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia)	Mediana (zakres): PV: 41,9 (0,92; 73,6) mies.	Dorośli chorzy na PV, ET oraz MF. 23 (40,4%) chorych otrzymało Peg-IFN alfa-2a jako leczenie I rzutu, a 34 (59,6%) chorych po zaprzestaniu poprzedniego leczenia.	PV: 24, ET: 32, MF: 1	<u>Peginterferon alfa-2a</u> Mediana (zakres) dawki początkowej wynosiła 90 (67; 180) µg/tydzień, natomiast po dostosowaniu dawki względem występowania działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie wynosiła 67 (15; 360) µg/tydzień.	n/d
<i>Crisà 2017</i>	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala NOS: Dobór próby:**** Porównywalność:** Punkt końcowy: ***	Mediana (zakres): 75 (14; 80) mies.	Chorzy na PV w wieku ≤65 lat. W grupie leczonych Peg-IFN alfa-2a 63% chorych wcześniej otrzymywało HU przez medianę (zakres) OBS 50 (2; 120) mies. i było w stanie odpowiedzi hematologicznej.	Grupa Peg-IFN alfa-2a N=30 Grupa HU N=35	<u>Peginterferon alfa-2a</u> Peg-IFN alfa-2a podawano w dawce początkowej wynoszącej 90 µg/tydzień s.c. Dawkę zwiększano do 135 µg co tydzień, jeśli lek był tolerowany. Zmniejszano dawkę w przypadku wystąpienia nietolerancji lub cytopenii.	<u>Hydroksymocznik</u> Dawka doustna HU wynosiła od 500 do 2000 mg na dobę, którą modyfikowano w zależności od uzyskanej odpowiedzi hematologicznej.
<i>Gowin 2017</i>	Obserwacyjne, retrospektywne,	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak	Mediana (zakres):	Dorośli chorzy na MPN: PV, ET, MF.	PV: 36, ET: 20, MF: 19	<u>Peginterferon alfa-2a</u> Mediana (zakres) dawki początkowej	n/d

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczoność populacji	Interwencja	Komparator
	<p>jednoramienne, jednoośrodkowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	<p>informacji, że chorych włączano kolejno)</p>	<p>45,6 (1; 104,4) mies.**.^^</p>	<p>Większość chorych (82,2%) otrzymała wcześniej co najmniej jedną terapię cytoredukcyjną.**</p>		<p>wynosiła 45 (45; 90) µg/tydzień, lek podawano w postaci samodzielnych wstrzyknięć. Mediana (zakres) dawki maksymalnej wynosiła 90 (45; 270) µg/tydzień. Peg-IFN alfa-2a był dobrze tolerowany przy medianie (zakresie) dawki równej 60 (5,6; 180) µg/tydzień.**,###</p>	
<p>Masarova 2017a, Masarova 2017a erratum</p>	<p>Analiza <i>post-hoc</i> do badania eksperymentalnego, jednoośrodkowego, prospektywnego, otwartego, fazy II.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	<p>n/d</p>	<p>Mediana (zakres): 83 (65; 92) mies.</p>	<p>Dorośli chorzy na PV lub ET nowozdiagnozowani lub wcześniej leczeni.</p> <p>52 (62,7%) z 83 chorych otrzymało jakąś formę terapii (oprócz aspiryny) przed włączeniem do badania, w tym 14 (16,9%) chorych leczono standardowym INF alfa-2a i 1 (1,2%) chorego leczono Peg-INF alfa-2a.**</p>	<p>PV: 43, ET: 40</p>	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u></p> <p>Peg-IFN alfa-2a podawano s.c. raz w tygodniu. Początkowo stosowaną dawką było 450 µg/tydzień, którą stopniowo zmniejszono z powodu wystąpienia objawów toksyczności do 90 µg/tydzień: trzech chorych rozpoczęło leczenie od dawki 450 µg/tydzień, trzech od 360 µg/tydzień, 19 od 270 µg/tydzień, 26 chorych od 180 µg/tydzień, a 32 chorych od 90 µg/tydzień. Leczenie</p>	<p>n/d</p>

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						kontynuowano tak długo, jak u chorego odnotowywano korzyść kliniczną. W czasie badania dawka była modyfikowana przez lekarza prowadzącego na podstawie efektów toksyczności lub braku skuteczności leczenia.	
Lindgren 2018	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o; Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	Skala NICE: 7/8 (brak informacji o tym, że chorych włączano kolejno)	<p>Mediana czasu trwania leczenia IFN-α wynosiła 34 miesiące, dla Peg-IFN mediana czasu leczenia wynosiła 15 miesięcy, dla Peg-IFN-α-2b mediana czasu leczenia wynosiła 46 miesięcy, dla IFN-α-2b mediana czasu leczenia wynosiła 58 miesięcy (dane dla wszystkich chorych ogółem). Wśród chorych na PV mediana</p>	<p>Chorzy na PV, ET i MF zdiagnozowani w latach 1987-2012.</p> <p>Leczenie mielosupresyjne przed IFN-α odnotowano u 44 chorych i obejmowało HU (n=34), anagrelid (n=19), busulfan (n=2) i radioaktywny fosfor (n=1). 10 chorych otrzymało >1 środek cytoredukcyjny przed leczeniem IFN-α.</p>	PV: 47, ET: 43, MF: 10	<p><u>Interferony alfa</u></p> <p><u>Peginterferon alfa-2a (n=53)</u>: mediana (zakres) dawki wynosiła 90 (45; 135) µg/tydzień. Ogólnie mediana czasu leczenia wynosiła 15 miesięcy. Wśród chorych na PV mediana czasu leczenia wynosiła 12,5 miesięcy, a mediana dawki (zakres) 90 (45; 135) µg/tydzień.</p> <p><u>Peg-IFN alfa-2b (n=12)</u>: mediana (zakres) dawki wynosiła 40 (30; 80) µg/tydzień. Mediana czasu leczenia wynosiła 46 miesięcy.</p> <p><u>IFN alfa-2b (n=35)</u>: mediana (zakres)</p>	n/d

Badanie (publikacja)	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			czasu leczenia Peg-IFN alfa-2a wynosiła 12,5 miesięcy.			dawki wynosiła 9 (1,2; 20) MIU/tydzień. Mediana czasu terapii wynosiła 58 miesięcy.	
MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019)	Eksperymentalne, jednoramienne międzynarodowe, wielośrodkowe, prospektywne, otwarte, II fazy Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowania hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak informacji o tym, że chorych włączano kolejno)	12 miesięcy (chorzy którzy uzyskali odpowiedź częściową pozostawali poddawani dalszemu leczeniu oraz obserwacji do maksymalnie 4 lat)	Chorzy >60 r.ż. z rozpoznaniem PV i ET zgodnie z kryteriami WHO z 2008 r., u których wystąpiła nietolerancja i/lub oporność na HU	PV: 50, ET: 65	<u>Peginterferon alfa-2a</u> Peg-IFN alfa-2a w dawce 45 µg raz w tygodniu podawany podskórnie. Dawkę stopniowo zwiększano o 45 µg co miesiąc w celu uzyskania odpowiedzi, do maksymalnej dawki 180 µg/tydzień. Dawka została zwiększana u chorych, u których nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie ani objawy toksyczności wynikające ze stosowanej dawki.	n/d

*w publikacji *Kiladjian 2006* mediana czasu obserwacji dla całej kohorty (N=40) wyniosła 11 miesięcy (zakres: 3-18 miesięcy), pierwszych 30 chorych, którzy otrzymywali Peg-IFN alfa-2a przez co najmniej 6 miesięcy (mediana: 13 miesięcy, zakres: 6-18 miesięcy), było ocenianych pod kątem odpowiedzi hematologicznej. W publikacji *Kiladjian 2008* przedstawiono wyniki dla 37 chorych, z medianą obserwacji 31,4 miesięcy. W publikacji *Turlure 2011 ab konf* dotyczącej fazy przedłużonej badania, mediana czasu obserwacji wynosiła 77,4 miesięcy (zakres: 72-81 miesięcy)

**dane dotyczą przystąpienia chorych na MPN biorących udział w badaniu

***podano informację, że ogółem 87 (73,7%) chorych na MPN włączonych do badania pozostało na terapii Peg-IFN alfa-2a przez medianę (zakres) czasu leczenia równą 17 (1; 92) mies.

^czas trwania leczenia, 9 (40,9%) chorych na PV było leczonych >1 roku

^^podano informację, że leczenie (dotyczy wszystkich chorych biorących udział w badaniu) trwało przez medianę (zakres) czasu równą 24 (3,6; 85) miesięcy

^^^mediana (zakres) czasu trwania leczenia dla Peg-rIFN alfa-2a wyniosła 19,2 (7,2; 27,6) mies.

###w publikacji podano jednostkę mg/tydzień

Tabela 6.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla Peg-IFN alfa-2a, cz.2

Badanie (publikacja)	Źródło finansowania	Opis utraty chorych z badania	Punkty końcowe uwzględnione w analizie	Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie
<p><i>PVN1 (Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf)</i></p>	<p>PV-Nord</p>	<p>Spośród 40 chorych włączonych do badania utracono łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 (7,5%) chorych w chwili wykonania analizy przedstawionej w publikacji <i>Kiladjian 2008</i>: 1 (2,5%) chorego z powodu niespełnienia kryteriów rozpoznania PV, 1 (2,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (2,5%) chorego z powodu wystąpienia reakcji alergicznej o ciężkim nasileniu podczas pierwszego podania leku (był to chory z alergią na kilka leków w wywiadzie); 6 (15,0%) chorych w chwili wykonania analizy przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym <i>Turlure 2011</i>: 2 (5,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (5,0%) chorych utracono z okresu obserwacji, 1 (2,5%) chorego z powodu wystąpienia reakcji alergicznej przy pierwszym podaniu interwencji badanej, 1 (2,5%) chorego z powodu niespełnienia kryteriów rozpoznania PV. 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej, częściowej, trwałej); częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej, częściowej); częstość zmniejszenia obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>; częstość trwałego zmniejszenia obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>; ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>; stosowanie upustów krwi; profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe przedstawione na wykresach bez opisanych danych liczbowych; punkty końcowe, dla których przedstawiono wyniki indywidualnie dla każdego chorego; inne niż uwzględnione.
<p><i>Quintas-Cardama 2009</i></p>	<p>Roche</p>	<p>U 8 (10%) chorych stosujących Peg-INF alfa-2a wystąpiły zdarzenia związane z leczeniem, które wymagały przerwania leczenia (zdarzenia obejmowały nacieki siatkówki (n=1), chorobę autoimmunologiczną (n=1) i liczne niedopuszczalne toksyczności stopnia 1. lub 2. (n=6).**</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej, częściowej); częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej, częściowej, niewielkiej); ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>; 	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe przedstawione na wykresach bez opisanych danych liczbowych; punkty końcowe, dla których przedstawiono wyniki indywidualnie dla każdego chorego; inne niż uwzględnione.

Badanie (publikacja)	Źródło finansowania	Opis utraty chorych z badania	Punkty końcowe uwzględnione w analizie	Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie
			<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	
<i>Gowin 2012</i>	b/d	20 (16,9%) z 118 chorych przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.**	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej). 	<ul style="list-style-type: none"> wyniki zaprezentowane łącznie dla chorych na PV, ET i MF; inne niż uwzględnione.
<i>Kuriakose 2012</i>	William and Judy Higgins Trust, Johns Family Fund of the Cancer Research, Treatment Fund Inc.	Odsetek przerwania leczenia z powodu toksyczności w okresie 19,2 miesiąca wynosił 6% (dane dotyczą łącznie grupy interwencji i komparatora).	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej); częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie (częściowej). 	<ul style="list-style-type: none"> wyniki zaprezentowane łącznie dla chorych stosujących interferony bez uwzględnienia podziału na rodzaj interferonu; wyniki zaprezentowane dla chorych stosujących terapie inne niż interferony; inne niż uwzględnione.
<i>Quintas-Cardama 2013</i>	b/d	Przerwanie leczenia było bezpośrednio związane z Peg-IFN-a-2a u 17 (20,7%) chorych, biorąc pod uwagę wszystkie poziomy dawek, oraz u 6 (18,8%) z 32 chorych, którzy rozpoczęli terapię dawką 90 µg/tydzień**	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej); częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej, częściowej, niewielkiej); ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględnione.
<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	b/d	Z badania utracono 20 (37,0%) z 54 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych**	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej); ilościowe obciążenie allelem. 	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe raportowane łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu; inne niż uwzględnione.
<i>Riley 2015</i>	Duńska Fundacja Badań nad Rakiem, Szpital Uniwersytecki Herlev	b/d	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (całkowitej). 	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe raportowane łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu; inne niż uwzględnione.
<i>Betti 2017 ab konf</i>	b/d	Z badania utracono 41 (71,9%) z 57 chorych: <ul style="list-style-type: none"> 36 (63,2%) chorych z powodu toksyczności; 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej); 	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe raportowane łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu;

Badanie (publikacja)	Źródło finansowania	Opis utraty chorych z badania	Punkty końcowe uwzględnione w analizie	Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie
		<ul style="list-style-type: none"> 5 (8,8%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ilościowe obciążenie allelem. 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględnione.
<i>Crisà 2017</i>	Fondi di Ricerca Locale	<p>Grupa Peg-IFN alfa-2a: 4 (13,3%) z 30 chorych którzy nie odpowiedzieli na leczenie, musiało przerwać leczenie z powodu nietolerancji. Ogólny wskaźnik przerwania leczenia wyniósł 20%.</p> <p>W grupie HU odsetek chorych zaprzestających leczenia wyniósł 17%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej); zmiana ilościowego obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>; częstość występowania redukcji obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>; ogólny wskaźnik częstości przerywania leczenia; profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględnione.
<i>Gowin 2017</i>	b/d	<p>Z badania utracono 32 (42,7%) z 75 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 14 (18,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; 13 (17,3%) chorych z powodu progresji choroby lub braku odpowiedzi; 3 (4,0%) chorych z powodu preferowania alternatywnej terapii lub przerwy w leczeniu; 2 (2,7%) chorych z powodu powikłań ubezpieczeniowych 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej). 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględnione.
<i>Masarova 2017a, Masarova 2017a erratum</i>	Hoffman-LaRoche	<p>Z badania utracono 51 (61,4%) z 83 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 18 (21,7%) chorych z powodu toksyczności; 14 (16,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z progresją choroby; 7 (8,4%) chorych z powodu utraty ubezpieczenia; po 3 (3,6%) chorych z powodu braku odpowiedzi, wycofania się z badania oraz zgonu; 2 (2,4%) chorych z powodu innych chorób; 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej, częściowej); częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej, częściowej); profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględnione.

Badanie (publikacja)	Źródło finansowania	Opis utraty chorych z badania	Punkty końcowe uwzględnione w analizie	Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie
		<ul style="list-style-type: none"> 1 (1,2%) chorego z powodu wypadku samochodowego 		
<i>Lindgren 2018</i>	b/d	Zdarzenia niepożądane wymagające przerwania leczenia wystąpiły u 34 (34,0%) chorych.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej). 	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe raportowane łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu; inne niż uwzględnione.
<i>MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019)</i>	Roche Genentech	<p>Z badania utracono łącznie 115 (100,0%) chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy PV (n=50): 13 (26,0%) chorych z powodu zakończenia badania, 12 (24,0%) z powodu zakończenia leczenia przez 48 mies., 9 (18,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (12,0%) z powodu progresji choroby, 5 (10,0%) z powodu odmowy dalszego leczenia, po 2 (4,0%) chorych z powodu rozwinięcia się innych pierwotnych guzów litych[#] i innych powodów^{##}, 1 (2,0%) chorego z powodu nie stosowanie się do zaleceń; z grupy ET (n=65): 22 (33,8%) chorych z powodu zakończenia badania, 18 (27,7%) z powodu zakończenia leczenia przez 48 mies., po 7 (10,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, odmowy dalszego leczenia, po 2 (3,1%) chorych z powodu rozwinięcia się innych pierwotnych guzów litych[#] i chęci otrzymania innej terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie; profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe raportowane łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu; inne niż uwzględnione.

**dane dotyczą wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu

[#]2 chorych z ET przerwało leczenie z powodu mięsaka wrzcionowokomórkowego i wcześniej istniejącego raka nerkowokomórkowego, a u 2 chorych z PV zaprzestano leczenia z powodu czerniaka i gruczolaka płuca

^{##}decyzja badacza (n=1); chory dostrzegł nieskuteczność leczenia (n=1)

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w raporcie wymieniono w rozdziale 7.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie definicji, interpretację i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy (definicje przedstawione w badaniach dla komparatora Peg-IFN alfa-2a, w celu odróżnienia ich od badań dla RoPeg, oznaczono na szary kolor). Należy podkreślić, że definicje punktów końcowych zostały przedstawione zgodnie z informacjami zawartymi w poszczególnych badaniach.

Tabela 7.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Hematologiczna odpowiedź na leczenie	<p>PROUD-PV (Gisslinger 2020, EMA 2018, abstrakt + prezentacja Gisslinger 2018a [redacted])</p>	<p>Ocena hematologicznej całkowitej odpowiedzi na leczenie z prawidłowym rozmiarem śledziony w czasie 12 mies. badania stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu PROUD-PV.</p> <p><u>Hematologiczną odpowiedź całkowitą z prawidłowym rozmiarem śledziony</u> definiowano jako uzyskanie hematologicznej odpowiedzi całkowitej, tj. następujących wartości parametrów hematologicznych: hematokryt <45% bez upustów krwi w czasie ostatnich 3 miesięcy, płytki krwi <400 x 10⁹/l i leukocyty <10 x 10⁹/l oraz prawidłowego rozmiaru śledziony (długość (wzdłuż narządu) ≤12 cm w przypadku kobiet i ≤13 cm w przypadku mężczyzn).</p> <p>W badaniu oceniano także w ramach <u>kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych</u> (określony <i>post-hoc</i> jako <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>) <u>hematologiczną odpowiedź całkowitą bez kryterium prawidłowego rozmiaru śledziony</u>.*</p> <p>Zaprezentowano także wyniki dla punktu końcowego: <u>czas utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie</u></p> <p>Oceniano również zmianę parametrów hematologicznych względem wartości początkowych, częstość występowania poszczególnych wyników badań diagnostycznych oraz zmianę rozmiaru śledziony.</p> <p>W publikacji Gisslinger 2020 podano informację, że wyniki testów hematologicznych służących do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego były oceniane centralnie. Rozmiar śledziony w 12. miesiącu był wyznaczony centralnie za pomocą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej w sposób zaślepiony.</p>	<p>Wyższa częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie świadczy o większej skuteczności terapii.</p>	<p>Analiza hematologicznej odpowiedzi na leczenie umożliwia ocenę w zakresie poprawy objawów choroby oraz zmian histologicznych w szpiku kostnym [Sever 2014].</p> <p>Parametry oceniane w ramach hematologicznej odpowiedzi na leczenie, takie jak hematokryt, stanowią surogatowe punkty końcowe dla oceny masy krwinek czerwonych i klinicznie istotnych punktów końcowych, tj. zdarzeń naczyniowych (w tym zakrzepicy) [Barosi 2015, Passamonti 2017, Raedler 2014].</p>
	CONTI-PV	<p>Ocena hematologicznej całkowitej odpowiedzi na leczenie z prawidłowym rozmiarem śledziony stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu CONTI-PV.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><u>Hematologiczną odpowiedź całkowitą z prawidłowym rozmiarem śledziony</u> definiowano tak jak w badaniu PROUD-PV (opisano powyżej w tabeli).</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu CONTI-PV stanowiła także <u>całkowita odpowiedź hematologiczna na leczenie z ustąpieniem i/lub kliniczną poprawą obciążenia chorobą</u> (splenomegalia związana z chorobą) i <u>podmiotowych choroby</u> (zaburzenia mikronaczyniowe, świąd, ból głowy). Objawy przedmiotowe i podmiotowe były oceniane przez badacza. Objawy te były identyfikowane w rekordach dokumentacji medycznej oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. Wystąpienie tych objawów analizowano opisowo w ten sam sposób, jak zdarzenia niepożądane. Ustąpienie i/lub kliniczna poprawa w zakresie objawów były zmiennymi binarnymi (osiągnięto/nie osiągnięto), a do analizy statystycznej wykorzystano te same metody, jak dla punktu końcowego pierwszorzędowego.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano <u>całkowitą odpowiedź hematologiczną, w której splenomegalię definiowano jako rozmiar tego narządu >17cm.</u></p> <p>Częstość <u>utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</u> (z/ bez poprawy w zakresie obciążenia choroby i z prawidłową wielkością śledziony) oceniano w ramach głównych drugorzędowych punktów końcowych. Ponadto oceniano <u>czas utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie, czas utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie z poprawą w zakresie obciążenia chorobą oraz czas utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie z prawidłowym rozmiarem śledziony.</u></p> <p>Dodatkowo raportowano czas wolny od progresji choroby, który definiowano jako liczbę dni, w których chory był w stanie odpowiedzi hematologicznej: <u>skumulowany czas występowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziony, skumulowany czas występowania całkowitej hematologicznej odpowiedzi z poprawą w zakresie</u></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><u>obciążenia chorobą, skumulowany czas występowania całkowitej hematologicznej odpowiedzi.</u></p> <p>W badaniu oceniano także <u>najlepszą indywidualną całkowitą hematologiczną odpowiedź na leczenie</u> (z/bez prawidłowego rozmiaru śledziony), tj. najwyższy odsetek chorych z obserwowaną całkowitą odpowiedzią hematologiczną w danym punkcie czasowym w okresie 36 mies.</p> <p>Oceniano również poszczególne parametry laboratoryjne, wchodzące w skład hematologicznej odpowiedzi na leczenie, w tym parametry dotyczące śledziony.</p> <p>W publikacji <i>Gisslinger 2020</i> podano informację, że wyniki testów hematologicznych służących do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych były oceniane w lokalnym laboratorium w ośrodku.</p> <p>Oceny rozmiaru śledziony dokonywano w lokalnych ośrodkach z użyciem USG.</p>		
	<p>PEGIVERA-PV</p>	<p><u>Hematologiczną odpowiedź całkowitą</u> definiowano wg zmodyfikowanych kryteriów ELN jako uzyskanie następujących wartości parametrów hematologicznych: hematokryt <45% bez upustów krwi w poprzednich 2 mies., płytki krwi $\leq 400 \times 10^9/l$ i leukocyty $\leq 10 \times 10^9/l$ oraz prawidłowy rozmiar śledziony w badaniu USG, a także brak zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W przypadku chorych stosujących dodatkowo HU, konieczny był odstęp 2 tygodni od zakończenia tej terapii [<i>Gisslinger 2015, Them 2015, poster konf. Buxhofer-Ausch 2017, Gisslinger 2015 i Gisslinger 2018c</i>].</p> <p><u>Hematologiczną odpowiedź częściową</u> definiowano jako uzyskanie następujących wartości: hematokryt <45% bez upustów krwi, lecz z utrzymującą się splenomegalią lub liczbą płytek krwi $> 400 \times 10^9/l$, lub redukcją konieczności stosowania upustów krwi $> 50\%$ [<i>Gisslinger 2015, Them 2015, poster konf. Buxhofer-Ausch 2017, Gisslinger 2015 i Gisslinger 2018c</i>].</p> <p><u>Najlepszą indywidualną odpowiedź na leczenie</u> definiowano jako najlepszą odpowiedź raportowaną u chorego w czasie udziału w badaniu [<i>Gisslinger 2015, Them 2015</i>].</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Brak odpowiedzi hematologicznej definiowano jako brak odpowiedzi spełniającej kryteria całkowitej lub częściowej odpowiedzi hematologicznej [Them 2015].</p> <p>Oceniano również czas utrzymywania najlepszej indywidualnej hematologicznej odpowiedzi na leczenie [Gisslinger 2015] oraz czas do uzyskania najlepszej indywidualnej hematologicznej odpowiedzi na leczenie [ab. konf. Gisslinger 2018c].</p> <p>Analizowano utrzymującą się najlepszą indywidualną hematologiczną odpowiedź, w czasie zmiany częstości dawkowania RoPeg, na podstawie porównania wyników po pierwszych 24 mies. terapii skutecznie stosowanej co 2 tyg. względem wyników 6 mies. po zmianie podawania leku na co 4 tyg. [poster konf. Buxhofer-Ausch 2017].</p>		
	PEN-PV	<p>Ocena częstości występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu [EUCTR 2014-001356-31].</p> <p>Odpowiedź hematologiczną definiowano jako uzyskanie następujących wartości określonych parametrów hematologicznych: hematokryt <45% bez upustów krwi (co najmniej 3 miesiące od ostatniego upustu krwi), płytki krwi <400 x 10⁹/l i leukocyty <10 x 10⁹/l. Odpowiedź na leczenie oceniano podczas 1. i 7. wizyty w badaniu [EUCTR 2014-001356-31].</p> <p>Odpowiedź hematologiczną z prawidłowym rozmiarem śledziony definiowano jako uzyskanie powyższych wartości parametrów odpowiedzi hematologicznej oraz obecność prawidłowego rozmiaru śledziony, który także oceniano podczas 1. i 7. wizyty w badaniu [EUCTR 2014-001356-31].</p> <p>Na podstawie dokumentu EMA 2018 oceniano również poszczególne parametry laboratoryjne, wchodzące w skład hematologicznej odpowiedzi na leczenie.</p>		
	PVN1 (Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf)	<p>Hematologiczna odpowiedź stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Hematologiczną odpowiedź całkowitą zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> publikacja Kiladjian 2006: hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet przy braku konieczności 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>stosowania upustów krwi przez >3 miesiące, brak splenomegalii, prawidłowa liczba leukocytów i płytek krwi;</p> <ul style="list-style-type: none"> publikacja <i>Kiladjian 2008</i>: hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet przy braku konieczności stosowania upustów krwi, brak splenomegalii, prawidłowa liczba leukocytów (<10 x 10⁹/l) i płytek krwi (<400 x 10⁹/l); publikacja <i>Turlure 2011 ab. konf.</i>: definicja zgodna z kryteriami ELN. <p><u>Hematologiczną odpowiedź częściową</u> zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> publikacja <i>Kiladjian 2006</i>: hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet przez >3 miesiące, obecna splenomegalia lub podwyższona liczba płytek krwi; publikacja <i>Kiladjian 2008</i>: hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet, obecna splenomegalia lub podwyższona liczba płytek krwi (>400 x 10⁹/l) lub redukcja o ≥50% częstości stosowania upustów krwi; publikacja <i>Turlure 2011 ab. konf.</i>: definicja zgodna z kryteriami ELN. <p>Oceniano także częstość uzyskania trwalej hematologicznej odpowiedzi całkowitej [Turlure 2011 ab. konf].</p>		
	<i>Quintas-Cardama 2009</i>	<p>Całkowitą odpowiedź hematologiczną u chorych z PV definiowano jako normalizację hematokrytu (<45% u mężczyzn i <42% u kobiet), liczby białych krwinek i płytek krwi oraz wielkości śledziony bez stosowania flebotomii, HU lub anagrelidu oraz przy braku zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wydarzenia.</p> <p><u>Częściowa odpowiedź hematologiczna</u> u chorych z PV wymagała udokumentowania co najmniej 50% zmniejszenia konieczności wykonywania upustów krwi lub rozmiaru śledziony.</p>		
	<i>Gowin 2012</i>	Definicja zgodna z ELN.		
	<i>Kuriakose 2012</i>	<u>Całkowitą hematologiczną odpowiedź</u> na leczenie definiowano jako: brak konieczności stosowania krwiopustów, hematokryt		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		na poziomie $\leq 45\%$ u mężczyzn i $\leq 42\%$ u kobiet, liczba płytek krwi $\leq 600 \times 10^9/l$, brak splenomegalii. <u>Częściową odpowiedź hematologiczną</u> definiowano jako redukcję konieczności stosowania krwiopustów o $\geq 50\%$, liczba płytek krwi $\leq 600 \times 10^9/l$, jakiegokolwiek stopień nasilenia trwałej splenomegalii.		
	<i>Quintas-Cardama 2013</i>	Ocenę odpowiedzi hematologicznej wykonywano co 3 miesiące. Definicje <u>całkowitej odpowiedzi hematologicznej</u> i <u>częściowej odpowiedzi hematologicznej</u> u chorych z PV jak w publikacji <i>Quintas-Cardama 2009</i> . <u>Całkowita odpowiedź hematologiczna</u> dla chorych z PV wymagała normalizacji morfologii krwi obwodowej (hematokryt, $< 45\%$ u mężczyzn i $< 42\%$ u kobiet u chorych z PV), całkowitego ustąpienia powiększenia śledziony przy braku terapii cytoredukcyjnej (tj. HU lub anagrelidu), braku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.		
	<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	Definicja zgodna z ELN 2009.		
	<i>Riley 2015</i>	<u>Całkowita odpowiedź hematologiczna</u> definiowano jako liczbę płytek krwi $\leq 400 \times 10^9$, liczbę leukocytów $\leq 10 \times 10^9$ oraz hematokryt na poziomie $< 0,45$.		
	<i>Betti 2017 ab konf</i>	Definicja zgodna z ELN 2009.		
	<i>Crisà 2017</i>	Definicja całkowitej odpowiedzi na leczenie zgodna z ELN 2009. Nie przedstawiono informacji na temat definicji odpowiedzi ogółem.		
	<i>Gowin 2017</i>	Definicja zgodna z ELN/IWG-MRT 2013.		
	<i>Lindgren 2018</i>	Definicja zgodna z ELN 2009. <u>Całkowita odpowiedź hematologiczna</u> definiowano jako hematokryt $< 45\%$ bez konieczności stosowania upustów krwi, normalizacja liczby leukocytów i płytek krwi, brak objawów choroby. <u>Częściową odpowiedź</u> definiowano jako hematokryt $< 45\%$ lub spełnienie trzech pozostałych wyżej wymienionych kryteriów.		
	<i>Masarova 2017a</i>	<u>Całkowita odpowiedź hematologiczna</u> była definiowana jako normalizacja parametrów krwi (poziom hemoglobiny $< 150 \text{ g/l}$		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		bez stosowania upustów krwi), brak splenomegalii w badaniu palpacyjnym lub objawów choroby, brak zdarzeń zakrzepowych. Częściową odpowiedź hematologiczną definiowano jako redukcję o 50% częstości wykonywania upustów krwi lub 50% redukcję rozmiaru śledziony w badaniu palpacyjnym.		
	MPD-RC 111	Hematologiczna odpowiedź całkowita i hematologiczna odpowiedź częściowa określone w 12. miesiącu obserwacji stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy. <u>Hematologiczna odpowiedź całkowita i hematologiczna odpowiedź częściowa</u> określono zgodnie z kryteriami European LeukemiaNet (ELN) (CR definiowane jako: liczba płytek krwi <400x10 ⁹ /L, hematokryt <45% bez upustów krwi oraz liczba płytek krwi <10x10 ⁹ /L), ustąpienie splenomegalii oraz objawów związanych z chorobą tj. zaburzenia mikronaczyniowe, ból głowy i świąd. Wystąpienie odpowiedzi oceniane było przez centralny zaślepiiony komitet. <u>Prawidłowy rozmiar śledziony</u> zdefiniowano jako zmniejszenie rozmiaru śledziony do <13 cm w badaniu obrazowym.		
Upusty krwi	PROUD-PV	W badaniu, w ramach drugorzędowych punktów końcowych, oceniano odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie upustów krwi w czasie leczenia (zgodnie z protokołem badania upusty krwi wykonywano u chorych za każdym razem, gdy hematokryt wynosił >45%) [EMA 2018].	Niższa częstość konieczności wykonywania upustów krwi, świadczy o wyższej skuteczności terapii.	Konieczność wykonania upustów krwi świadczy o niskiej kontroli hematokrytu. Jak wspomniano powyżej, hematokryt stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny masy krwinek czerwonych i klinicznie istotnych punktów końcowych, tj. zdarzeń naczyniowych (w tym zakrzepicy) [Barosi 2015, Passamonti 2017, Raedler 2014].
	CONTI-PV	W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie upustów krwi w czasie leczenia [EMA 2018].		
	PEGIVERA-PV	Na podstawie abstraktu i posteru konf. <i>Buxhofer-Ausch 2017</i> oceniano konieczność wykonywania upustów krwi u chorych w czasie 6 mies. po zmianie dawkowania RoPeg na co 4 tygodnie.		
	PVN1 (Kiladjian 2008)	Oceniano brak konieczności stosowania upustów krwi w czasie leczenia.		
	PROUD-PV	<u>Całkowita odpowiedź molekularna</u> definiowano jako redukcję molekularnych nieprawidłowości do poziomów niewykrywalnych.	Wyższa częstość występowania	Ocena molekularnej odpowiedzi na leczenie,

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Molekularna odpowiedź na leczenie		<p><u>Częściową odpowiedź molekularną</u> definiowano jako redukcję w ilościowym obciążeniu allelem <i>JAK2 V617F</i> o co najmniej 50% względem wartości początkowych (jeśli wartość początkowa była niższa niż 50% na początku badania) lub redukcję o co najmniej 25% względem wartości początkowych (jeśli wartość początkowa wynosiła co najmniej 50%). Ilościowe obciążenie allelem na początku badania wśród chorych z częściową odpowiedzią molekularną musiało wynosić więcej niż 10%.</p> <p>W badaniu oceniano także względną zmianę w ilościowym obciążeniu allelem <i>JAK2 V617F</i> w czasie 12 mies. badania względem wartości początkowych. Przedstawiono także średnie ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>Ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> oceniano centralnie co 6 miesięcy. Granica wykrywalności wynosiła 0,061% (górną granicą przy 90%-wym przedziale ufności: 0,091%). Wartości $\geq 0,091\%$ interpretowano jako obecność mutacji <i>JAK2 V617F</i>.</p>	molekularnej odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenie obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> świadczy o większej skuteczności terapii.	stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny zmian chorobowych [ab. konf. <i>Gisslinger 2017a</i>]. Obciążenie allelem <i>JAK2 V617</i> stanowi surogat dla oceny rozmiaru tzw. „guza płynnego (ang. <i>liquid tumor</i>) powodującego PV, tj. ilości komórek nowotworowych we krwi obwodowej [<i>Jager 2016</i>]. Zmniejszenie obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> uważa się za odpowiedni klinicznie punkt końcowy i ważny surogatowy marker skuteczności leczenia [<i>Mikkelsen 2018</i>].
	CONTI-PV	<p><u>Częściowa molekularna odpowiedź na leczenie</u> wg zmodyfikowanych kryteriów ELN stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Umożliwia ona określenie wpływu terapii na obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>.</p> <p><u>Częściową molekularną odpowiedź na leczenie</u> definiowano jako redukcję ilościowego obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych. W publikacji <i>Kiladjian 2019</i> oceniano molekularną odpowiedź częściową definiowaną jako obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> $< 10\%$.</p> <p>Ocenie poddano także względne zmiany w obciążeniu allelem <i>JAK2 V617</i> po 24 i 36 miesiącach leczenia względem wartości początkowych. Przedstawiono także średnie ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>W badaniu oceniano także występowanie <u>molekularnej odpowiedzi całkowitej</u> (redukcję ilościowego obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> do wartości niewykrywalnych - obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> $< 1\%$).</p> <p>Jako utrzymującą się odpowiedź molekularną klasyfikowano odpowiedź trwającą > 18 miesięcy [EMA 2018].</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	PEGIVERA-PV	<p>Ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> mierzono za pomocą metody genotypowania i identyfikacji polimorfizmu pojedynczych nukleotydów z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. <i>real-time PCR</i>), z granicą wykrywalności 1%. Analizę przeprowadzano na próbkach DNA pobranych z oczyszczonych granulocytów w centralnym laboratorium. Oceniano wyłącznie chorych z początkowym ilościowym obciążeniem allelem <i>JAK2 V617F</i> >20% (zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet z 2009 r.) [Gisslinger 2015].</p> <p>Jak wskazano w publikacji <i>Them 2015</i> w celu oceny molekularnej odpowiedzi na leczenie analizowano ostatnie dostępne próbki.</p> <p><u>Molekularną odpowiedź całkowitą</u> definiowano jako redukcję ilościowego obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> do wartości niewykrywalnych (<1%) [Gisslinger 2015 poster, <i>Them 2015</i>, poster konf. <i>Buxhofer-Ausch 2017</i>, Gisslinger 2015 i Gisslinger 2018c].</p> <p><u>Molekularną odpowiedź częściową</u> definiowano jako redukcję ilościowego obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> o ≥50% u chorych z <50% początkowym obciążeniem lub redukcję o ≥25% u chorych z >50% początkowym obciążeniem [Gisslinger 2015 poster, poster konf. <i>Buxhofer-Ausch 2017</i>, Gisslinger 2015 i Gisslinger 2018c]. W publikacji <i>Them 2015</i> odpowiedź tą definiowano jako ≥50% redukcję obciążenia allelem genu <i>JAK2 V617F</i> względem wartości początkowych.</p> <p><u>Najlepszą indywidualną odpowiedź na leczenie</u> definiowano jako najlepszą odpowiedź raportowaną u chorego w czasie udziału w badaniu [Gisslinger 2015, <i>Them 2015</i>].</p> <p><u>Brak odpowiedzi na leczenie</u> określono w publikacji <i>Them 2015</i> jako <50% redukcję obciążenia allelem genu <i>JAK2</i> względem wartości początkowych.</p> <p>Oceniano także ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> [Gisslinger 2015, <i>Them 2015</i>].</p> <p>Oceniano również czas do uzyskania najlepszej indywidualnej molekularnej odpowiedzi na leczenie [<i>Them 2015</i>, ab. konf. Gisslinger 2018c].</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>PVN1 (Kiladjian 2006, Kiladjian 2008)</p>	<p>Analizowano utrzymująca się najlepszą indywidualną <u>molekularną odpowiedź</u>, w czasie zmiany częstości dawkowania RoPeg, na podstawie porównania wyników po pierwszych 24 mies. terapii skutecznie stosowanej co 2 tyg. względem wyników 6 mies. po zmianie podawania leku na co 4 tyg. [poster konf. <i>Buxhofer-Ausch 2017</i>].</p> <p>Molekularna odpowiedź całkowita i częściowa stanowiły drugorzędowy punkt końcowy i zostały określone w 12 miesiącu obserwacji.</p> <p><u>Molekularną odpowiedź całkowitą</u> definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacja <i>Kiladjian 2006</i>: najprawdopodobniej tak jak w publikacji <i>Kiladjian 2008</i>; • publikacja <i>Kiladjian 2008</i>: niewykrywalne obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>. <p><u>Molekularną odpowiedź częściową</u> definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacja <i>Kiladjian 2006</i>: najprawdopodobniej tak jak w publikacji <i>Kiladjian 2008</i>; • publikacja <i>Kiladjian 2008</i>: redukcja w obciążeniu allelem <i>JAK2 V617F</i> o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej. <p>W publikacjach <i>Kiladjian 2006</i> i <i>Kiladjian 2008</i> raportowano także odsetek chorych, u których odnotowano <u>zmniejszenie obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i></u>, a w publikacji <i>Kiladjian 2006</i> dodatkowo raportowano częstość występowania <u>trwałego zmniejszenia obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i></u> (nie przedstawiono jednak dokładnej definicji).</p> <p>Obecność mutacji <i>JAK2 V617F</i> wykrywano za pomocą techniki genotypowania polimorfizmu pojedynczego nukleotydu z próbek DNA wyekstrahowanych z oczyszczonych granulocytów z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. <i>real-time polymerase chain reaction (PCR)</i>). Technika ta umożliwiła ocenę ilościową obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> z czułością około 1% HEL DNA rozcieńczonego w niezmutowanym DNA oraz z czułością 2-4% DNA zmutowanego homozygotycznie rozcieńczonego w normalnym DNA.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Quintas-Cardama 2009	<p><u>Całkowita odpowiedź molekularna (CMR)</u> wymagała niewykrywalnych poziomów mutacji <i>JAK2V617F</i>. <u>Częściowa odpowiedź molekularna</u> wymagała 50% redukcji wyjściowego poziomu mutacji <i>JAK2V617F</i>, <u>niewielka odpowiedź molekularna</u> wymagała 20-49% redukcji wyjściowego poziomu mutacji <i>JAK2V617F</i>. W badaniu raportowano również ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>.</p> <p>Mutacja <i>JAK2 V617F</i> była wykrywana w próbkach DNA wyekstrahowanych z pobranego szpiku kostnego z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy oraz oznaczona ilościowo przez pirosekwencjonowanie (czułość testu 5%).</p>		
	Kuriakose 2012	<p>Definicja zgodna z ELN 2009. DNA przeznaczone do genotypowania było oczyszczone z leukocytów próbki krwi obwodowej. Poziom mutacji <i>JAK2</i> był wyznaczany przez pirosekwencjonowanie – metodę pozwalającą na wykrycie mutacji, gdy obciążenie allelem wynosi powyżej 5%.</p>		
	Quintas-Cardama 2013	<p>Oceny odpowiedzi molekularnej dokonywano w określonych <i>a priori</i> odstępach czasu co 6 miesięcy w ramach tego badania klinicznego.</p> <p>Klasyfikację chorych do kategorii odpowiedzi molekularnych przeprowadzono na podstawie wyników pirosekwencjonowania, co potwierdziły wyniki <i>JAK2V617F</i> ASP.</p> <p><u>Całkowita odpowiedź molekularna</u> wymagała niewykrywalnej mutacji <i>JAK2V617F</i>. <u>Częściowa odpowiedź molekularna</u> wymagała 50% redukcji wyjściowego poziomu mutacji <i>JAK2V617F</i>, <u>niewielka odpowiedź molekularna</u> wymagała 20-49% redukcji wyjściowego poziomu mutacji <i>JAK2V617F</i>.</p> <p>Mutacja <i>JAK2 V617F</i> była wykrywana w próbkach DNA wyekstrahowanych z pobranego szpiku kostnego z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy oraz oznaczona ilościowo przez pirosekwencjonowanie.</p> <p>W badaniu raportowano również ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>.</p>		
	Crisà 2017	<p>Oceniano częstość obciążenia allelem <i>JAK V617F</i> oraz redukcję obciążenia allelem <i>JAK V617F</i>.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Masarova 2017a	<p>Wszyscy chorzy, u których uzyskano pozytywny wynik w kierunku mutacji <i>JAK2 VAL617Phe</i>, oceniano pod kątem odpowiedzi molekularnej, jeśli mieli ≥ 2 odpowiednich próbek szpiku kostnego pobranych w odstępie 3 miesięcy w ciągu pierwszego roku leczenia.</p> <p><u>Całkowita remisja molekularna</u> (oparta wyłącznie na ocenie obciążenia allelem mutacji <i>JAK2</i>) wymagała niewykrywalnego <i>JAK2 VAL617Phe</i>, natomiast <u>częściowa i niewielka remisja molekularna</u> wymagała zmniejszenia wyjściowego obciążenia allelami odpowiednio o ponad 50% i 20-49%.</p>		
Zależność między molekularną a hematologiczną odpowiedzią na leczenie	PEGIVERA-PV	Na podstawie publikacji <i>Gisslinger 2015</i> oraz <i>Them 2015</i> oceniano zależność uzyskania odpowiedzi molekularnej od uzyskanej odpowiedzi hematologicznej.	Im większa zależność odpowiedzi molekularnej od hematologicznej tym większe prawdopodobieństwo, iż wraz z uzyskaniem jednej z odpowiedzi, stwierdzony zostanie drugi rodzaj odpowiedzi.	Ocena zależności między odpowiedzią molekularną a hematologiczną pozwalają określić związek między określonymi czynnikami (np. rodzajem mutacji) i ich wpływem na uzyskanie danej odpowiedzi na leczenie.
Jakość życia	PROUD-PV	Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L (trzy poziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia). W badaniu przedstawiono dane dotyczące zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L, względem wartości początkowych i zmiany wyniku EQ-5D VAS (wizualna skala analogowa). Raportowano jedynie wynik całkowity (uzyskany z pięciowymiarowych modułów oceny mobilności, samoopieki, codziennych czynności, bólu lub dyskomfortu, lęku lub depresji).	Im wyższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-3L, tym lepsza jakość życia.	Ocena jakości życia stanowi klinicznie istotny punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie we wnioskowanej populacji chorych.
	CONTI-PV	Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L. W badaniu przedstawiono całkowity kwestionariusz EQ-5D-3L, zmianę jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L względem wartości początkowych i zmianę jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D VAS względem wartości początkowych.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena łatwości samodzielnego podania leku	PEN-PV	<p>Ocena łatwości samodzielnego podania leku na podstawie kwestionariusza A i B stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Kwestionariusze wypełniał badacz podczas każdej zaplanowanej wizyty w badaniu. W badaniu nie przedstawiono opisu zastosowanych kwestionariuszy [EUCTR 2014-001356-31].</p> <p><u>Łatwość samodzielnego podania leku</u> oceniano w czasie 7 zaplanowanych wizyt: 2 wizyty nadzorowane w ośrodku badawczym, 4 wizyty podczas których oceniano samodzielne podanie leku przez chorych w warunkach domowych oraz ostateczna wizyta w ośrodku badawczym) [ab. konf. Gisslinger 2017b].</p> <p><u>Pełne powodzenie w samodzielnym podaniu leku za pomocą wstrzykiwacza</u> definiowano jako odpowiedź „nie” na pytania w kwestionariuszach: „Czy doświadczasz jakichkolwiek problemów technicznych związanych ze wstrzykiwaczem w czasie iniekcji?” oraz „Czy przedwcześnie wyjąłeś/wyjęłaś wstrzykiwacz z miejsca iniekcji przed zakończeniem wstrzyknięcia, co zostało udowodnione przez nadzorującego badacza?” [EUCTR 2014-001356-31].</p>	Wyższa częstość występowania pełnego powodzenia w samodzielnym podaniu leku świadczy o większej łatwości w jego samodzielnym zastosowaniu.	Łatwość i bezpieczeństwo samodzielnego podania leku wpływa na poprawę w odniesieniu do postępowania chorego zgodnie z zaleceniami medycznymi (ang. <i>compliance</i>) oraz w zakresie współpracy chorego z lekarzem (ang. <i>adherence</i>). Ponadto, możliwość samodzielnego podania leku umożliwia także chorym kontynuację terapii w warunkach domowych, co stanowi dogodne rozwiązanie, szczególnie w kontekście długoterminowej terapii [ab. konf. Gisslinger 2017b].
Wskaźnik niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza	PEN-PV	<p>Ocena wskaźnika niepowodzeń w samodzielnym użyciu wstrzykiwacza na podstawie wyników uzyskanych w kwestionariuszu A i B stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Kwestionariusze wypełniał badacz podczas każdej zaplanowanej wizyty w badaniu (opisanych powyżej) [EUCTR 2014-001356-31].</p> <p><u>Wskaźnik niepowodzeń [%]</u> obliczano jako iloraz obecnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu A lub B oraz najwyższego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu A lub B i mnożąc uzyskany iloraz przez 100.</p>	Niższy wskaźnik niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza świadczy o większej łatwości w jego samodzielnym zastosowaniu.	
Przerywanie leczenia	Crisà 2017	W badaniu raportowano ogólny wskaźnik częstości przerywania leczenia.	Im mniejsza częstość przerywania terapii, tym skuteczniejsze leczenie.	Kontynuacja stosowania leczenia jest kluczowa do uzyskania korzyści terapeutycznych przez chorych.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Bezpieczeństwo				
Bezpieczeństwo	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p style="text-align: center;">Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p style="text-align: center;">Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p style="text-align: center;">Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 			
	<i>PROUD-PV</i>	<p>W badaniu raportowano częstość występowania zgonów, działań niepożądanych (w tym ciężkich), oraz zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich).</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano na każdej wizycie chorego na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, badania moczu, krwi oraz biochemii klinicznej zgodnie z kryteriami CTCAE 4.0. Dodatkowo oceny sygnałów bezpieczeństwa dokonywano co 3 miesiące, włącznie z badaniem fizykalnym, oceną parametrów krzepliwości krwi, parametrów immunologicznych, statusem sprawności ogólnej ECOG, oceną</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>depresji i lęku wg skali HADS oraz, gdy było to klinicznie uzasadnione, badaniem okulistycznym oraz radiografią klatki piersiowej.</p> <p>W przerwach co 3 miesiące w pierwszym roku badania oraz później co 6 miesięcy wykonywano standardowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram i echokardiogram.</p> <p>Dopuszczano możliwość przerwania w podawaniu dawki leku w przypadku wystąpienia toksyczności o co najmniej 3 stopniu nasilenia lub redukcję dawki w przypadku toksyczności 2. stopnia. Przerywano leczenie w przypadkach niewyleczonych sygnałów toksyczności związanych z terapią, wyniku w skali HADS co najmniej 11 pkt (w którejkolwiek podskali), myśli samobójczych lub klinicznie istotnej depresji, podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych, choroby autoimmunologicznej, choroby oczu lub utraty skuteczności leczenia RoPeg.</p>		
	CONTI-PV	<p>W badaniu raportowano częstość występowania zgonów, działań niepożądanych (w tym ciężkich), oraz zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich). Analizowano także zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (specyficzne dla IFN alfa), takie jak wybrane zaburzenia endokrynologiczne, psychiczne, zaburzenia oka, sercowo-naczyniowe oraz skóry i tkanki podskórnej.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano na każdej wizycie chorego na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, badania moczu, krwi oraz biochemii klinicznej zgodnie z kryteriami CTCAE 4.0. Dodatkowo oceny sygnałów bezpieczeństwa dokonywano co 3 miesiące, włącznie z badaniem fizykalnym, oceną parametrów krzepliwości krwi, parametrów immunologicznych, statusem sprawności ogólnej ECOG, oceną depresji i lęku wg skali HADS oraz, gdy było to klinicznie uzasadnione, badaniem okulistycznym oraz radiografią klatki piersiowej.</p> <p>W przerwach co 3 miesiące w pierwszym roku badania oraz później co 6 miesięcy wykonywano standardowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram i echokardiogram.</p> <p>Dopuszczano możliwość przerwania w podawaniu dawki leku w przypadku wystąpienia toksyczności o co najmniej 3 stopniu</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		nasilenia lub redukcję dawki w przypadku toksyczności 2. stopnia. Przerwywano leczenie w przypadkach niewyleczonych sygnałów toksyczności związanych z terapią, wyniku w skali HADS co najmniej 11 pkt (w którejkolwiek podskali), myśli samobójczych lub klinicznie istotnej depresji, podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych, choroby autoimmunologicznej, choroby oczu lub utraty skuteczności leczenia RoPeg.		
	<i>PEGIVERA-PV</i>	W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE) v. 3.0. Raportowano zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem (w tym ciężkie) oraz zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie). W ab. konf. <i>Gisslinger 2018c</i> zdarzenia określano jako TEAE (zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia). Na podstawie dokumentu <i>EMA 2018</i> oceniano także częstość występowania zgonów.		
	<i>PEN-PV</i>	Analizowano wszystkie zdarzenia niepożądane (również zgony), które wystąpiły w trakcie badania. Raportowano je zgodnie ze słownikiem MedDRA (system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) w wersji 18.1. Zdarzenia niepożądane przedstawione na podstawie EUCTR klasyfikowano jako TEAE (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>).		
	<i>PVN1 (Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf)</i>	Oceniano zdarzenia niepożądane. Toksyczność stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, określony w 12 miesiącu obserwacji badania, zgodnie z International Common Toxicity Criteria v.2.0.		
	<i>Quintas-Cardama 2009</i>	Oceniano działania niepożądane. Toksyczność oceniano przy użyciu Common Terminology Criteria for Adverse Events według National Cancer Institute (wersja 3.0).		
	<i>Crisà 2017</i>	Oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zgonu.		
	<i>Masarova 2017a</i>	Oceniano zdarzenia niepożądane. Sygnały dotyczące bezpieczeństwa stanowiły drugorzędowy punkt końcowy (tj.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		zdarzenia niepożądane o 3.-4. stopniu nasilenia zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 2.0).		
	Badanie MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019)	Oceniano zdarzenia niepożądane o maksymalnym stopniu nasilenia. Częstość incydentów naczyniowych i wtórnych nowotworów oceniano na podstawie skumulowanej częstości.		

*punkt końcowy „całkowita odpowiedź hematologiczna bez kryterium prawidłowego rozmiaru śledziony” nie był wcześniej zdefiniowany w protokole jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Granica hipotezy *non-inferiority* (-20%) dla tego efektu zdrowotnego nie było określona w protokole tak, że analiza *non-inferiority* nie jest uważana za metodologicznie potwierdzającą, niemniej jednak może być uważana za istotną z klinicznego punktu widzenia. Ten punkt końcowy był zdefiniowany po zamknięciu bazy danych w ramach analizy *post-hoc* w celu zaprezentowania skuteczności leczenia. Powodem zmiany pierwszorzędowego punktu końcowego był fakt, że znaczna splenomegalia była obecna tylko u kilku chorych na początku badania, a zmiany rozmiaru śledziony obserwowane w czasie badania były niewielkie, w zakresie zmian obserwowanych także w zdrowej populacji

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych – zidentyfikowano 3 publikacje na stronie EMA, na podstawie których przeprowadzono:

- ocenę stosunku korzyści do ryzyka [EMA 2018, EMA RMP 2019];
- ocenę dodatkowego bezpieczeństwa [ChPL Besremi®].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord opisujący trwające badanie kliniczne w fazie rekrutacji chorych, porównujące RoPeg jako terapii dodanej do upustów krwi i kwasu acetylosalicylowego względem tej terapii bez RoPeg, u chorych na PV z niskim ryzykiem zakrzepicy. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ocena homogeniczności

W celu określenia możliwości wykonania zestawienia wyników dla Ropeg względem Peg-IFN alfa-2a przeprowadzono ocenę homogeniczności badań dla interwencji (*PROUD-PV*, *CONTI-PV*, *PEGINVERA-PV*) i komparatora¹³ (publikacje *Kiladjian 2006*, *Kiladjian 2008*, *Turlure 2011 ab konf* (badanie *PVN1*), *Yacoub 2019*, *Yacoub 2017 ab konf* (badanie *MPD-RC 111*), *Quintas-Cardama 2009*, *Quintas-Cardama 2013*, *Gowin 2012*, *Gowin 2017*, *Betti 2014 ab konf + poster*, *Betti 2017 ab konf*, *Kuriakose 2012*, *Crisà 2017*, *Riley 2015*, *Masarova 2017a*, *Masarova 2017a erratum*, *Lindgren 2018*). Badania *PEN-PV* nie uwzględniono w ramach zestawienia, ponieważ uczestnicy tego badania zostali już uwzględnieni w badaniu *CONTI-PV*, a samo badanie zostało zaprojektowane w celu oceny samodzielnego stosowania wstrzykiwacza przez chorych.

Metodyka włączonych badań była zróżnicowana. Włączono bowiem:

¹³w przypadku drugiego komparatora (HU) dostępne było badanie *PROUD-PV/CONTI-PV* bezpośrednio porównujące RoPeg vs HU

- 11 badań eksperymentalnych (badania *PROUD-PV/CONTI-PV*, *PEGINVERA*, *PEN-PV*, *PVN1*, *MPD-RC 111*, *Quintas-Cardama 2009*, *Kuriakose 2012*, *Quintas-Cardama 2013*, *Betti 2014 ab konf + poster*, *Betti 2017 ab konf*, *Riley 2015*, *Masarova 2017a*);
- 4 badań obserwacyjnych (*Gowin 2012*, *Gowin 2017*, *Crisà 2017*, *Lindgren 2018*).

Wśród włączonych badań eksperymentalnych badanie *PROUD-PV/CONTI-PV* dla RoPeg oraz *Kuriakose 2012* dla Peg-IFN alfa-2a było badaniem z grupą kontrolną. Pozostałe badania eksperymentalne były jednoramienne. Z kolei w badaniu *Kuriakose 2012* oceniano skuteczność terapii interferonami (w tym Peg-IFN alfa-2a) w porównaniu z terapią inną niż interferonami (np. mesylanem imatinibu).

Wśród włączonych badań obserwacyjnych badania *Gowin 2012*, *Gowin 2017* oraz *Lindgren 2018* były jednoramienne. W przypadku badania *Crisà 2017* chorzy stosowali Peg-IFN alfa-2a lub HU¹⁴.

Mediana okresu obserwacji/czasu leczenia w badaniach wynosiła od ok. 8,5 miesięcy (badanie *Betti 2014 ab konf + poster*) do maksymalnie 83 miesięcy (analiza *post-hoc Masarova 2017a*). Do badań włączono dorosłych chorych na MPN, w tym PV (w niniejszej analizie przedstawiano wyniki wyłącznie dla chorych na PV). W badaniach *PROUD-PV*, *PEGINVERA-PV*, *MPD-RC 111*, *Riley 2015*, *Crisà 2017*, *Lindgren 2018* autorzy podali informację, że rozpoznanie PV oparte zostało o kryteria WHO z 2008 roku, natomiast w badaniach *PEGINVERA-PV*, *PVN1*, *Quintas-Cardama 2009*, *Kuriakose 2012*, *Quintas-Cardama 2013*, *Masarova 2017a* o kryteria PVSG z 2005 roku.

W badaniach dla RoPeg, dawkowanie interwencji było dostosowywane na podstawie oceny skuteczności i długoterminowej tolerancji leczenia (badanie *PROUD-PV/CONTI-PV* od 50 µg do 500 µg co dwa tygodnie; badanie *PEGINVERA-PV* średnio 263 µg co 2 tygodnie). Dodatkowo w badaniu *PROUD-PV* zastosowano 10-stopniową eskalację dawki. Dawkowanie w obu badaniach jest zgodne z *ChPL Besremi®*.

¹⁴pomimo istnienia badania *Crisà 2017*, w którym włączono grupę chorych stosujących HU nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólne ramię komparatora względem badań dla RoPeg. Odnotowano wysoką heterogeniczność badań, m.in. w zakresie metodyki (badanie eksperymentalne vs obserwacyjne) czy charakterystyce chorych, z tego powodu wykonanie takiego porównania byłoby obarczone zbyt dużym błędem wnioskowania

Dawkowanie Peg-IFN alfa-2a było różne w zależności od badania¹⁵, natomiast w większości badań mediana dawki Peg-IFN alfa-2a nie przekraczała 180 µg/tydzień, a więc leczenie było zgodne ze schematem podanym w wytycznych klinicznych (tj. maksymalnie do 180 µg/tydzień). Ponadto w badaniach *PROUD-PV/CONTI-PV* oraz *PVN1* w ramach leczenia wspomagającego dopuszczalne było stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg/dobę.

Liczebność analizowanej populacji była wyższa w badaniach dla RoPeg niż dla Peg-IFN alfa-2a. Wynosiła ona 51 chorych w badaniu *PEGINVERA-PV*, 127 chorych *PROUD-PV* oraz 95 chorych w przedłużeniu tego badania. Z kolei, do badań dla Peg-IFN alfa-2a włączono od 22 (*Betti 2014 ab konf + poster*) do 73 (badanie *Kuriakose 2012*) chorych.

W badaniu *PROUD-PV* mediana (zakres) wieku chorych wynosiła 60 (30; 85) lat, a w badaniu *CONTI-PV* 58 (30; 85) lat. W pozostałych badaniach brali udział chorzy w różnym wieku, natomiast w przypadku niektórych z publikacji nie jest możliwe dokładne określenie wieku chorych, ponieważ charakterystykę przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych z badania (tj. brak oddzielnej charakterystyki chorych na PV). W przypadku badania *PVN1* górna granica wieku chorych była jednym z kryteriów włączenia do badania (włączano jedynie chorych młodszych, tj. poniżej 65 r.ż.)

Ocena chorych pod względem wybranych parametrów hematologicznych wskazuje, że poziom hematokrytu w badaniach był zbliżony (od ok. 43% w badaniu *Kuriakose 2012* do 44% w *MPD-RC 111*). Podobna była także liczba leukocytów (od $8,0 \times 10^9/l$ w badaniu *Gowin 2012* do $12,1 \times 10^9/l$ w badaniu *Quintas-Cardama 2009*). Należy jednak zauważyć, że w przypadku wielu badań dla komparatora dokładna charakterystyka chorych na PV w zakresie parametrów hematologicznych nie została przedstawiona.

Proporcja chorych wcześniej leczonych i nieleczonych HU w populacji ogólnej była różna w badaniach dla RoPeg (35,4% w badaniu *PROUD-PV*, 31,6% w badaniu *CONTI-PV*, 33,3% w badaniu *PEGINVERA-PV*) i w badaniach dla komparatora (odsetek chorych wcześniej leczonych zróżnicowany, a w przypadku wielu badań nie został wyszczególniony dla chorych

¹⁵należy pamiętać, że Peg-IFN alfa-2a stosowany jest *off-label*, dlatego nie wyłączano badań ze względu na różny schemat dawkowania. Nie włączano natomiast badań, w których nie podano żadnej informacji na temat stosowanej dawki

na PV). W badaniu *MPD-RC 111* natomiast wszyscy chorzy byli uprzednio leczeniu HU, co odzwierciedla populację wcześniej leczonych HU z badań *PROUD-PV/CONTI-PV* dla RoPeg.

Włączone badania mają niski poziom homogeniczności. Należy pamiętać, iż odnalezione badania stanowią jedyne dostępne źródło danych pozwalających na wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg względem wybranych komparatorów.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje dotyczące oceny homogeniczności włączonych badań.

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań dla RoPeg względem badań dla IFN alfa

Parametr	Badania dla RoPeg		Badania dla Peg-IFN alfa-2a
	<i>PROUD-PV/CONTI-PV*</i>	<i>PEGIVERA-PV</i>	<i>PVN1</i> (publikacje <i>Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab</i> <i>konf</i>)
Metodyka			
Typ badania	<i>PROUD-PV</i> : eksperymentalne, RCT, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III, z aktywną grupą kontrolną <i>CONTI-PV</i> : otwarte przedłużenie badania <i>PROUD-PV</i>	Eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy I/II	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II
Okres obserwacji	<i>PROUD-PV</i> : 12 mies. <i>CONTI-PV</i> : 36 mies. (analiza śródkresowa). Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym <i>Kiladjian 2019</i> dane dostępne dla 48 mies. [redacted]	W zależności od publikacji: od około 17,1 mies. (mediana) do 61,2 mies.	Publikacja <i>Kiladjian 2006</i> mediana (zakres): 11 (3; 18) miesięcy Publikacja <i>Kiladjian 2008</i> mediana (zakres): 31,4 (26,4; 35,1) miesięcy Abstrakt konferencyjny <i>Turlure 2011</i> mediana (zakres): 77,4 (72; 81) miesięcy
Główne kryteria włączenia	<i>PROUD-PV</i> : <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18. r.ż.; rozpoznanie PV na podstawie kryteriów WHO z 2008 r. (główne kryterium stanowi obecność mutacji JAK2 V617F); u chorych niestosujących uprzednio leczenia cytoredukcyjnego – udokumentowana potrzeba wdrożenia tego typu leczenia, u chorych obecnie lub uprzednio leczonych HU – brak odpowiedzi 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18. r.ż.; rozpoznanie PV na podstawie kryteriów WHO z 2008 r. lub PVSG, wg których konieczny jest pozytywny wynik na obecność mutacji JAK2; chorzy nowo zdiagnozowani, wcześniej leczeni i poddani obecnie ekspozycji na HU z grupy wysokiego i niskiego ryzyka, mający problem z utrzymaniem prawidłowego poziomu hematokrytu za pomocą upustów 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie PV zgodnie z kryteriami grupy badawczej ds. PV (PVSG); wiek 18-65 r.ż.; Brak wcześniejszego leczenia lub wcześniejsze leczenie za pomocą upustów krwi lub leczenia cytoredukcyjnego przez okres krótszy niż 2 lata

Parametr	Badania dla RoPeg		Badania dla Peg-IFN alfa-2a
	<i>PROUD-PV/CONTI-PV*</i>	<i>PEGIVERA-PV</i>	<i>PVN1</i> (publikacje <i>Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf</i>)
	<p>na leczenie, całkowity czas trwania leczenia HU <3 lata, brak udokumentowanej oporności lub nietolerancji;</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik 0-7 punktów w obu podskalach kwestionariusza HADS. <p><u>CONTI-PV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ukończenie 12-miesięcznego okresu leczenia RoPeg w badaniu PROUD-PV i udowodnione korzyści z leczenia RoPeg. 	<p>krwi lub z powodu innych objawów.</p>	
Główne kryteria wykluczenia	<p><u>PROUD-PV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie jakiegokolwiek ogólnoustrojowej terapii cytoredukcyjnej w wywiadzie, z wyjątkiem HU stosowanym krócej niż przez 3 lata; stosowanie ogólnoustrojowo niepegylowanego lub pegylowanego interferonu alfa w wywiadzie; współwystępowanie innych poważnych schorzeń. <p><u>CONTI-PV:</u> kryteria wykluczenia określone w badaniu <i>PROUD-PV</i>, które nakazują przerwanie leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie PV IFN alfa; równoczesne leczenie środkami cytoredukcyjnymi innymi niż HU; współwystępowanie innych poważnych chorób 	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania peg-IFN alfa-2a (istotne zaburzenia w czynności wątroby i nerek, zaburzenia psychiczne w wywiadzie, w szczególności depresja, autoimmunologiczne zapalenie wątroby o ciężkim nasileniu i niekontrolowane zaburzenia czynności serca, rozpoznana nadwrażliwość na interferony)
Interwencja			
Interwencja	<p><u>PROUD-PV:</u> <u>Ropeginterferon alfa-2b</u> RoPeg s.c. stosowany zgodnie ze schematem eskalacji dawki, w celu</p>	<p><u>RoPeg:</u> po określeniu MTD w badaniu fazy I dawkowanie Ropeg dostosowywano głównie na</p>	<p><u>Peg-IFN alfa-2a</u> podawano w dawce początkowej wynoszącej 90 µg/tydzień s.c. Dawkę zwiększano co 2 tygodnie, jeśli nie wystąpiły objawy toksyczności maksymalnie do 135 µg/tydzień, a przy braku odpowiedzi hematologicznej do 180 µg/tydzień</p>

Parametr	Badania dla RoPeg		Badania dla Peg-IFN alfa-2a
	<i>PROUD-PV/CONTI-PV*</i>	<i>PEGIVERA-PV</i>	<i>PVN1</i> (publikacje <i>Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf</i>)
	uzyskania minimalnej skutecznej dawki (10 poziomów dawkowania: od 50 (dla chorych wcześniej leczonych HU) lub 100 µg do 500 µg co 2 tygodnie <i>CONTI-PV</i> : kontynuacja RoPeg w dawce, która zapewnia optymalną odpowiedź na leczenie, jak określono w badaniach <i>PROUD-PV</i> i <i>PEN-PV</i> , w miarę możliwości na poziomie docelowych wartości parametrów krwi. Lek podawano w odstępie 2 tyg., jednak chorzy mogli również zmienić schemat stosowania leku na co 3 lub 4 tyg. po zakończeniu badania <i>PEN-PV</i> i na podstawie odpowiednich kryteriów włączenia	podstawie skuteczności i długoterminowej tolerancji	
Komparator	<i>PROUD-PV</i> : Hydroksymocznik HU: p.o. w dawce początkowej 500 mg/dzień zgodnie ze schematem eskalacji dawki od 500 mg do 3000 mg dziennie w dwóch podzielonych dawkach podawanych rano i wieczorem. <i>CONTI-PV</i> : <u>Najlepsze leczenie wspomagające (BAT)</u> BAT: najlepsze leczenie wspomagające wybrane przez badacza. Mogło obejmować HU niepegylowany IFN-alfa,	n/d	n/d

Parametr	Badania dla RoPeg		Badania dla Peg-IFN alfa-2a
	<i>PROUD-PV/CONTI-PV*</i>	<i>PEGIVERA-PV</i>	<i>PVN1</i> (publikacje <i>Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf</i>)
	pegylowany IFN-alfa (inny niż RoPeg), anagrelid, inhibitor JAK2, fosfor-32 lub busulfan. Mając na uwadze charakterystykę chorych w ramieniu BAT 97% chorych otrzymywało HU, a 3% chorych niepegylowany IFN-alfa.		
Leczenie wspomagające	<i>PROUD-PV, CONTI-PV</i> : kwas acetylosalicylowy 100 mg/dobę	b/d	kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg/dobę
Charakterystyka chorych			
Liczba chorych	Populacja FAS: <i>PROUD-PV</i> RoPeg: 127 <i>CONTI-PV</i> RoPeg: 95	51	<i>Kiladjian 2006</i> 40 <i>Kiladjian 2008</i> 37 <i>Turlure 2011 ab konf</i> 36
Mężczyźni, n (%)	Populacja FAS: <i>PROUD-PV</i> RoPeg: 59 (46,5) <i>CONTI-PV</i> RoPeg: 47 (49,5)	31 (60,8)	<i>Kiladjian 2008</i> 16 (43,2)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	Populacja FAS: <i>PROUD-PV</i> RoPeg: 60,0 (30; 85) <i>CONTI-PV</i> RoPeg: 58,0 (30; 85)	56 (35; 82)	<i>Kiladjian 2008</i> 49 (42; 53) – w chwili rozpoznania PV <i>Turlure 2011 ab konf</i> 50 (22; 65)

Parametr	Badania dla RoPeg		Badania dla Peg-IFN alfa-2a
	<i>PROUD-PV/CONTI-PV*</i>	<i>PEGIVERA-PV</i>	<i>PVN1</i> (publikacje <i>Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf</i>)
Czas trwania PV, mediana (zakres) [mies.]	Populacja FAS: <i>PROUD-PV</i> [§] RoPeg: 1,9 (0,7; 11,2) <i>CONTI-PV</i> RoPeg: 1,8 (0,6; 6,8) ^{\$\$\$}	17,0 (Q1; Q3: 3,6; 68,8)	<i>Kiladjian 2008</i> 5 (1; 11) <i>Turlure 2011 ab konf</i> 6 (1; 65)
Hematokryt, mediana (zakres) [%]	Populacja FAS: <i>PROUD-PV</i> RoPeg: 47,1 (44,2; 51,3) <i>CONTI-PV</i> RoPeg: 47,7 (44,4; 52,0)	44,8 (36,9; 53,8)	<i>Kiladjian 2008</i> 51 (49; 56,5) (odpowiada wartości w momencie rozpoznania)
Płytki krwi, mediana (zakres) [10 ⁹ /l]	Populacja FAS: <i>PROUD-PV</i> RoPeg: 485,0 (350,0; 671,0) <i>CONTI-PV</i> RoPeg: 488,0 (350,0; 701,0)	429 (148; 1016)	<i>Kiladjian 2008</i> 720 (471; 910) (odpowiada wartości w momencie rozpoznania)
Leukocyty, mediana (zakres) [10 ⁹ /l]	Populacja FAS: <i>PROUD-PV</i> RoPeg: 10,6 (8,0; 13,4) <i>CONTI-PV</i> RoPeg: 10,9 (8,0; 14,6)	11,1 ^{***} (4,7; 30,9)	<i>Kiladjian 2008</i> 10,0 (7,3; 13,4) (odpowiada wartości w momencie rozpoznania)
Obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> , mediana (zakres) [%]	Populacja FAS, średnia (SD): <i>PROUD-PV</i> RoPeg: 41,9 (24) <i>CONTI-PV</i> RoPeg: 42,8 (23,4)	41 (2; 100) [^]	<i>Kiladjian 2008</i> 45 (35; 60)
Splenomegalia, n (%)	Populacja FAS:	Długość śledziony >12 cm:	<i>Kiladjian 2008</i>

Parametr	Badania dla RoPeg		Badania dla Peg-IFN alfa-2a
	<i>PROUD-PV/CONTI-PV*</i>	<i>PEGIVERA-PV</i>	<i>PVN1</i> (publikacje <i>Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Turlure 2011 ab konf</i>)
	<u><i>PROUD-PV</i></u> RoPeg: 12 (9,4) <u><i>CONTI-PV</i></u> RoPeg: 7 (7,4)	31 (60,8)	13 (35,1) <u><i>Turlure 2011 ab konf</i></u> 7 (19,4) ^{§§}
Terapia HU w wywiadzie, n (%)	Populacja FAS: <u><i>PROUD-PV</i></u> RoPeg: 45 (35,4) <u><i>CONTI-PV</i></u> RoPeg: 30 (31,6)	17 (33,3)	<u><i>Kiladjian 2008</i></u> 12 (32,4) <u><i>Turlure 2011 ab konf</i></u> 9 (25,0)
Punkty końcowe			
Możliwość zestawienia wyników dla RoPeg z wynikami dla komparatora	Punkty końcowe uwzględnione w analizie oraz definicje z badań dla RoPeg (interwencji badanej) przedstawiono w rozdziale 3.6.2.		Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej i molekularnej odpowiedzi na leczenie, ilościowego obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> , stosowania upustów krwi oraz profilu bezpieczeństwa, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach.

*ze względu na możliwość porównania bezpośredniego RoPeg vs HU odstąpiono od przedstawienia danych dla ramienia HU

**dane łącznie dla chorych stosujących RoPeg i HU; w dokumencie *EMA 2018* podano liczbę 94 chorych (w tym 82 chorych otrzymywało leczenie w momencie rozpoczęcia badania; mediana leczenia wynosiła 8,7 mies.)

***w posterze konf. *Buxhofer-Ausch 2017* podano medianę: 11,8 x10⁹/l

^w posterze konf. konf. *Gisslinger 2018c* i *Buxhofer-Ausch 2017* podano medianę: 42% (zakres: 0; 99), w publikacji *Them 2015*: 41% (zakres: 0; 99)

^^przedstawione dane dot. chorych na PV stosujących IFN alfa-2b

#pogrubieniem zaznaczono zbieżne punkty końcowe oceniane w badaniach dla RoPeg i IFN umożliwiające potencjalne zestawienie wyników

§dane nie były dostępne dla jednego chorego z grupy otrzymującej ropeginterferon alfa-2b i dla dwóch chorych z grupy kontrolnej w badaniu *PROUD-PV* na początku badania. Dodatni status mutacji *JAK2 Val617Phe* potwierdzono na kolejnej wizycie

§§ w publikacji podano wartość 20%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

§§§od chwili rozpoznania PV do momentu badania przesiewowego

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań dla RoPeg względem badań dla IFN alfa, cz.2

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Quintas-Cardama 2009	Gowin 2012	Kuriakose 2012	Quintas-Cardama 2013
Metodyka				
Typ badania	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, jednoośrodkowe, fazy II.	Obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Eksperymentalne, z grupą kontrolną	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, jednoośrodkowe, fazy II.
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 21 (2; 45) mies.**	b/d***	Mediana (zakres): 33,6 (3,6; 202,8) mies.	Mediana (zakres): 42 (6; 72) mies.**
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie PV lub ET zgodnie z kryteriami PVSG z 2005 roku; brak wcześniejszego leczenia lub wcześniejsze leczenie; status sprawności wg ECOG ≤ 2; stężenie kreatyniny w osoczu $< 2,0$ mg/dl; stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2 x górna granica normy; prawidłowa czynność serca; zaprzestanie stosowania chemioterapii ≥ 1 tydzień przed rozpoczęciem udziału w badaniu (stosowanie HU lub anagrelidu było dozwolone do 1 miesiąca od rozpoczęcia badania, jeśli uznano, że jest konieczne). 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie MPN, w tym PV; leczenie Peg-IFN alfa-2a poza badaniami klinicznymi w wybranych ośmiu ośrodkach akademickich w USA i EU. 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie PV na podstawie kryteriów PVSG oraz obecności nieprawidłowości molekularnej JAK2. 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie PV lub ET zgodnie z kryteriami PVSG z 2005 roku; brak wcześniejszego leczenia lub wcześniejsze leczenie; wiek powyżej 18 r.ż.; status sprawności wg ECOG ≤ 2; stężenie kreatyniny w osoczu $< 2,0$ mgdl; stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2 x górna granica normy; prawidłowa czynność serca; zaprzestanie stosowania chemioterapii ≥ 1 tydzień przed rozpoczęciem udziału w badaniu (stosowanie HU lub anagrelidu było dozwolone do 1 miesiąca od rozpoczęcia badania, jeśli uznano, że jest konieczne).
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> występowanie standardowych przeciwwskazań do stosowania Peg-IFN alfa-2a (np. obcena w 	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu nie zastosowano kryteriów wykluczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> b/d. 	<ul style="list-style-type: none"> występowanie standardowych przeciwwskazań do

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Quintas-Cardama 2009	Gowin 2012	Kuriakose 2012	Quintas-Cardama 2013
	<p>wywiadzie zaburzenia psychiczne, szczególnie depresja, choroby autoimmunologiczne, nadwrażliwość na IFN alfa, niedokrwienność retinopatia, zakażenia ogólnoustrojowe takie jak zapalenie wątroby typu B, C lub wirusem HIV);</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią; • choroba serca o ciężkim nasileniu w wywiadzie; • choroba nerek lub stosowanie hemodializy; • obecność napadów drgawkowych wymagających zastosowania leków przeciwdrgawkowych. 			<p>stosowania Peg-IFN alfa-2a (np. obcena w wywiadzie zaburzenia psychiczne, szczególnie depresja, choroby autoimmunologiczne, nadwrażliwość na IFN alfa, niedokrwienność retinopatia, zakażenia ogólnoustrojowe takie jak zapalenie wątroby typu B, C lub wirusem HIV);</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią; • choroba serca o ciężkim nasileniu w wywiadzie; • choroba nerek lub stosowanie hemodializy; • obecność napadów drgawkowych wymagających zastosowania leków przeciwdrgawkowych.
Interwencja				
Interwencja	<p>Peginterferon alfa-2a</p> <p>Trzech pierwszych chorych otrzymywało Peg-IFN alfa-2a w dawce 450 µg/tydzień s.c. Z powodu nietolerancji dawkę początkową zmniejszono stopniowo o 90 µg w zależności od tolerancji (dawkę 360 µg/tydz. otrzymywało 3 chorych, 270 µg/tydz. 19 chorych, 180 µg/tydz. 26 chorych) do dawki 90 µg/tydz., którą otrzymywali pozostali chorzy (n=28) zakwalifikowani do badania. Lek podawano tak długo, aż odnotowywano kliniczną korzyść u</p>	<p>Peginterferon alfa-2a</p> <p>Mediana (zakres) dawki początkowej wynosiła 80 (22,5; 180) µg/tydzień s.c. Mediana (zakres) dawki maksymalnej wynosiła 90 (30; 300) µg/tydzień. Po dostosowaniu dawki względem występujących działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) dawki w ostatnim punkcie czasowym obserwacji wynosiła 90 (15; 180) µg/tydzień.**</p>	<p>Interferony alfa</p> <p>Peg-IFN alfa-2a: zakres stosowanych dawek wynosił od 15 do 225 µg/tydzień s.c. Mediana dawki wynosiła 90 µg/tydzień. Mediana (zakres) czasu leczenia wynosiła 1,6 (0,6; 2,3) lat.</p> <p>IFN alfa-2b: zakres stosowanych dawek wynosił od 0,5 do 3,0 MU/3 razy w tygodniu, w zależności od tolerancji i odpowiedzi klinicznej na leczenie. Mediana</p>	<p>Peginterferon alfa-2a</p> <p>Trzech pierwszych chorych otrzymywało Peg-IFN alfa-2a w dawce 450 µg/tydzień s.c. Z powodu nietolerancji dawkę początkową zmniejszono stopniowo o 90 µg w zależności od tolerancji. Ostatecznie jako dawkę początkową stosowano 90 µg/tydzień s.c. Wyjątkowo dopuszczano alternatywne dawkowanie, które umożliwiała uzyskanie optymalnych korzyści (np. 45 µg co 2-4 tyg.). Peg-IFN alfa-2a był podawany</p>

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Quintas-Cardama 2009	Gowin 2012	Kuriakose 2012	Quintas-Cardama 2013
	chorego. Wyjątkowo dopuszczano alternatywne dawkowanie, które umożliwiło uzyskanie optymalnych korzyści (np. 90 µg co 2 tyg.).**		(zakres) czasu leczenia wynosiła 6,8 (0,7; 16,9) lat.	tak długo, jak długo chory odnosił korzyści kliniczne. Dawkę modyfikowano na podstawie toksyczności lub braku skuteczności.**
Komparator	n/d	n/d	<p><u>Terapie inne niż interferony</u> Mediana (zakres) czasu leczenia wynosiła 3,0 (0,3; 8,0) lat. Stosowane leki i ich dawki były następujące: mesylan imatinibu (dawka początkowa 400 mg/dobę, później zwiększana do 600 mg lub 800 mg/dobę, jeśli było to konieczne z powodu braku odpowiedzi), dasatinib (100 mg/dobę, następnie zwiększano 120 mg/dobę), 32P (4,3 mCi dożylnie), busulfan (4 mg/dobę).</p>	n/d
Leczenie wspomagające	b/d	b/d	W przypadku grupy komparatora podano informację, że stosowano upusty krwi, jeśli to było konieczne w celu utrzymaniu hematokrytu na poziomie ≤45% u mężczyzn i ≤42% u kobiet.	b/d
Charakterystyka chorych				
Liczba chorych	PV: 40 ET: 39	PV: 55 ET: 46 MF: 17	73 – wszyscy chorzy	PV: 43 ET: 39
Mężczyźni, n (%)	b/d	PV: 21 (38,2)	38 (52,1) - wszyscy chorzy	b/d

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Quintas-Cardama 2009	Gowin 2012	Kuriakose 2012	Quintas-Cardama 2013
		ET: 16 (34,8) MF: 11 (64,7)		
Wiek, mediana (zakres) [lata]	PV 53 (23; 77) ET: 50 (18; 75)	PV: 49 (22; 64) ET: 49 (16; 64) MF: 49 (38; 72)	53 (b/d)	PV: 54 (24; 78) ET: 53 (19; 75)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [mies.]	PV: 54 (0; 360) ET: 33 (0,285)	PV: 44 (0; 298) ET: 44 (0; 242) MF: 44 (0; 312)	b/d	PV: 50 (0; 350) ET: 34 (1; 277)
Hematokryt, mediana (zakres) [%]	b/d	b/d	43,1 (34,8; 52,8) - wszyscy chorzy	b/d
Płytki krwi, mediana (zakres) [$10^9/l$]	PV: 491 (128; 1087) ET: 698 (236; 2690)	PV: 544 (133; 1645) ET: 561 (174; 1473) MF: 552 (129; 673)	444 (74; 1696) - wszyscy chorzy	b/d
Leukocyty, mediana (zakres) [$10^9/l$]	PV: 12,1 (3,7; 49,3) ET: 7,2 (2,8; 13,3)	PV: 8,0 (3,4; 26,6) ET: 7,5 (2,2; 13,4) MF: 7,4 (2,2; 28,5)	12,1 (3,9; 35,7) - wszyscy chorzy	b/d
Obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> , mediana (zakres) [%]	PV: 64 (18,5; 94,6) ET: 23 (2,9; 55,5)	PV: 50 (90,9)^ ET: 17 (37,0)^ MF: 9 (52,9)^	b/d	PV: 65 (b/d) ET: 23 (b/d)
Splenomegalia, n (%)	PV: 5 (12,5) ET: 0 (0,0)	PV: 14 (25,5) ET: 6 (13,0) MF: 8 (47,1)	b/d	b/d
Terapia HU w wywiadzie, n (%)	PV: 18 (45,0) ET: 27 (69,2)	b/d (podano jedynie informację, że 63% wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu było leczonych wcześniej HU)	b/d	PV: 20 (46,5) ET: 28 (71,8)

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Quintas-Cardama 2009	Gowin 2012	Kuriakose 2012	Quintas-Cardama 2013
Punkty końcowe				
Możliwość zestawienia wyników dla RoPeg z wynikami dla komparatora	<p>Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej i molekularnej odpowiedzi na leczenie, ilościowego obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> oraz profilu bezpieczeństwa, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością.</p>	<p>Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej odpowiedzi na leczenie, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>Gowin 2012</i> przedstawiono łącznie dla chorych na PV, ET i MF biorących udział w badaniu, dlatego niemożliwe było odniesienie wyników w zakresie profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej i molekularnej odpowiedzi na leczenie, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. Pozostałe wyniki w badaniu <i>Kuriakose 2012</i> zostały zaprezentowane łącznie dla chorych otrzymujących interferony (bez wyszczególnienia wyników dla terapii Peg-IFN alfa-2a), dlatego niemożliwe było odniesienie wyników w zakresie innych punktów końcowych.</p>	<p>Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej i molekularnej odpowiedzi na leczenie, ilościowego obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością.</p>

**dane dotyczą wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu

***podano informację, że ogółem 87 (73,7%) chorych na MPN włączonych do badania pozostało na terapii Peg-IFN alfa-2a przez medianę (zakres) czasu leczenia równą 17 (1; 92) mies.

^liczba chorych u których wykryto obecność mutacji *JAK2 V617F*, n (%)

^^podano informację, że leczenie (dotyczy wszystkich chorych biorących udział w badaniu) trwało przez medianę (zakres) czasu równą 24 (3,6; 85) miesięcy

^^^w publikacji podano jednostkę mg/tydzień

Tabela 10.
Ocena homogeniczności badań dla RoPeg względem badań dla IFN alfa, cz.3

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	<i>Riley 2015</i>	<i>Betti 2017 ab konf</i>	<i>Crisà 2017</i>
Metodyka				
Typ badania	Eksperymentalne, jednoośrodkowe, prospektywne, jednoramiennie, kohortowe	Eksperymentalne, jednoośrodkowe, jednoramiennie	Eksperymentalne, jednoośrodkowe, prospektywne, jednoramiennie, kohortowe	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe
Okres obserwacji	Mediana (zakres): ok. 8,5 (0,92; 43,2) mies. [^]	>12 (30-45) mies. ^{***}	Mediana (zakres): ok. 41,9 (0,92; 73,6) mies. [^]	Mediana (zakres): 75 (14; 80) mies.
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie MPN (PV, ET lub MF). 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie PV lub ET zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku; przerwanie aktualnie stosowanej terapii co najmniej tydzień przed przystąpieniem do udziału w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie MPN (PV, ET lub MF). 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie PV wg klasyfikacji WHO z 2008 roku; wiek ≤65 r.ż.; prawidłowe parametry kardiologiczne, nerek i wątroby; brak chorób autoimmunologicznych w wywiadzie.
Główne kryteria wykluczenia	• b/d.	• b/d.	• b/d.	• b/d.
Interwencja				
Interwencja	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u> Mediana (zakres) dawki początkowej wynosiła 90 (67; 180) µg/tydzień, natomiast po dostosowaniu dawki względem występowania działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie wynosiła 90 (22; 270) µg/tydzień.</p>	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u> Zakres podawanych dawek Peg-IFN alfa-2a wynosił 90-135 µg/tydzień.</p>	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u> Mediana (zakres) dawki początkowej wynosiła 90 (67; 180) µg/tydzień, natomiast po dostosowaniu dawki względem występowania działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie wynosiła 67 (15; 360) µg/tydzień.</p>	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u> Peg-IFN alfa-2a podawano w dawce początkowej wynoszącej 90 µg/tydzień s.c. Dawkę zwiększano do 135 µg co tydzień, jeśli lek był tolerowany. Zmniejszano dawkę w przypadku wystąpienia nietolerancji lub cytopenii.</p>

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	<i>Riley 2015</i>	<i>Betti 2017 ab konf</i>	<i>Crisà 2017</i>
Komparator	<u>n/d</u>	<u>n/d</u>	<u>n/d</u>	Hydroksymocznik Dawka doustna HU wynosiła od 500 do 2000 mg na dobę, którą modyfikowano w zależności od uzyskanej odpowiedzi hematologicznej.
Leczenie wspomagające	b/d	b/d	b/d	b/d
Charakterystyka chorych				
Liczba chorych	PV: 22 ET: 31 MF: 1	PV: 14 ET: 64	PV: 24 ET: 32 MF: 1	Grupa Peg-IFN alfa-2a: 30 Grupa HU: 35
Mężczyźni, n (%)	22 (40,7)/N=54 wszyscy chorzy	10 (50,0)/N=20 wszyscy chorzy	24 (42,1)/N=57 wszyscy chorzy	Grupa Peg-IFN alfa-2a: 19 (63,3) Grupa HU: 23 (65,7)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	56 (35; 84)/N=54 wszyscy chorzy	61 (44; 79)/N=20 wszyscy chorzy	56 (35; 84)/N=57 wszyscy chorzy	w chwili rozpoczęcia leczenia Grupa Peg-IFN alfa-2a: 54 (32; 65) Grupa HU: 55 (36; 65)
Czas trwania PV, mediana (zakres) [mies.]	b/d	b/d	b/d	Grupa Peg-IFN alfa-2a: 11 (0; 179) Grupa HU: 18 (0; 169)
Hematokryt, mediana (zakres) [%]	b/d	b/d	b/d	b/d
Płytki krwi, mediana (zakres) [10 ⁹ /l]	b/d	b/d	b/d	b/d

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	<i>Riley 2015</i>	<i>Betti 2017 ab konf</i>	<i>Crisà 2017</i>
Leukocyty, mediana (zakres) [$10^9/l$]	b/d	b/d	b/d	b/d
Obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> , mediana (zakres) [%]	75,5 (16; 100)/N=18	19,57 (0,82; 95,7)/N=20 wszyscy chorzy	80 (16; 100)/N=19	Grupa Peg-IFN alfa-2a: 40,5 (1,5; 91) Grupa HU: b/d
Splenomegalia, n (%)	b/d	b/d	b/d	Grupa Peg-IFN alfa-2a: 16 (53,3) Grupa HU: 14 (40,0)
Terapia HU w wywiadzie, n (%)	b/d (podano informację, że 32 (59,3%) spośród wszystkich chorych na MPN było wcześniej leczonych, w tym HU)	7 (50,0%)	b/d (podano informację, że 34 (59,6%) spośród wszystkich chorych na MPN było wcześniej leczonych)	Grupa Peg-IFN alfa-2a: 19 (63,3) – chorzy byli w stanie odpowiedzi. Mediana (zakres) czasu przyjmowania HU: 50 miesięcy (zakres 2-120 miesięcy), (w badaniu nowozdiagnozowani chorzy mogli otrzymać Peg-IFN alfa-2a lub HU, a chorzy wcześniej leczeni HU rozpoczęli leczenie Peg-IFN alfa-2a niezależnie od osiągniętej odpowiedzi).
Punkty końcowe				

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	<i>Riley 2015</i>	<i>Betti 2017 ab konf</i>	<i>Crisà 2017</i>
Możliwość zestawienia wyników dla RoPeg z wynikami dla komparatora	<p>Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz ilościowego obciążenia allelem, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki raportowano łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu, dlatego nie przedstawiono ich w analizie.</p>	<p>Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej odpowiedzi na leczenie, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki raportowano łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu, dlatego nie przedstawiono ich w analizie.</p>	<p>Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz ilościowego obciążenia allelem, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki raportowano łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu, dlatego nie przedstawiono ich w analizie.</p>	<p>Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz ilościowego obciążenia allelem, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością.</p>

*czas trwania leczenia, 9 (40,9%) chorych na PV było leczonych >1 roku

***dane dotyczą wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu

Tabela 11.

Ocena homogeniczności badań dla RoPeg względem badań dla IFN alfa, cz.4

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	<i>Gowin 2017</i>	<i>Masarova 2017a, Masarova 2017a erratum</i>	<i>Lindgren 2018</i>	<i>MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019)[#]</i>
Metodyka				

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Gowin 2017	Masarova 2017a, Masarova 2017a erratum	Lindgren 2018	MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019)#
Typ badania	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, retrospektywne	Eksperymentalne, jednoramienne, analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>Quintas-Cardama 2013</i>	Obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, retrospektywne	Eksperymentalne, jednoramienne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, II fazy
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 3,8 lat (1 mies.; 8,7 lat) ^{^^}	Mediana (IQRzakres): 83 (65; 92) mies.	b/d (wśród chorych na PV mediana czasu leczenia Peg-IFN alfa-2a wynosiła 12,5 miesięcy)	12 miesięcy
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie MPN, w tym PV; leczenie Peg-IFN alfa-2a poza badaniami klinicznymi. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 r.ż.; nowo rozpoznane lub wcześniej leczone ET lub PV, zgodnie z kryteriami PVSG z 2005 r.; status sprawności wg ECOG ≤2; prawidłowa czynność wątroby (bilirubina całkowita ≤34,2 μmol/l) i nerek (kreatynina w surowicy ≤34,2 μmol/l) oraz serca; przerwa w chemioterapii na co najmniej 1 tydzień przed włączeniem do badania (chorzy mogą otrzymywać HU lub anagrelid przez okres do 1 miesiąca od włączenia do badania). Okres <i>washout</i>: 1 miesiąc był wymagany w przypadku leczenia ciągłymi lub dużymi dawkami steroidu, zdefiniowanymi jako ekwiwalent ≥20 mg prednizonu doustnie dziennie. 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie PV, ET lub MF wg klasyfikacji WHO z 2008 roku w latach 1987-2012; obecne lub uprzednie leczenie interferonem alfa przez co najmniej 3 miesiące; dopuszczano uprzednie stosowanie leczenia cytoredukcyjnego lub krwiopustów w wywiadzie. 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie wg kryteriów WHO z 2008 r.; chorzy wysokiego ryzyka zakrzepowego; >60 r.ż.; zakrzepica w wywiadzie; krwawienia w wywiadzie (tylko kohorta ET); liczba płytek krwi >1500 x10⁹/l u ET, liczba płytek krwi >1000 x10⁹/l u chorych na PV; objawy naczynioruchowe (erytromelalgia, migrena o ciężkim nasileniu); znaczna lub objawowa splenomegalia, cukrzyca lub niekontrolowane nadciśnienie); występująca nietolerancja i/lub oporność na HU (nieuzyskanie odpowiedniego poziomu cytoredukcji: liczba płytek krwi ≥600x10⁹/l, hematokryt >45% lub stała potrzeba upustów krwi, liczba białych krwinek

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Gowin 2017	Masarova 2017a, Masarova 2017a erratum	Lindgren 2018	MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019) [#]
				>10x10 ⁹ /l), rozwinięta lub postępująca splenomegalia; • rozwój poważnych powikłań zakrzepowych pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki HU lub rozwój toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej przy dowolnej dawce HU
Główne kryteria wykluczenia	• b/d.	<ul style="list-style-type: none"> • choroba serca o ciężkim nasileniu w wywiadzie: III lub IV według NYHA, zawał mięśnia sercowego w czasie 6 miesięcy, niekontrolowane tachyarytmie komorowe lub niestabilna dusznica bolesna; • ciąża lub karmienie piersią; • inny nowotwór złośliwy w wywiadzie w czasie 3 lat przed włączeniem do badania; • retinopatia niedokrwienna; • w wywiadzie istotne medycznie, niekontrolowane choroby psychiczne, zwłaszcza endogenna depresja; • napad padaczkowy wymagający leczenia przeciwdrgawkowego; • znane zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, wirusem HIV lub inne czynne zakażenie ogólnoustrojowe; • choroba nerek wymagająca hemodializy; 	• b/d.	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia PV lub ET substancją inną niż HU; • wcześniejsze stosowanie IFN lub występowanie przeciwwskazań do stosowania IFN (takie jak niekontrolowane zaburzenia autoimmunologiczne, niekontrolowana depresja, choroba siatkówki o ciężkim nasileniu)

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Gowin 2017	Masarova 2017a, Masarova 2017a erratum	Lindgren 2018	MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019) [#]
		<ul style="list-style-type: none"> znana choroba autoimmunologiczna (z wyjątkiem reumatoidalnego zapalenia stawów). 		
Interwencja				
Interwencja	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u> Mediana (zakres) dawki początkowej wynosiła 45 (45; 90) µg/tydzień, lek podawano w postaci samodzielnych wstrzyknieć. Mediana (zakres) dawki maksymalnej wynosiła 90 (45; 270) µg/tydzień. Peg-IFN alfa-2a był dobrze tolerowany przy medianie (zakresie) dawki równej 60 (5,6; 180) µg/tydzień.^{^,^^}</p>	<p><u>Peginterferon alfa-2a</u> Peg-IFN alfa-2a podawano s.c. raz w tygodniu. Początkowo stosowaną dawką było 450 µg/tydzień, którą stopniowo zmniejszono z powodu wystąpienia objawów toksyczności do 90 µg/tydzień: trzech chorych rozpoczęło leczenie od dawki 450 µg/tydzień, trzech od 360 µg/tydzień, 19 od 270 µg/tydzień, 26 chorych od 180 µg/tydzień, a 32 chorych od 90 µg/tydzień. Leczenie kontynuowano tak długo, aż u chorego odnotowywano korzyść kliniczną. W czasie badania dawka była modyfikowana przez lekarza prowadzącego na podstawie efektów toksyczności lub braku skuteczności leczenia.</p>	<p><u>Interferony alfa</u> <u>Peg-IFN alfa-2a (n=53):</u> mediana (zakres) dawki wynosiła 90 (45; 135) µg/tydzień. Ogólnie mediana czasu leczenia wynosiła 15 miesięcy. Wśród chorych na PV mediana czasu leczenia wynosiła 12,5 miesięcy, a mediana dawki (zakres) 90 (45; 135) µg/tydzień. <u>Peg-IFN alfa-2b (n=12):</u> mediana (zakres) dawki wynosiła 40 (30; 80) µg/tydzień. Mediana czasu leczenia wynosiła 46 miesięcy. <u>IFN alfa-2b (n=35):</u> mediana (zakres) dawki wynosiła 9 (1,2; 20) MIU/tydzień. Mediana czasu terapii wynosiła 58 miesięcy.</p>	<p><u>Peg-IFN alfa-2a:</u> w dawce 45 µg raz w tygodniu podawany podskórnie. Następnie stopniowo zwiększano dawkę o 45 µg co miesiąc w celu uzyskania odpowiedzi, do maksymalnej dawki 180 µg/tydzień. Dawka została zwiększana u chorych, u których nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie ani objawy toksyczności wynikające ze stosowanej dawki.</p>
Komparator	n/d	n/d	n/d	n/d
Leczenie wspomagające	b/d	b/d	b/d	b/d
Charakterystyka chorych				
Liczba chorych	36	PV: 43 ET: 40	PV: 47 ET: 43	50

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Gowin 2017	Masarova 2017a, Masarova 2017a erratum	Lindgren 2018	MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019) [#]
			MF: 10	
Mężczyźni, n (%)	36 (48,0)/N=75 wszyscy chorzy	PV: 17 (39,5) ET: 12 (30,0)	PV: 20 (42,6) ET: 17 (39,5) MF: 4 (40,0)	26 (52,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	51,5 (28,8; 75,1)/N=75 wszyscy chorzy, w momencie rozpoznania	PV: 54 (44; 63) ET: 52 (39; 62)	w momencie rozpoznania PV: 49 (17; 66) ET: 45 (15; 73) MF: 51,5 (36; 64)	33 (66,0) ^{##}
Czas trwania PV, mediana (zakres) [mies.]	b/d	PV: 50 (13; 89) ET: 37 (14; 115)	b/d	54,8 (0,5; 394)
Hematokryt, mediana (zakres) [%]	b/d	b/d	PV: 44 (36; 54) ET: 43 (30,49) MF: 37 (31; 48)	44 (27,5; 55,8)
Płytki krwi, mediana (zakres) [10 ⁹ /l]	b/d	PV: 496 (338; 786) ET: (752 (473; 1020)	PV: 682 (224; 1632) ET: 796 (243; 1814) MF: 651,5 (245; 953)	378 (15,2; 1698)
Leukocyty, mediana (zakres) [10 ⁹ /l]	b/d	PV: 11,2 (8; 16) ET: 7,2 (6; 9)	PV: 10,3 (4; 23,6) ET: 8,45 (3,2; 17,3) MF: 8,5 (7; 39,4)	11,1 (2,3; 45,3)
Obciążenie allelem JAK2 V617F, mediana (zakres) [%]	53 (70,7)/N=75 wszyscy chorzy ^{###}	PV: 65 (34; 78) ET: 23 (12; 45)	b/d	48 (96,0) ^{###}
Splenomegalia, n (%)	24 (32,0)/N=75 wszyscy chorzy	PV: 7 (16,7)/N=42 ^{**} ET: 0 (0,0)/N=39	b/d	28 (56,0)
Terapia HU w wywiadzie, n (%)	54 (72,0)/N=75 wszyscy chorzy	b/d	PV: 17 (36,2) ET: 12 (27,9)	50 (100,0)

Parametr	Badania dla Peg-IFN alfa-2a			
	Gowin 2017	Masarova 2017a, Masarova 2017a erratum	Lindgren 2018	MPD-RC 111 (Yacoub 2017 ab konf, Yacoub 2019) [#]
			MF: 5 (50,0)	
Punkty końcowe				
Możliwość zestawienia wyników dla RoPeg z wynikami dla komparatora	Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej odpowiedzi na leczenie, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki raportowano łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu, dlatego nie przedstawiono ich w analizie.	Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej i molekularnej odpowiedzi na leczenie oraz profilu bezpieczeństwa, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki raportowano łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu, dlatego nie przedstawiono ich w analizie.	Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej odpowiedzi na leczenie, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki raportowano łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu, dlatego nie przedstawiono ich w analizie.	Punkty końcowe i ich definicje uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2. Możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej w zakresie hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz profilu bezpieczeństwa, mając jednak na uwadze rozbieżności dotyczące okresów obserwacji i definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach zestawienie takie należy interpretować z ostrożnością. W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki raportowano łącznie dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu, dlatego nie przedstawiono ich w analizie.

*dane dotyczą wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu

**odsetek znanej splenomegalii. Znacząca splenomegalia definiowana jako wyczuwalna śledziona >5 cm poniżej brzegu żebrowego

^dane dotyczą wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu

^^podano informację, że leczenie (dotyczy wszystkich chorych biorących udział w badaniu) trwało przez medianę (zakres) czasu równą 24 (3,6; 85) miesięcy

^^^w publikacji podano jednostkę mg/tydzień

wyniki przedstawiono tylko dla grupy PV

liczba chorych >60 lat, n (%)

###liczba chorych u których wykryto obecność mutacji JAK2 V617F, n (%)

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- w przypadku badania *PROUD / CONTI-PV* jako publikację główną traktowano publikację odnaniezoną w czasie przeglądu systematycznego w głównych bazach medycznych – publikację *Gisslinger 2020*. Publikacja wydana przez EMA oraz dokument ██████████ stanowiły natomiast dodatkowe (uzupełniające) źródła informacji. W przypadku, gdy w uzupełniającej publikacji odnaleziono dokładniejsze dane, wówczas wykorzystywano zarówno publikację główną, jak i dodatkową, natomiast wszelkie rozbieżności rozstrzygano na korzyść publikacji głównych (tzn. wyniki pochodzące z publikacji głównej prezentowano w tabelach wynikowych) oraz komentowano;
- dane pochodzące z materiałów konferencyjnych przedstawiano tylko, gdy dotyczyły wyników w podziale na podgrupy chorych lub zawierały wyniki dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji głównej;
- w przypadku dostępności zarówno średniej, jak i mediany dla tego samego punktu końcowego preferowano przedstawianie jedynie wartości średnich;
- w przypadku badań dla interwencji badanej przedstawiano wyniki wyłącznie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. W przypadku badania *PROUD / CONTI-PV*, którego konstrukcja pozwala na wyróżnienie fazy głównej oraz fazy przedłużonej – wyniki przedstawiono dla każdej z faz (tj. dla najdłuższego okresu obserwacji w badaniu *PROUD-PV* oraz dla najdłuższego okresu obserwacji badania *CONTI-PV*);
- w badaniach dla Peg-IFN alfa-2a (komparatora) ekstrahowano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w ramach włączonych publikacji oraz, gdy to było możliwe, dla punktów czasowych możliwie najbardziej zbliżonych do tych w badaniach dla RoPeg;

-
- ze względu na niepewność samodzielnych oszacowań nie odczytywano danych z wykresów. Prezentowano natomiast dane z opisanych wykresów (tj. takich, na których autorzy badania zamieścili dane liczbowe);
 - z uwagi na niepewność własnych oszacowań, w przypadku porównań parametrów ciągłych, w raporcie przedstawiono wartości wskazane przez autorów publikacji. Jedynie w przypadku, gdy wyniki te nie zostały zaprezentowane w badaniach, samodzielnie obliczono różnicę pomiędzy grupami bez przedziału ufności. Biorąc pod uwagę fakt, że w badaniach nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej różnic między grupami lub wartości miary rozrzutu, jest to postępowanie uzasadnione;
 - ze względu na postawioną w badaniu *PROUD-PV* hipotezę *non-inferiority* oraz brak oficjalnie sformułowanej hipotezy w badaniu *CONTI-PV* odstąpiono od samodzielnego obliczania różnic pomiędzy grupami. Przedstawiano jedynie dane zaprezentowane przez autorów badania;
 - w przypadku badania *PEN-PV*, dla którego dane zarówno z materiałów konferencyjnych, jak i dokumentu *EMA 2018* były znacząco ograniczone, ekstrahowano również wyniki pochodzące z nieopublikowanych źródeł – rejestrów badań klinicznych;
 - z badania *PEGINVERA-PV* z uwagi na kryterium interwencji nie ekstrahowano wyników z I fazy badania (ocena maksymalnej tolerancji dawki), a także szczegółowych danych dotyczących wpływu poszczególnych czynników na odpowiedź molekularną (tabela 2) z publikacji *Them 2015*;
 - nie ekstrahowano danych przedstawionych zbiorczo dla grup w badaniu (bez podziału na interwencję lub populację);
 - nie ekstrahowano liczby zdarzeń, a wyłącznie liczbę chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie;
 - w badaniach dla komparatora (Peg-IFN alfa-2a) ekstrahowano nie tylko punkty końcowe definiowane w sposób spójny z danymi z badań dla RoPeg, ale z uwagi na ich ograniczony zakres, przedstawiono wszystkie wyniki kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, o ile zostały one przedstawione osobno dla chorych na PV leczonych Peg-IFN alfa-2a;
 - w celu zachowania przejrzystości sposobu raportowania wyników z publikacji *Gisslinger 2020* odstąpiono od zamieszczania w tabelach wynikowych oceny
-

bezpieczeństwa zdarzeń, które nie wystąpiły u żadnego chorego zarówno w grupie RoPeg, jak i HU.

Wyniki pochodzące z badań dla RoPeg oraz Peg-IFN alfa-2a przedstawiono w osobnych rozdziałach. W osobnych rozdziałach przedstawiono także zestawienie wyników dla obu interwencji.

Ponieważ badanie *PEN-PV* stanowiło źródło dodatkowych wyników odnoszących się do oceny samodzielnego podania leku we wstrzykiwaczu przez chorego, zostało przedstawione w osobnym rozdziale oraz nie zostało uwzględnione w ramach porównania z komparatorami (chorzy którzy zakończyli udział w badaniu *PROUD-PV* lub którzy w czasie trwania badania *PEN-PV* brali udział w badaniu *CONTI-PV*).

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *PROUD-PV* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.8.

W związku z zastosowaniem randomizacji ze stratyfikacją, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu związanego z selekcją, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Z uwagi na brak zastosowania zaślepienia w badaniu, ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji i oceną punktów końcowych można by określić jako wysokie. Jednakże, jak wskazano w dokumencie *EMA 2018* uznano, iż zaprojektowanie badania jako podwójnie zaślepionego nie było możliwe ze względu na oczywiste różnice w drogach podawania interwencji (RoPeg s.c.) i komparatora (HU p.o.) oraz widoczne różnice w toksyczności. Wdrożono natomiast metody mające na celu ograniczenie potencjalnego błędu systematycznego. Przykładowo, parametry krwi w 12. miesiącu (pierwszorzędowy punkt końcowy) i inne punkty końcowe były mierzone w centralnym laboratorium, zaślepionym względem przypisanego leczenia. Rozmiar śledzony oceniano metodą obrazowania niezależnego od obserwatora (tomografia komputerowa / rezonans magnetyczny) z zaślepioną oceną radiologiczną podczas badania przesiewowego i w 12. miesiącu. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji i oceną punktów końcowych określono jako niskie. Nie odnaleziono innych źródeł błędów systematycznych.

Pozostałe badanie nie były badaniami randomizowanymi, zatem nie oceniano ich wg powyższych kryteriów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROUD-PV wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	PROUD-PV	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na: poprzednią ekspozycję na HU (tak vs nie), wiek podczas badania przesiewowego (≤ 60 vs > 60 lat) i obecność zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w przeszłości (tak vs nie). Na podstawie powyższych czynników stworzono 8 grup stratyfikacyjnych. Zastosowano randomizację blokową	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja ze stratyfikacją. Lista randomizacyjna została wygenerowana przez odpowiedzialnego za to zadanie statystyka	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte (wg EMA 2018 uznano, iż zaprojektowanie badania jako podwójnie zaślepionego nie było możliwe ze względu na oczywiste różnice w drogach podawania interwencji (RoPeg s.c.) i komparatora (HU p.o.) oraz widoczne różnice w toksyczności)	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte (autorzy wskazali, iż wdrożono metody mające na celu ograniczenie potencjalnego błędu systematycznego)	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W przypadku oceny skuteczności ropeginterferonu alfa-2b vs HU ze względu na postawioną w badaniu *PROUD-PV* hipotezę *non-inferiority* oraz brak oficjalnie sformułowanej hipotezy w badaniu *CONTI-PV* odstąpiono od samodzielnego obliczania różnic pomiędzy grupami (podejście dotyczy zmiennych dychotomicznych). W przypadku porównań parametrów ciągłych, w raporcie przedstawiono wartości wskazane przez autorów publikacji. Jedynie w przypadku, gdy wyniki te nie zostały zaprezentowane w badaniach, samodzielnie obliczono różnicę pomiędzy grupami bez przedziału ufności.

Bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz HU porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie odpowiedzi hematologicznej lub brak odpowiedzi hematologicznej) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. wynik kwestionariusza oceny jakości życia) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁶ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z

¹⁶ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 13.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR ¹⁷	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

¹⁷ należy zauważyć, że w przypadku publikacji *Gisslinger 2020* autorzy raportowali *rate ratio* (RR), a nie *relative risk* (RR oznaczone w powyższej tabeli)

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną


w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.11. Ocena skuteczności RoPeg na podstawie badania *PROUD-PV* i *CONTI-PV*

Ocenę skuteczności RoPeg w porównaniu z HU/BAT przedstawiono na podstawie badania *PROUD-PV* oraz jego przedłużenia – badania *CONTI-PV* (publikacja *Gisslinger 2020*, dokument *EMA 2018*, abstrakt konferencyjny i prezentacja *Gisslinger 2018a*, 

██¹⁸⁾, względem następujących punktów końcowych:

- hematologiczna odpowiedź na leczenie;
- stosowanie upustów krwi;
- molekularna odpowiedź na leczenie;
- jakość życia.

Wyniki zaprezentowano z uwzględnieniem najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania *PROUD-PV* (12 miesięcy) oraz badania *CONTI-PV* (36 miesięcy). Dane uzupełniono o informacje przedstawione w dokumencie *EMA 2018*. Ponadto odnaleziony w trakcie przeglądu systematycznego abstrakt konferencyjny *Kiladjian 2019* umożliwił przedstawienie wyników dla kolejnych 12 miesięcy leczenia, tj. łącznie dla 48 miesięcy obserwacji, ██████████

██
██
██
██
Dodatkowo na podstawie materiałów konferencyjnych *Gisslinger 2018a* oraz *Danych od Wnioskodawcy 2018* przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału chorych na podgrupy względem wieku oraz statusu wcześniejszego leczenia.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.11.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie

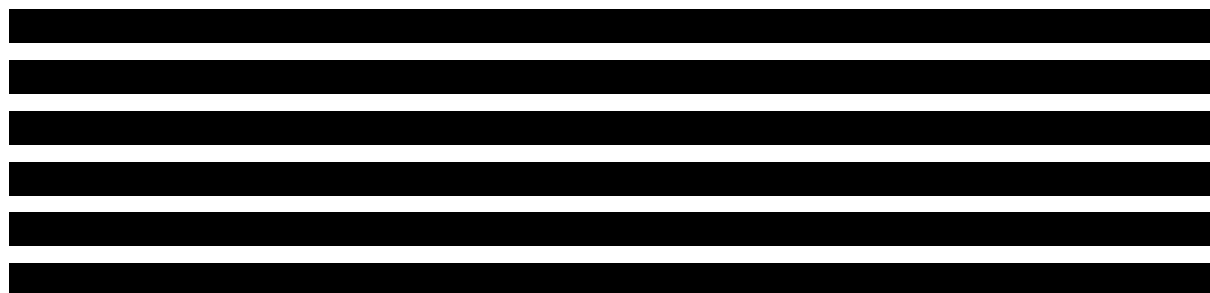
Całkowita odpowiedź hematologiczna z prawidłowym rozmiarem śledziony w 12. miesiącu stanowiła złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *PROUD-PV*. Ten rodzaj odpowiedzi na leczenie osiągnęło ok. 21% chorych leczonych RoPeg oraz ok. 28% chorych leczonych HU (populacja FAS). Zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego nie została potwierdzona ($p=0,22$), gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była niższa od wartości -10,5% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w tym badaniu. Podobne wyniki uzyskano dla populacji zgodnej z protokołem badania (ok. 23% w grupie RoPeg vs ok. 29% w grupie HU).

Najlepszą częstość hematologicznej odpowiedzi całkowitej (tj. najwyższy odsetek chorych z obserwowaną odpowiedzią, który odnotowano w konkretnym punkcie czasowym) na leczenie w ramieniu RoPeg zaobserwowano w 33. miesiącu (74,7% chorych), a w ramieniu interwencji

18) ██████████

kontrolnej w 12. miesiącu (75% chorych). Przy dodatkowym uwzględnieniu kryterium prawidłowego rozmiaru śledziony, w grupie chorych otrzymujących RoPeg najwięcej chorych uzyskało odpowiedź w 33. miesiącu (43,8% chorych), a w ramieniu interwencji kontrolnej odsetek ten wynosił 48,9% chorych i został odnotowany w 18. miesiącu badania.

W 12. miesiącu badania *PROUD-PV* częstość występowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej bez kryterium prawidłowego rozmiaru śledziony była podobna w obu grupach (ok. 43% w grupie RoPeg vs ok. 46% w grupie HU). Podano informację, że ten punkt końcowy zdefiniowano w ramach analizy *post-hoc* (po rozszerzeniu granicy hipotezy *non-inferiority* do -20%), a p-wartość była równa 0,0028, co oznacza, że hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona. W dokumencie *EMA 2018* zaprezentowano dodatkowo wyniki dla populacji zgodnej z protokołem – w grupie RoPeg częstość odpowiedzi wynosiła ok. 44%, a w grupie HU ok. 46%. Zakładana hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego w tej populacji została potwierdzona ($p=0,0036$).



Dane dla podgrup chorych wyodrębnionych względem wieku dla omawianego punktu końcowego dostępne dla 24. miesiąca badania wskazują, że zarówno u chorych <60 r.ż., jak i u chorych ≥60 r.ż., w grupie RoPeg częściej odnotowywano odpowiedź niż w grupie kontrolnej (odpowiednio ok. 78% vs ok. 56% oraz 63% vs ok. 42%).

Dane dla dłuższego okresu obserwacji również **wskazują na przewagę interwencji badanej**. W 36. miesiącu całkowitą hematologiczną odpowiedź odnotowano u 70,5% chorych leczonych RoPeg oraz u ok. 51% chorych leczonych BAT¹⁹. W 48. miesiącu odsetki te wynosiły odpowiednio ok. 61% i 43%. Różnice pomiędzy grupami były **istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej**.

¹⁹ w badaniu *CONTINUATION-PV* w ramieniu oznaczonym jako BAT (ang. *best available therapy* – najlepsza dostępna terapia) 97% chorych otrzymywało HU, a 3% chorych niepegylowany IFN-alfa, dlatego *de facto* w badaniu porównywano RoPeg vs HU

W przypadku hematologicznej odpowiedzi całkowitej z poprawą w zakresie obciążenia chorobą dostępne były dane dla chorych z podziałem na podgrupy oraz dla dłuższego okresu obserwacji.

Analiza chorych w podgrupach z uwzględnieniem wieku w 24. miesiącu badania wskazuje, że zarówno u młodszych chorych, jak i u starszych stosowanie RoPeg wiązało się z większym efektem terapeutycznym niż stosowanie BAT. Chorzy w wieku <60 lat w grupie RoPeg osiągnęli ten punkt końcowy z częstością ok. 55%, a w grupie kontrolnej ok. 37%. W przypadku chorych ≥60 lat odpowiedź raportowano u 43,5% chorych w grupie RoPeg oraz u ok. 36% w grupie leczonej BAT.

Biorąc pod uwagę populację ogólną w 36. miesiącu badania odpowiedź uzyskało ok. 53% chorych w grupie interwencji badanej oraz ok. 38% w grupie interwencji kontrolnej. Różnica była **istotna statystycznie na korzyść RoPeg**.

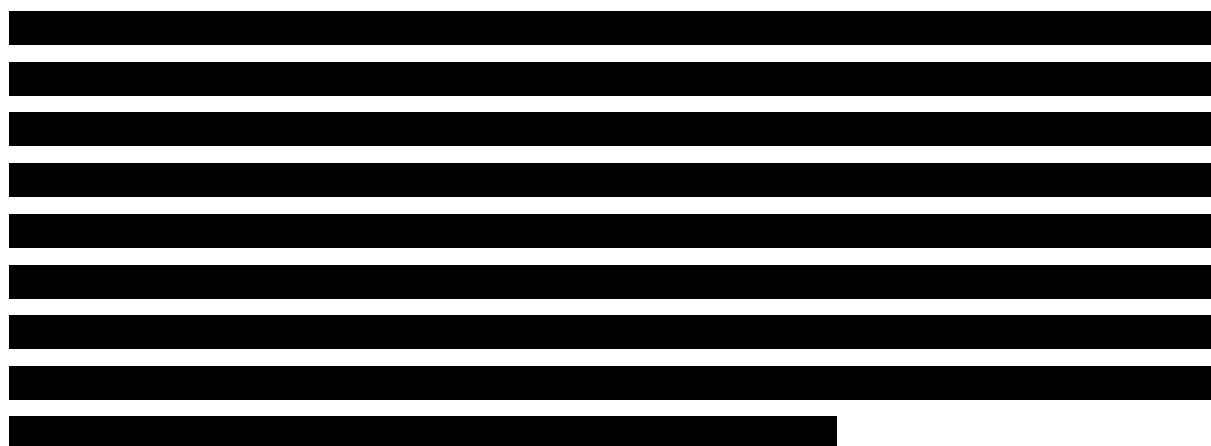
W badaniu *CONTI-PV* przeprowadzono również analizę wrażliwości dla hematologicznej odpowiedzi całkowitej z poprawą w zakresie obciążenia choroby, w której powiększenie śledziony definiowano jako długość tego narządu wynoszącą >17 cm. W 36. miesiącu odpowiedź uzyskało ok. 56% chorych w grupie RoPeg oraz ok. 42% w grupie BAT. Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej**.

W 36. miesiącu utrzymującą się całkowitą hematologiczną odpowiedź w populacji ogólnej odnotowano u ok. 39% chorych leczonych RoPeg oraz u 14,5% chorych leczonych BAT. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. W czasie 3. roku leczenia (od 24. do 36. miesiąca) odpowiedź ta utrzymywała się odpowiednio u 70,5% chorych z grupy RoPeg oraz u 46,1% z grupy BAT.

Analiza w podgrupach chorych ze względu na wiek również wskazuje na większy efekt terapeutyczny u chorych leczonych interwencją badaną. U chorych <60 r.ż. częstość utrzymującej się całkowitej odpowiedzi hematologicznej wynosiła 49%, a w grupie BAT ok. 18% chorych w 24. miesiącu okresu obserwacji. Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie na korzyść RoPeg**. U chorych starszych (≥60 r.ż.) odsetki te wynosiły odpowiednio 37% w grupie RoPeg oraz ok. 19% w grupie kontrolnej.

Utrzymująca się hematologiczna odpowiedź całkowita z poprawą w zakresie obciążenia chorobą istotnie statystycznie częściej raportowana była wśród chorych stosujących RoPeg (29,5% chorych) niż interwencję kontrolną (14,5% chorych). W 3. roku odpowiedź utrzymywała się częściej (u ok. 53% chorych) w grupie RoPeg niż w grupie interwencji kontrolnej (u ok. 33% chorych).

W przypadku utrzymującej się hematologicznej odpowiedzi całkowitej z prawidłową wielkością śledziony nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością jej występowania w grupie interwencji badanej i kontrolnej, jednak numerycznie obserwowana jest przewaga interwencji badanej (odpowiednio ok. 14% vs ok. 7%). W 3. roku leczenia odpowiedź z prawidłowym rozmiarem śledziony utrzymywała się u ok. 36% chorych w grupie RoPeg oraz u ok. 18% chorych w grupie BAT.



























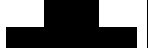









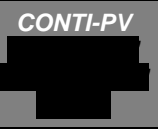

























































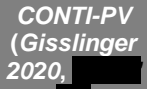

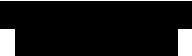








Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
Najlepsza obserwowana hematologiczna odpowiedź na leczenie											
CONTI-PV (EMA 2018)	Grupa RoPeg – 33 mies.; Grupa HU – 12 mies.	Najlepsza indywidualna hematologiczna odpowiedź całkowita	Ogółem	71 (74,7)	95	57 (75,0)	76	n/o	n/o	n/o	n/o
	Grupa RoPeg – 33 mies.; Grupa HU – 18 mies.	Najlepsza indywidualna hematologiczna odpowiedź całkowita z prawidłowym rozmiarem śledziony		39 (43,8)	89	23 (48,9)	47	n/o	n/o	n/o	n/o
Hematologiczna odpowiedź na leczenie											
PROUD-PV (Gisslinger 2020, EMA 2018)	12 mies.	Hematologiczna odpowiedź całkowita z prawidłowym rozmiarem śledziony	Ogółem – populacja FAS	26 (21,3)	122	34 (27,6)	123	-6,57 (-17,23; 4,09)	NIE p=0,2233&&	n/o	NIE p=0,23
			Ogółem – chorzy, którzy ukończyli badanie PROUD-PV	26 (24,5)	106	34 (30,6)	111	n/o	n/o	n/o	n/o
			Ogółem – chorzy, którzy ukończyli badanie PROUD-PV, ale nie badanie CONTI-PV	4 (36,4)	11	10 (28,6)	35	n/o	n/o	n/o	n/o

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>			Ogółem – populacja PP	26 (22,6)	115	33 (28,9)	114	-6,28 (-17,49; 4,92)	NIE p=0,2353	n/o	n/o
<i>CONTI-PV (Gisslinger 2020, ██████████)</i>	36 mies.		Ogółem – populacja FAS	38 (42,2)	90	21 (30,4)	69	n/o	n/d	1,36 (0,89; 2,07)	NIE p=0,1591
<i>CONTI-PV (██████████)</i>			██████████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
<i>CONTI-PV (██████████)</i>			██████████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
<i>CONTI-PV (██████████)</i>			██████████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
<i>PROUD-PV (Gisslinger 2020, EMA 2018)</i>	12 mies.	Hematologiczna odpowiedź całkowita	Ogółem – populacja FAS	53 (43,1)&	123&	57 (45,6)&	125&	-3,02 (-15,55; 9,52)	TAK p=0,0028&	n/o	NIE p=0,6320
			Ogółem – chorzy, którzy ukończyli badanie <i>PROUD-PV</i>	53 (50,0)	106	57 (51,4)	111	n/o	n/o	n/o	n/o
			Ogółem – chorzy, którzy ukończyli badanie <i>PROUD-PV</i> , ale nie badanie <i>CONTI-PV</i>	7 (63,6)	11	15 (42,9)	35	n/o	n/o	n/o	n/o
			Wcześniej leczeni HU	18 (39,1)	46	15 (31,9)	47	n/o	n/o	n/o	n/o
			Nieleczeni HU	35 (45,5)	77	42 (53,8)	78	n/o	n/o	n/o	n/o

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>			Ogółem – populacja PP	50 (44,2)	113	53 (46,5)	114	-2,6 (-15,8; 10,5)	TAK p=0,0036	n/o	n/o
											
											
	24 mies.										
											
<i>CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf. + prezentacja)</i>			Chorzy <60 r.ż.	38 (77,6)	49	b/d# (55,9)	39	n/o	n/o	n/o	n/o
			Chorzy ≥60 r.ż.	29 (63,0)	46	b/d# (42,4)	37	n/o	n/o	n/o	n/o
<i>CONTI-PV (Gisslinger 2020, EMA 2018)</i>	36 mies.		Ogółem – populacja FAS	67 (70,5)	95	38 (51,4)	74	n/o	n/d	1,38 (1,07; 1,79)	TAK p=0,0122
											

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf, )	48 mies.	Hematologiczna odpowiedź całkowita z poprawą w zakresie obciążenia chorobą									
CONTI-PV ()											
CONTI-PV ()	60 mies.										
											
											
CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)	24 mies.		Hematologiczna odpowiedź całkowita z poprawą w zakresie obciążenia chorobą	Chorzy <60 r.ż.	27 (55,1)	49	b/d# (37,1)	39	n/o	n/d	n/o
		Chorzy ≥60 r.ż.		20 (43,5)	46	b/d# (36,1)	37	n/o	n/d	n/o	n/o
CONTI-PV (Gisslinger 2020, )	36 mies.	Hematologiczna odpowiedź całkowita z poprawą w zakresie obciążenia chorobą	Ogółem – populacja FAS	50 (52,6)	95	28 (37,8)	74	n/o	n/d	1,42 (1,01; 2,00)	TAK p=0,0437
											

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
Hematologiczna odpowiedź całkowita z poprawą w zakresie obciążenia chorobą – analiza wrażliwości (powiększenie śledziona definiowano jako długość śledziona >17 cm)											
CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Hematologiczna odpowiedź całkowita z poprawą w zakresie obciążenia chorobą – analiza wrażliwości	Ogółem	53 (55,8)	95	31 (41,9)	74	n/o	n/d	1,38 (1,01; 1,89)	TAK p=0,044
Utrzymująca się hematologiczna odpowiedź na leczenie											
CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf.)	24 mies.	Utrzymująca się hematologiczna odpowiedź całkowita	Chorzy <60 r.ż.	24 (49,0)	49	7 (17,9)	39	n/o	n/d	2,82 (1,37; 5,79)	TAK p<0,001
			Chorzy ≥60 r.ż.	17 (37,0)	46	7 (18,9)	37	n/o	n/o	n/o	n/o
CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Utrzymująca się hematologiczna odpowiedź całkowita	Ogółem	37 (38,9)	95	11 (14,5)	76	n/o	n/d	2,66 (1,48; 4,80)	TAK
	24-36 mies.##			67 (70,5)	95	35 (46,1)	76	n/o	n/o	1,55 (1,19; 2,02)	TAK
CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)	24 mies.	Utrzymująca się hematologiczna odpowiedź całkowita z poprawą w zakresie	Chorzy <60 r.ż.	16 (32,7)	49	6 (15,4)	39	n/o	n/o	n/o	n/o
			Chorzy ≥60 r.ż.	13 (28,3)	46	7 (18,9)	37	n/o	n/o	n/o	n/o
	36 mies.		Ogółem	28 (29,5)	95	11 (14,5)	76	n/o	n/d	2,04 (1,09; 3,80)	TAK p=0,0254

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
CONTI-PV (Gisslinger 2020)	24-36 mies.##	obciążenia chorobą		50 (52,6)	95	25 (32,9)	76	n/o	n/o	n/o	n/o
CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Utrzymująca się hematologiczna odpowiedź całkowita z prawidłową wielkością śledziony	Ogółem	13 (13,7)	95	5 (6,6)	76	n/o	n/o	2,01 (0,75; 5,40)	NIE p=0,1646
	24-36 mies.##			34 (35,8)	95	14 (18,4)	76	n/o	n/o	n/o	n/o

*w badaniu CONTI-PV interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowało terapię HU

**dane przedstawione przez autorów badania

***w dokumencie źródłowym podano odsetek równy 45,31%. Nie jest znana przyczyna rozbieżności

##ocena utrzymującej się odpowiedzi od 24. do 36. miesiąca

&w dokumencie EMA 2018 w opisach nad i pod Tabelą 22 podano informację, że częstość całkowitej odpowiedzi hematologicznej (bez kryterium prawidłowego rozmiaru śledziony) zdefiniowana jako punkt końcowy w ramach analizy *post-hoc* (po rozszerzeniu granicy hipotezy *non-inferiority* do -20%) wynosiła 43,1% (43 spośród 122 chorych – według obliczeń własnych odsetek wynosi 35,2%) w grupie RoPeg i 45,6% (57 spośród 123 chorych – według obliczeń własnych odsetek wynosi 46,3%) w grupie HU. Nie jest znana przyczyna rozbieżności

&&testowanie hipotezy *non-inferiority* dla RoPeg vs HU przeprowadzono z wykorzystaniem testu Walda

3.11.1.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie – badania diagnostyczne
































W badaniu *PROUD-PV* oraz *CONTI* oceniano również poszczególne parametry laboratoryjne, wchodzące w skład hematologicznej odpowiedzi na leczenie.

Analiza wskazała, że w 36. miesiącu terapii prawidłowe wartości wyników morfologii krwi numerycznie częściej osiągnęli chorzy z grupy otrzymującej interwencję badaną niż kontrolną. Normalizacji uległ poziom hematokrytu, liczba płytek krwi oraz leukocytów – odpowiednio u ok. 81%, 94% oraz 99% chorych w ramieniu RoPeg, natomiast w ramieniu BAT odpowiednio u 78%, 79% oraz 87% chorych.

W badaniu *PROUD-PV* w 12. miesiącu obserwacji splenomegalię zaobserwowano rzadziej w ramieniu RoPeg (u 9,4% chorych) niż w ramieniu HU (u 13,5% chorych). U większości chorych nie wystąpiły zmiany w rozmiarze śledziony (u ok. 85% chorych w grupie RoPeg i u ok. 84% chorych w grupie HU).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Częstość występowania poszczególnych wyników badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	IS**
			n (%)	N	n (%)	N		
Prawidłowy wynik morfologii krwi								
								
								
								
CONTI-PV (EMA 2018)	36 mies.	Hematokryt w prawidłowym zakresie	67 (80,7)	83	53 (77,9)	68	n/o	n/o
		Płytki krwi w prawidłowym zakresie	78 (94,0)	83	54 (79,4)	68	n/o	n/o
		Leukocyty w prawidłowym zakresie	82 (98,8)	83	59 (86,8)	68	n/o	n/o
USG śledziona								
	12 mies.							
		Splenomegalia	10 (9,4)	106	15 (13,5)	111***	n/o	n/o
		Brak zmian w rozmiarze śledziona	b/d (85,1)	b/d	b/d (84,1)	b/d	n/o	n/o

*w badaniu CONTI-PV interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowała terapię HU

**różnica oraz p-wartość przedstawione przez autorów badania

***chorzy, którzy ukończyli badanie *PROUD-PV*

W 12. miesiącu badania *PROUD-PV* średnia długość śledziony wśród chorych otrzymujących RoPeg wynosiła 13,4 cm, a wśród chorych stosujących HU 12,4 cm. Redukcja rozmiaru śledziony (zmiana względem wartości początkowych) w obu ramionach w 12. miesiącu badania *PROUD-PV* była porównywalna i mieściła się w zakresie od -0,2 cm do -1,4 cm w grupie RoPeg oraz od -0,7 cm do -1,9 cm w grupie HU. Zwiększenie rozmiaru śledziony również było podobne w obu grupach i wynosiło 1,3 cm u chorych leczonych RoPeg oraz 1 cm w grupie chorych leczonych HU.

























Z kolei w dłuższym okresie obserwacji (36. miesiąc badania *CONTI-PV*) odnotowano zmniejszenie długości śledziony średnio o 1,3 cm w grupie RoPeg, a w grupie kontrolnej tylko o 0,33 cm.
































W 12. miesiącu leczenia wartości hematokrytu były podobne w obu grupach i wynosiły 41,5% w grupie RoPeg oraz 40,2% w grupie HU. Poziom trombocytów był niższy w grupie badanej (ok. $230 \times 10^9/l$) niż w kontrolnej (ok. $265 \times 10^9/l$). Poziom leukocytów w obu grupach był identyczny i wynosił ok. $6 \times 10^9/l$.



Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej w tabeli.

Tabela 16.
Wyniki badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	RoPeg		HU*		MD (95% CI)	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Długość śledziona [cm]									
<i>PROUD-PV (Gisslinger 2020)</i>	12 mies.	Długość śledziona	Ogółem	13,4 (3,13)	106**	12,4 (2,73)	111**	1,0 (n/o)	n/o
									
Zmiany w USG śledziona względem wartości początkowych [cm]									
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Powiększony rozmiar → rozmiar w normie	Ogółem	-1,4 (0,74)	8	-1,9 (0,81)	14	0,5 (n/o)	n/o
		Rozmiar w normie → powiększony rozmiar		1,3 (0,89)	7	1,0 (0,50)	3	0,3 (n/o)	n/o
		Rozmiar w normie → rozmiar w normie		-0,2 (1,02)	36	-0,7 (0,82)	46	0,5 (n/o)	n/o
		Powiększony rozmiar → powiększony rozmiar		-0,3 (1,63)	50	-1,6 (1,71)	44	1,3 (n/o)	n/o
		Długość śledziona							
									
<i>CONTI-PV (EMA 2018)</i>	36 mies.		Ogółem	-1,3 (b/d)	95	-0,33 (b/d)	76	-0,97 (n/o)	n/o

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	RoPeg		HU*		MD (95% CI)	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wartości wyników morfologii krwi									
<i>PROUD-PV (Gisslinger 2020)</i>	12 mies.	Hematokryt [%]	Ogółem	41,5 (3,57)	106 ^{##}	40,2 (4,32)	111 ^{##}	1,3 (n/o)	n/o
		Płytki krwi [x 10 ⁹ /l]		230,1 (110,07)	106	265,5 (119,78)	111	-35,4 (n/o)	n/o
		Leukocyty [x 10 ⁹ /l]		6,1 (2,95)	106	6,1 (2,34)	111	0,0 (n/o)	n/o
Zmiany w wynikach morfologii krwi względem wartości początkowych									
									
									
									
									

*w badaniu *CONTI-PV* interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowało terapię HU

**dane nie były dostępne dla 5 chorych w grupie RoPeg i 4 chorych w grupie HU. Dane dotyczą chorych, którzy ukończyli badanie *PROUD-PV*

***dane przedstawione przez autorów badania

^{##}chorzy, którzy ukończyli badanie *PROUD-PV*

3.11.1.2. Czas do pierwszej hematologicznej odpowiedzi na leczenie

W dokumencie *EMA 2018* wskazano, iż pierwszą odpowiedź na leczenie z prawidłowym rozmiarem śledziony oraz bez uwzględnienia kryterium normalizacji rozmiaru śledziony u 50% chorych stwierdzano odpowiednio po 362 dniach i po 165 dniach w grupie RoPeg oraz po 181 dniach i 112 dniach w grupie komparatora.



Należy mieć na względzie, że w badaniu *PROUD-PV* zastosowano bardzo konserwatywny schemat dawkowania dla RoPeg względem ramienia komparatora [EMA 2018], co najprawdopodobniej było przyczyną dłuższego czasu do osiągnięcia pierwszej odpowiedzi na leczenie.

W poniższej tabeli znajdują się szczegóły.

3.11.1.3. Czas wolny od progresji choroby

Poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 18.
Czas wolny od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU		Wskaźnik (ang. ratio) (95% CI)*	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas wolny od progresji choroby									

3.11.1.4. Czas utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie w czasie 12 miesięcy badania *PROUD-PV* wynosiła 266 dni dla ramienia RoPeg oraz 167 dni dla ramienia HU.

Czas utrzymywania się całkowitej hematologicznej odpowiedzi w 3. roku leczenia był **istotnie statystycznie** dłuższy wśród chorych leczonych RoPeg (parametr HR dla utraty odpowiedzi wynosił 0,37). **Znamienny statystycznie** dłuższy czas trwania odpowiedzi w grupie RoPeg w porównaniu z grupą BAT odnotowano także w przypadku całkowitej odpowiedzi hematologicznej z poprawą w zakresie obciążenia chorobą (parametr HR dla utraty odpowiedzi wynosił 0,22).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

3.11.2. Stosowanie upustów krwi

Konieczność stosowania upustów krwi dotyczyła 74% chorych w ramieniu Ro Peg oraz ok. 64% chorych w ramieniu HU w czasie 12 miesięcy badania *PROUD-PV*. Następnie w badaniu *CONTI-PV* częstość ta uległa redukcji odpowiednio do 14,5% oraz do 10,3% po 36 miesiącach leczenia.

W dokumencie *EMA 2018* podano informację, iż mediana stosowanych upustów krwi na etapie dostosowania dawki RoPeg wynosiła 3,0 (Q1; Q3: 1; 6) dla zakresu wizyt 0-27, a w przypadku grupy kontrolnej 1,0 (Q1; Q3: 0; 2) dla zakresu wizyt 1-6.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 20.
Konieczność stosowania upustów krwi

Badanie (publikacja)	OBS	RoPeg		HU*		RR (95% CI)	Non-inferiority	IS***
		n (%)	N	n (%)	N			
Konieczność stosowania upustów krwi w czasie leczenia								
<i>PROUD-PV</i> (EMA 2018)	12 mies.	94 (74,0)	127**	81 (63,8)	127**	b/d	b/d	b/d
<i>CONTI-PV</i> (EMA 2018, [redacted] 2018)	36 mies.	12 (14,5)	83	7 (10,3)	68	1,46 (0,61; 3,50)	n/d	NIE [redacted]

*w badaniu *CONTI-PV* interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowało terapię HU

**w grupie RoPeg u chorych przeprowadzono łącznie 400 upustów krwi, a w grupie HU 276 krwiupustów

***dane przedstawione przez autorów badania

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 21.

		[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.11.3. Molekularna odpowiedź na leczenie

3.11.3.1. Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie

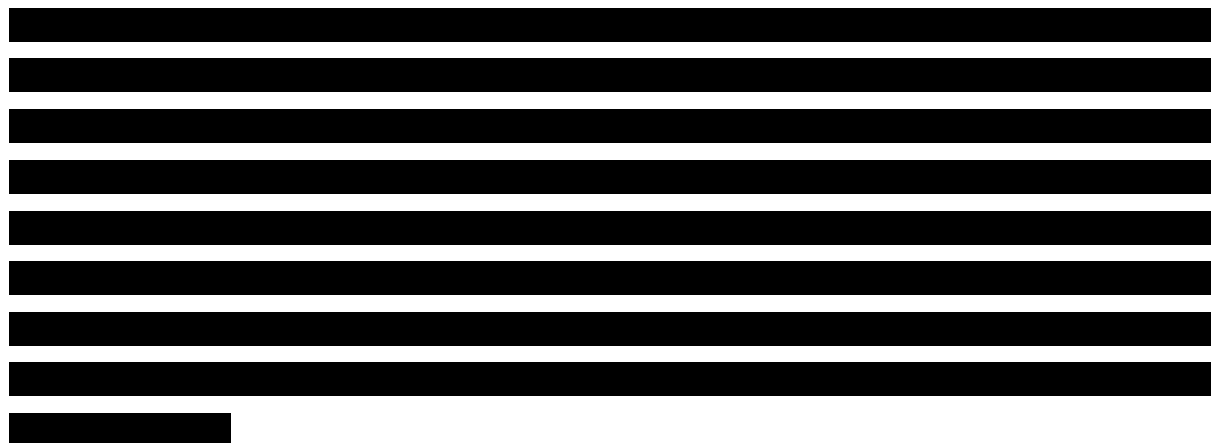
Molekularną odpowiedź na leczenie określającą wpływ terapii na obciążenie zmutowanym allelem *JAK2 V617F* w 12. miesiącu obserwacji (badanie *PROUD-PV*) odnotowano w populacji ogólnej u ok. 34% chorych w grupie RoPeg i u ok. 42% chorych w grupie HU. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Dodatkowo dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące (badanie *CONTI-PV*) przedstawiono wyniki dla chorych poniżej 60 roku życia – częstość molekularnej odpowiedzi wynosiła ok. 77% chorych w grupie RoPeg i ok. 33% w grupie BAT, oraz w przypadku chorych w wieku 60 lat i starszych – odpowiednio 58,7% i 36,1%. Różnica pomiędzy grupami w przypadku populacji chorych młodszych była **istotna statystycznie**, na korzyść badanej interwencji. W przypadku starszych chorych autorzy nie odnieśli się do istotności statystycznej różnicy między grupami, jednakże numerycznie widoczna jest znaczna przewaga interwencji badanej.

W 36. miesiącu (populacja chorych ogółem) odpowiedź molekularna była raportowana **istotnie statystycznie** częściej wśród chorych otrzymujących RoPeg niż BAT (odpowiednio 66% vs 27%). W 48. miesiącu ta **istotna statystycznie** przewaga interwencji badanej została utrzymana – odsetek chorych z odpowiedzią molekularną wynosił 67% u chorych otrzymujących RoPeg oraz ok. 26% u chorych stosujących BAT.

Autorzy publikacji *EMA 2018* zamieścili informację, iż w czasie 36 miesięcy leczenia u żadnego chorego nie wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna, natomiast dane z abstraktu konferencyjnego *Kiladjian 2019* dla 48. miesiąca wskazują, że całkowita odpowiedź molekularna wystąpiła u ok. 18% chorych otrzymujących RoPeg, a w grupie interwencji kontrolnej odpowiedź ta nie wystąpiła u żadnego chorego.











Częstość występowania częściowej odpowiedzi molekularnej w 24. miesiącu wśród chorych <60 r.ż. wynosiła ok. 78% w grupie RoPeg oraz ok. 33% w grupie interwencji kontrolnej. W przypadku chorych ≥60 r.ż. odsetek chorych z częściową odpowiedzią molekularną wynosił 59,5% w grupie RoPeg oraz 25% w grupie BAT. Powyższe wyniki wskazują zatem na **ponad dwukrotną numeryczną przewagę interwencji badanej** nad kontrolną. W 48. miesiącu terapii molekularna odpowiedź częściowa raportowana była u ok. 32% chorych otrzymujących RoPeg.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
Molekularna odpowiedź na leczenie (analiza metodą ostatniej obserwacji (LOCF))											
PROUD-PV (Gisslinger 2020, █████)	█	██████████	████	██████████	█	██████████	█	█	█	██████	██████
Molekularna odpowiedź na leczenie (analiza metodą ostatniej obserwacji (LOCF))											
PROUD-PV (Gisslinger 2020, █████)	12 mies.	Molekularna odpowiedź (całkowita lub częściowa)	Ogółem	42 (34,1)	123	52 (42,3)	123	-8,07 (-19,99; 3,84)	n/o	n/o	██████████
██████████				██████████		█					██████████
██████████	24 mies.		Chorzy <60 r.ż.	b/d (77,1)	49	b/d (33,3)	39	n/o	n/d	2,17 (1,38; 3,42)	TAK p<0,001
██████████				Chorzy ≥60 r.ż.		b/d (58,7)					
CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf. + prezentacja)			██████████	Ogółem	62 (66,0)	94	20 (27,0)	74	n/o	n/d	2,31 (1,56; 3,42)###
CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	██████████									

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf,</i> 	48 mies.		Ogółem	63 (67,0)	94	19 (25,7)	74	n/o	n/d	2,5 (1,67; 3,73)	TAK p<0,0001
											
<i>CONTI-PV (EMA 2018)</i>	36 mies.	Molekularna odpowiedź całkowita (obciążenie allelem JAK2V617F <1%)	Ogółem	0 (0,0)	95	0 (0,0)	76	n/o	n/d	n/o	n/o
<i>CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf)</i>	48 mies.			13 (17,6)##	74	0 (0,0)	65	n/o	n/d	n/o	n/o
<i>CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf. + prezentacja)</i>	24 mies.	Molekularna odpowiedź częściowa (redukcja ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F o ≥50%)	Chorzy <60 r.ż.	b/d (78,1)	b/d	b/d (33,3)	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o
			Chorzy ≥60 r.ż.	b/d (59,5)	b/d	b/d (25,0)	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		Różnica % (95% CI)**	Non-inferiority**	RR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N				
[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]	[REDACTED]		

*w badaniu CONTI-PV interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowało terapię HU

**dane przedstawione przez autorów badania

##podano informację, że jednocześnie 11 chorych było w stanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej

###

[REDACTED]

3.11.3.2. Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F



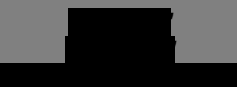


























W badaniu *PROUD-PV* średnia zmiana ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F w 12. miesiącu trwania badania wynosiła około -11,5% w grupie RoPeg oraz ok. -17% w grupie HU. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.











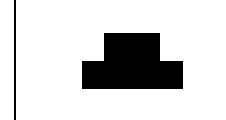
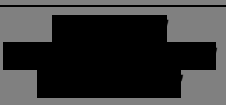







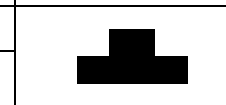
W badaniu *CONTI-PV* dla czasu obserwacji wynoszącego 24. miesiące u chorych poniżej 60 roku życia odnotowano redukcję w ilościowym obciążeniu allelem JAK2 V617F średnio aż o ok. 55% w ramieniu RoPeg oraz o zaledwie 4,5% w ramieniu BAT. Różnica pomiędzy grupami była **znamienna statystycznie** na korzyść interwencji badanej. Natomiast u chorych w wieku 60 lat lub starszych odnotowano odpowiednio redukcję obciążenia allelem średnio o odpowiednio 35,1% i 18,4%, co wskazuje na **niemal dwukrotną numeryczną przewagę** interwencji badanej nad kontrolną. Biorąc pod uwagę ogólną populację chorych w 36. miesiącu obserwacji odnotowano spadek ilościowego obciążenia średnio o ok. 23% w grupie interwencji badanej oraz o 3,5% w grupie interwencji kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie na korzyść RoPeg**.

Analizując ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F w dostępnych okresach obserwacji należy zauważyć, że istnieje wyraźna tendencja zmniejszania obciążenia w grupie interwencji badanej, natomiast w grupie interwencji kontrolnej przeciwnie – obciążenie allelem JAK2 V617F wraz z dłuższym okresem obserwacji zwiększa się. Różnica pomiędzy grupami w [REDACTED] 48. [REDACTED] miesiącu badania była **istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej** ([REDACTED]).

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 23.
Zmiana w ilościowym obciążeniu allelem JAK2 V617F

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RoPeg		HU*		MD (95% CI)	IS##
			Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Zmiana w ilościowym obciążeniu allelem JAK2 V617F względem wartości początkowych								
<i>PROUD-PV</i> (Gisslinger 2020, 	12 mies.	Ogółem	-11,492 (18,9266)	102&	-17,067 (19,5537)	107&	3,775 (-0,670; 8,340)**,##	NIE 
<i>CONTI-PV</i> (Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja)	24 mies.	<60. r.ż.#	-54,8 (b/d)	49	-4,5 (b/d)	39	-15,49 (-22,07; -8,90)***,##	TAK p<0,001***
		≥60. r.ż.#	-35,1 (b/d)	46	-18,4 (b/d)	37	-16,7 (n/o)	n/o
								
<i>CONTI-PV</i> (Gisslinger 2020)	36 mies.	Ogółem#	-22,9 (24,79)	95	-3,5 (21,37)	76	-18,89 (-24,19; -13,58)***,##	TAK p<0,0001***
Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F								
<i>PROUD-PV</i> (Gisslinger 2020, EMA 2018, 	12 mies.	Ogółem	30,734 (22,6624)	103&&	25,884 (21,4887)	108&&	4,360 (-0,470; 9,450)***,##	NIE 
								
	24 mies.							

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RoPeg		HU*		MD (95% CI)	IS##
			Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
								
	36 mies.	Ogółem#	19,7 (21,29)	95	39,3 (25,91)	76	-19,6 (n/o)	
Kiladjian 2019 ab. konf.	48 mies.	Ogółem	9,8 (b/d)###	74	43,1 (b/d)###	65	n/o	TAK p<0,0001
								

*w badaniu CONTI-PV interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowało terapię HU

**p-wartość uzyskana w teście Wilcozona dla dwóch prób, różnica pomiędzy grupami uzyskana przez autorów badania przy użyciu estymatora Hodgesa-Lehmanna

***p-wartość oraz różnica (95% CI) obliczona metodą najmniejszych kwadratów. W publikacji Gisslinger 2020 podano informację, że obliczenia oparto na modelu powtarzanych pomiarów dostosowanego do wartości początkowych, czynników stratyfikacji oraz płci

#analiza metodą ostatniej obserwacji (LOCF)

###dane przedstawione przez autorów badania

###mediana

&dane nie były dostępne dla 25 chorych w grupie RoPeg i 20 chorych w grupie kontrolnej. Dane dotyczą chorych, którzy ukończyli badanie PROUD-PV

&&dane nie były dostępne dla 24 chorych w grupie RoPeg i 19 chorych w grupie kontrolnej. Dane dotyczą chorych, którzy ukończyli badanie PROUD-PV

3.11.3.3. Jakość życia

W czasie trwania leczenia w badaniu *CONTI-PV* w obu grupach nie zaobserwowano u chorych znacznych zmian w ocenie jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L.

Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D VAS względem wartości początkowych w 12. miesiącu badania *PROUD-PV* wynosiła 1,3 pkt w grupie RoPeg oraz 1,8 pkt w grupie HU. W 36. miesiącu badania *CONTI-PV* zmiana wynosiła 1,6 pkt w grupie RoPeg i 1,2 pkt w grupie BAT.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RoPeg		HU*		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Całkowity wynik kwestionariusza EQ-5D-3L								
<i>CONTI-PV</i> (EMA 2018)	36 mies.	Ogółem	5,7 (1,15)	b/d	6,0 (1,53)	b/d	-0,3 (n/o)	n/o
Zmiana jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L względem wartości początkowych								
<i>PROUD-PV</i> (EMA 2018)	12 mies.	Ogółem	0,2 (1,08)	b/d	0,1 (1,17)	b/d	0,1 (n/o)	n/o
<i>CONTI-PV</i> (Gisslinger 2020)	36 mies.	Ogółem**	-0,0 (1,14)	b/d	-0,1 (1,47)	b/d	0,1 (n/o)	n/o***
Zmiana jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D VAS względem wartości początkowych								
<i>PROUD-PV</i> (EMA 2018)	12 mies.	Ogółem	1,3 (12,56)	b/d	1,8 (13,09)	b/d	-0,5 (n/o)	n/o
<i>CONTI-PV</i> (Gisslinger 2020)	36 mies.		1,6 (12,96)	b/d	1,2 (14,42)	b/d	0,4 (n/o)	n/o***

*w badaniu *CONTI-PV* interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowało terapię HU

**w dokumencie *EMA 2018* podano informację, że średnia zmiana (SD) w grupie RoPeg wynosiła 0,0 (1,14), a w grupie kontrolnej 0,1 (1,47). Nie jest znana przyczyna rozbieżności

***autorzy badania zamieścili informację, że nie wykazano różnic pomiędzy grupami, jednak nie odniesiono się do istotności statystycznej

3.12. Ocena skuteczności RoPeg – długoterminowe badanie jednoramienne *PEGINVERA-PV*

W celu przeprowadzenia pełnej analizy, przedstawiono wyniki pochodzące z badania jednoramiennego *PEGINVERA-PV*. Wyniki przedstawiono w podziale na następujące kategorie:

- hematologiczna odpowiedź na leczenie;
- stosowanie upustów krwi;
- molekularna odpowiedź na leczenie;
- zależność między molekularną a hematologiczną odpowiedzią na leczenie.

Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są dane dotyczące długoterminowego badania *PEGINVERA-PV* wynosi 5,1 lat (ok. 61,2 miesięcy w przypadku abstraktu i posteru konferencyjnego *Gisslinger 2018c*). Na podstawie głównej publikacji do badania (*Gisslinger 2015*) przedstawiono wyniki dla 12 miesięcy okresu obserwacji, natomiast dla dłuższych okresów obserwacji dane pochodzą z materiałów konferencyjnych. Ponadto z publikacji *Them 2015* dostępne były wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 17,1 mies. i 19,3 mies. W dokumencie *EMA 2018* znajdowały się jedynie nieliczne, uzupełniające wyniki.

RoPeg podawany był w odstępach co 2 tygodnie. W przypadku skuteczności terapii (uzyskania odpowiedzi na leczenie) po co najmniej rocznej terapii RoPeg, dozwolona była zmiana częstości dawkowania na co 4 tygodnie. W abstrakcie konferencyjnym *Gisslinger 2018c* podano, iż mediana ekspozycji na RoPeg podawany co 2 tygodnie wynosiła blisko 2 lata (98,9 tyg.), a co 4 tygodnie – 4 lata (207,1 tyg.).

Na podstawie abstraktu i posteru konf. *Buxhofer-Ausch 2017* oceniono wpływ zmiany częstości dawkowania RoPeg na skuteczność i bezpieczeństwo u chorych, którzy otrzymywali lek co 2 tygodnie przez 24 miesiące, a następnie przez 6 miesięcy, co 4 tygodnie. Mediana łącznego okresu obserwacji u tych chorych wynosiła 213 tyg. (około 49,2 mies.).

Co więcej, abstrakt i poster konf. *Gisslinger 2015* zawierały dodatkowe dane dot. oceny skuteczności RoPeg w podziale na dawkowanie $<300 \mu\text{g}$ i $\geq 300 \mu\text{g}$ w okresie obserwacji wynoszącym około 31,8 mies.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie

W badaniu PEGINVERA-PV całkowitą odpowiedź hematologiczną zdefiniowano według zmodyfikowanych kryteriów ELN. W badaniu raportowano, iż w czasie 12 miesięcy większość chorych (81,6%) uzyskała hematologiczną odpowiedź na leczenie ogółem, w tym ponad jedna czwarta chorych (28,9%) wykazała hematologiczną odpowiedź całkowitą, uwzględniającą również prawidłowy rozmiar śledziony oraz brak zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (w czasie ok. 49,2 miesięcy odsetek wynosił >50%). U większości chorych (92,2%) uzyskano hematologiczną odpowiedź na leczenie jako najlepszą indywidualną odpowiedzią na leczenie przed 50. tygodniem badania.

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (61,2 mies.) całkowita odpowiedź na leczenie stanowiła najlepszą indywidualną odpowiedź na leczenie u 64,3% chorych, a częściowa u 33,3% chorych. Wykazano również, iż zmiana dawkowania RoPeg po 2 latach leczenia, z co 2 tygodnie na co 4 tygodnie, nie wpłynęła na pogorszenie się skuteczności terapii (poster konf. *Buxhofer-Ausch 2017*). Brak odpowiedzi hematologicznej dotyczył jedynie 4,3% chorych w około 32-miesięcznym okresie obserwacji (poster konf. *Gisslinger 2015*).

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg	
				n (%)	N
Najlepsza indywidualna hematologiczna odpowiedź na leczenie					
PEGINVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	<u>Najlepsza indywidualna hematologiczna odpowiedź ogółem</u>	Ogółem	46 (90,2)	51
			OBS<50 tyg.	43 (84,3)	51
			OBS>50 tyg.	3 (5,9)	51
PEGINVERA-PV (Them 2015)	74 tyg. (ok. 17,1 mies.)	<u>Najlepsza indywidualna hematologiczna odpowiedź całkowita</u>	Ogółem	24 (47,1)	51
	25 (53,2)			47	
PEGINVERA-PV (poster konf. Gisslinger 2015)	138 tyg. (ok. 31,8 mies.)		RoPeg <300 µg	20 (55,6)	36
		RoPeg ≥300 µg	8 (72,7)	11	
PEGINVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)		Ogółem	27 (64,3)	42 [^]
PEGINVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	<u>Najlepsza indywidualna hematologiczna</u>	Ogółem	22 (43,1)	51
PEGINVERA-PV (Them 2015)	74 tyg. (ok. 17,1 mies.)			21 (44,7)	47

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg	
				n (%)	N
PEGIVERA-PV (poster CONF. Gisslinger 2015)	138 tyg. (ok. 31,8 mies.)	<u>odpowieź częściowa</u>		17 (36,2)	47
			RoPeg <300 µg	14 (38,9)	36
			RoPeg ≥300 µg	3 (27,3)	11
PEGIVERA-PV (ab. CONF. Gisslinger 2018c)	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)		Ogółem	14 (33,3)	42 [^]
Utrzymująca się najlepsza indywidualna hematologiczna odpowiedź na leczenie					
PEGIVERA-PV (poster CONF. Buxhofer-Ausch 2017)	104 tyg. (24 mies.) [#]	<u>Utrzymująca się najlepsza indywidualna hematologiczna odpowiedź ogółem</u>	Ogółem	15 (51,7)	29
	104 tyg. (24 mies.) + 6 mies. [#]			15 (51,7)	29
Hematologiczna odpowiedź na leczenie					
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	10 tyg. (ok. 2,3 mies.)	<u>Hematologiczna odpowiedź ogółem</u>	Ogółem	35 (74,5)	47
	12 mies.			31 (81,6)	38
			RoPeg <300 µg*	32 (86,5)	37
			RoPeg ≥300 µg*	14 (100,0)	14
PEGIVERA-PV (poster CONF. Buxhofer-Ausch 2017)	213 tyg. (ok. 49,2 mies.)		Ogółem	b/d (>80)	29
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	10 tyg. (ok. 2,3 mies.)	<u>Hematologiczna odpowiedź całkowita</u> (prawidłowy hematokryt, liczba leukocytów, liczba płytek krwi, rozmiar śledziony, brak zdarzeń zakrzepowozatorowych)	Ogółem	12 (25,5)	47
	12 mies.			11 (28,9)	38
			RoPeg <300 µg*	16 (43,2)	37
			RoPeg ≥300 µg*	8 (57,1)	14
PEGIVERA-PV (poster CONF. Buxhofer-Ausch 2017)	213 tyg. (ok. 49,2 mies.)			b/d (>50)	29
PEGIVERA-PV (EMA 2018)	30,5 mies.	<u>Hematologiczna odpowiedź całkowita</u> (prawidłowy hematokryt, liczba leukocytów, liczba płytek krwi, rozmiar śledziony)	Ogółem	b/d (48)	b/d
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	<u>Hematologiczna odpowiedź częściowa</u> (prawidłowy hematokryt bez upustów krwi (z utrzymującą się splenomegalią lub liczbą płytek krwi >400 x 10 ⁹ /l) lub redukcja konieczności stosowania upustów krwi >50%)	Ogółem**	20 (43,5)	46
			RoPeg <300 µg*	16 (43,2)	37
			RoPeg ≥300 µg*	6 (42,9)	14

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg	
				n (%)	N
Brak hematologicznej odpowiedzi na leczenie					
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	Brak odpowiedzi hematologicznej	Ogółem	1 (2,0)	51
PEGIVERA-PV (Them 2015)	74 tyg. (ok. 17,1 mies.)			1 (2,1)	47
PEGIVERA-PV (poster konf. Gisslinger 2015)	138 tyg. (ok. 31,8 mies.)			2 (4,3)	47
			RoPeg <300 µg	2 (5,6)	36
			RoPeg ≥300 µg	0 (0,0)	11

*wszyscy leczeni chorzy zostali retrospektywnie podzieleni na dwie grupy. Podziału dokonano na podstawie średniej dawki RoPeg stosowanej przez chorego. W grupie chorych stosujących niską dawkę RoPeg częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie stale wzrastała w czasie trwania całego badania. Częstość odpowiedzi na leczenie w grupie chorych stosujących dużą dawkę zazwyczaj była większa w okresie tuż po rozpoczęciu leczenia, natomiast nie odnotowano dalszej poprawy w dłuższym okresie. Jednakże, nie wykazano znaczącego związku między średnią dawką a najlepszą hematologiczną odpowiedzią na leczenie (n=51; p=0,228) oraz nie zaobserwowano żadnego związku między średnią dawką a czasem do uzyskania indywidualnej najlepszej hematologicznej odpowiedzi na leczenie (n=46; p=0.645)

**u większości chorych uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w 1. roku badania. Spośród chorych, którzy uzyskali częściową hematologiczną odpowiedź na leczenie 6 osiągnęło całkowitą hematologiczną odpowiedź w późniejszym okresie badania. Jeden chory wykazał odpowiedź na leczenie bez osiągnięcia najlepszej indywidualnej odpowiedzi na leczenie po 50. tygodniu badania

#24 mies. terapii podawanej co 2 tyg., następnie 6 mies. co 4 tyg.

^w posterze konf. Gisslinger 2018c podano, iż liczba N wynosiła 46 chorych, jednakże dalsze zaprezentowane odsetki chorych wskazywać mogą na błąd zapisu w publikacji, ponieważ podano identyczne odsetki chorych, jak w abstrakcie konf. Gisslinger 2018c, w którym podano liczbę chorych N, u których wystąpiło zdarzenie (n) oraz %

3.12.1.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie – badania diagnostyczne

W badaniu wykazano, że stosowanie RoPeg u większości chorych (około 74%) ustabilizowało wartość hematokrytu na poziomie obniżającym ryzyko zakrzepowe oraz wykluczającym konieczność upustów krwi. Prawidłową liczbę płytek krwi i leukocytów raportowano u około 90-92% chorych po 12 mies. terapii. U chorych w momencie włączenia do badania śledzona była jedynie lekko powiększona, a w czasie trwania badania wykazano tendencję do jej zmniejszania się.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Wyniki badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			n (%)	N
Prawidłowy wynik morfologii krwi				
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	Hematokryt <45%*	28 (73,7)	38
		Płytki krwi <400x10 ⁹ /l**	34 (89,5)	38
		Leukocyty <10x10 ⁹ /l**	35 (92,1)	38

*wartość hematokrytu 45% jest uznawana za wystarczająco niską, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepowe oraz wykluczyć konieczność upustów krwi

**wartości pozostały niezmienione do końca okresu trwania badania

W badaniu wykazano utrzymującą się skuteczność również na podstawie poszczególnych parametrów laboratoryjnych (hematokryt, płytki krwi, leukocyty, długość śledziony). Po zmianie dawkowania na co 4 tygodnie obserwowano zbliżone wartości do wartości podczas 2-tygodniowego schematu dawkowania. Jak wskazali autorzy, różnice między tymi okresami obserwacji były minimalne i nieistotne klinicznie (poster konf. *Buxhofer-Ausch 2017*).

Zmiana mediany długości śledziony od wartości początkowych do wartości w 12. miesiącu leczenia wyniosła od 13,1 cm do 12,8 cm.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Wyniki zmiany wyników badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			Mediana	N
Morfologia krwi				
PEGIVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)	104 tyg. (24 mies.) [#]	Hematokryt [%]*	42,3	29
	104 tyg. (24 mies.) + 6 mies. [#]		42,6	29
	104 tyg. (24 mies.) [#]	Płytki krwi [10 ⁹ /l]**	201,0	29
	104 tyg. (24 mies.) + 6 mies. [#]		211,9	29
	104 tyg. (24 mies.) [#]	Leukocyty [10 ⁹ /l]***	5,0	29
	104 tyg. (24 mies.) + 6 mies. [#]		5,6	29
USG śledziony				
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	Zmiana długości śledziony względem wartości początkowych [cm]	-0,3	51
PEGIVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)	104 tyg. (24 mies.) [#]	Długość śledziony [cm]^	12,8	29
	104 tyg. (24 mies.) + 6 mies. [#]		12,4	29

[#]24 mies. terapii podawanej co 2 tyg., następnie 6 mies. co 4 tyg.

*wg EMA 2018 mediana wynosiła 41,3-44,0% (brak informacji na temat OBS)
 **wg EMA 2018 mediana wynosiła 190-399 10⁹/l (brak informacji na temat OBS)
 ***wg EMA 2018 mediana wynosiła 4,6-7,5 10⁹/l (brak informacji na temat OBS)
 ^wg EMA 2018 mediana wynosiła 12,4-14,0 cm (brak informacji na temat OBS)

3.12.1.2. Czas utrzymania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

W badaniu analizowano czas, w którym chorzy utrzymywali uzyskaną odpowiedź na leczenie. W czasie 12 miesięcy mediana wyniosła 32 tygodnie, tj. około 7,4 mies.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Czas utrzymania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RoPeg	
			Mediana, (zakres) [tyg.]	N
Czas utrzymywania najlepszej indywidualnej hematologicznej odpowiedzi na leczenie				
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	Ogółem	32 (8; 64)	51
		RoPeg <300 µg	24 (4; 64)	37
		RoPeg ≥300 µg	36 (8; 72)	14

3.12.1.3. Czas do uzyskania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

W badaniu analizowano czas do uzyskania hematologicznej odpowiedzi na leczenie, który dla 61,2 mies. obserwacji wyniósł 34 tygodnie dla uzyskania odpowiedzi całkowitej oraz 10 tygodni dla odpowiedzi ogółem. Autorzy ab. konf. *Gisslinger 2018c* podali, iż zmiana dawkowania leku nie wpłynęła na utrzymanie się uzyskanej odpowiedzi.

W publikacji *Them 2015* czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej jako najlepszej indywidualnej odpowiedzi wyniósł 18 tyg. dla 17,1-miesięcznego okresu obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Czas do uzyskania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			Mediana (Q1; Q3) [tyg.]	N
Czas do uzyskania najlepszej indywidualnej hematologicznej odpowiedzi na leczenie				
<i>PEGIVERA-PV (Them 2015)</i>	74 tyg. (ok. 17,1 mies.)	Hematologiczna odpowiedź całkowita	18 (10; 122) [^]	47
<i>PEGIVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)		34 (10; 96)	42
		Hematologiczna odpowiedź ogółem	10 (10; 20)	42
Czas do uzyskania najlepszej indywidualnej hematologicznej odpowiedzi na leczenie u >50% chorych				
<i>PEGIVERA-PV (poster konf. Gisslinger 2018c)</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)	Hematologiczna odpowiedź całkowita	74,4 (34; 141,7) [*]	42
		Hematologiczna odpowiedź ogółem	10,1 (10; 11) [*]	42

[^]mediana (zakres)

^{*}mediana (95% CI); wyniki przeliczone z podanych przez autorów liczby dni odpowiednio 521 (95% CI: 238; 992) i 71 (95% CI: 70; 77)

3.12.2. Stosowanie upustów krwi

W abstr. i posterze konf. *Buxhofer-Ausch 2017* oceniano konieczność wykonywania upustów krwi u chorych w czasie 6 mies. po zmianie dawkowania RoPeg na co 4 tygodnie. Odsetek chorych nie wzrósł względem okresu dawkowania leku co 2 tygodnie i wynosił 24,1% (7/29 chorych).

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 30.
Konieczność stosowania upustów krwi

Badanie (publikacja)	OBS	RoPeg	
		n (%)	N
Konieczność stosowania upustów krwi w czasie leczenia			
<i>PEGIVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)</i>	104 tyg. (24 mies.)[*]	7 (24,1)	29
	104 tyg. (24 mies.) + 6 mies.[*]	7 (24,1)	29

^{*}24 mies. terapii podawanej co 2 tyg., następnie 6 mies. co 4 tyg.

3.12.3. Molekularna odpowiedź na leczenie

Molekularna odpowiedź ogółem w czasie 12 miesięcy wystąpiła u 67,4% chorych, a po około 26 miesiącach u 78,6%. Najlepszą indywidualną molekularną odpowiedzią na leczenie

u 20,9% była całkowita odpowiedź na leczenie, a u 46,5% stanowiła ją częściowa odpowiedź na leczenie.

W czasie około 19 miesięcy odpowiedź molekularna ogółem obserwowana była u 51,4% chorych, a brak odpowiedzi u 48,6% chorych. Natomiast w czasie 61,2 mies. najlepsza indywidualna całkowita odpowiedź molekularna na leczenie wystąpiła u 28,6% chorych (tj. u takiego odsetka chorych najlepszą raportowaną odpowiedzią była odpowiedź całkowita), a częściowa u 45,2% chorych.

Stwierdzono także, iż zmiana dawkowania RoPeg po 2 latach leczenia, z co 2 tygodnie na co 4 tygodnie, nie wpłynęła na utrzymywanie się skuteczności terapii pod względem odpowiedzi molekularnej (poster konf. *Buxhofer-Ausch 2017*). Brak odpowiedzi molekularnej po 31,8 mies. dotyczył 17,4% chorych (poster konf. *Gisslinger 2015*).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		
				n (%)	N	
Najlepsza indywidualna molekularna odpowiedź na leczenie						
PEGIVERA-PV (<i>Gisslinger 2015</i>)	12 mies.	<u>Najlepsza indywidualna molekularna odpowiedź całkowita</u>	Ogółem	9 (20,9)	43	
				12 (26,1)	46	
PEGIVERA-PV (poster konf. <i>Gisslinger 2015</i>)	138 tyg. (ok. 31,8 mies.)		RoPeg <300 µg	8 (22,9)	35	
			RoPeg ≥300 µg	4 (36,4)	11	
PEGIVERA-PV (ab. konf. <i>Gisslinger 2018c</i>)	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)		<u>Najlepsza indywidualna molekularna odpowiedź częściowa</u>	Ogółem	12 (28,6)	42
PEGIVERA-PV (<i>Gisslinger 2015</i>)	12 mies.				20 (46,5)	43
PEGIVERA-PV (poster konf. <i>Gisslinger 2015</i>)	138 tyg. (ok. 31,8 mies.)	RoPeg <300 µg		20 (57,1)	35	
		RoPeg ≥300 µg		6 (54,5)	11	
PEGIVERA-PV (ab. konf. <i>Gisslinger 2018c</i>)	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)	Ogółem	19 (45,2)	42		
Utrzymująca się najlepsza indywidualna hematologiczna odpowiedź na leczenie						
PEGIVERA-PV (poster konf. <i>Buxhofer-Ausch 2017</i>)	104 tyg. (24 mies.)***	<u>Utrzymująca się najlepsza indywidualna molekularna odpowiedź ogółem</u>	Ogółem	18 (62,1)	29	
	104 tyg. (24 mies.) + 6 mies.***			17 (58,6)	29	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg			
				n (%)	N		
Molekularna odpowiedź na leczenie							
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	50 tyg. (ok. 11,5 mies.)	Molekularna odpowiedź ogółem	Ogółem	11 (33,3)	33		
	12 mies.			29 (67,4)	43*		
PEGIVERA-PV (Them 2015)	584 dni (ok. 19,3 mies.)			18 (51,4)	35**		
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	114 tyg. (ok. 26 mies.)			11 (78,6*)	14		
PEGIVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)	213 tyg. (ok. 49,2 mies.)			b/d (≤80)	29		
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	50 tyg. (ok. 11,5 mies.)			Molekularna odpowiedź całkowita (niewykrywalne obciążenie allelem JAK2 V617F)	Ogółem	4 (12,1)	33
PEGIVERA-PV (Them 2015)	584 dni (ok. 19,3 mies.)					2 (5,7)	35**
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	114 mies. (ok. 26 mies.)					3 (21,4)	14
PEGIVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)	213 tyg. (ok. 49,2 mies.)					b/d (≤20)	29
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	50 tyg. (ok. 11,5 mies.)			Molekularna odpowiedź częściowa (redukcja ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F o ≥50%) [^]	Ogółem	7 (21,2)	33
PEGIVERA-PV (Them 2015)	584 dni (ok. 19,3 mies.)	16 (45,7)	35**				
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	114 tyg. (ok. 26 mies.)	8 (57,1)	14				
PEGIVERA-PV (Them 2015)	584 dni (ok. 19,3 mies.)	Osiągnięcie <5% obciążenia allelem JAK2 V617F	Ogółem	9 (25,7)	35		
Brak molekularnej odpowiedzi na leczenie							
PEGIVERA-PV (Them 2015)	584 dni (ok. 19,3 mies.)	Brak odpowiedzi molekularnej (redukcja ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F o <50%)	Ogółem	17 (48,6)	35**		
PEGIVERA-PV (poster konf. Gisslinger 2015)	138 tyg. (ok. 31,8 mies.)			8 (17,4)	46		
			RoPeg <300 µg	7 (20,0)	35		
			RoPeg ≥300 µg	1 (9,1)	11		

*spośród 43 chorych, u których początkowe obciążenie allelem JAK2 V617F wynosiło co najmniej 20%, 10 (23,3%) chorych nie wykazało odpowiedzi a leczenie, 4 (9,3%) chorych wycofało zgodę na uczestniczenie w badaniu przed pierwszą oceną wyników

**chorzy, u których początkowe obciążenie allelem JAK2 V617F wynosiło co najmniej 20% oraz z co najmniej 1 dostępnym wynikiem kontrolnym

***24 mies. terapii podawanej co 2 tyg., następnie 6 mies. co 4 tyg.

[^]w publikacji Gisslinger 2015 wskazano, iż jako chorych z częściową odpowiedzią molekularną klasyfikowano w przypadku redukcji ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F o ≥50%, u chorych z <50% początkowym obciążeniem lub redukcji o ≥25% u chorych z >50% początkowym obciążeniem

3.12.3.1. Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F

Na początku badania mediana ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* wśród chorych wynosiła 41%, która uległa istotnej statystycznie redukcji w trakcie trwania badania – po 50 tygodniach badania mediana wynosiła 25%.

W publikacji *Them 2015*, u 35 chorych mediana ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* wynosiła 48%, a w czasie 19 miesięcy terapii RoPeg uległa redukcji do 21,5%. Co istotne, autorzy badania wskazali, iż nie raportowano nawrotu pod względem oceny molekularnej (brak odpowiedzi molekularnej), u chorych, u których stwierdzono odpowiedź molekularną w trakcie badania.

W posterze konf. *Buxhofer-Ausch 2017* podano, iż po 2 latach terapii u większości chorych utrzymywała się redukcja ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* na poziomie <10%, a zmiana dawkowania na co 4 tygodnie nie wpłynęła negatywnie na te zmiany.

W posterze konf. *Gisslinger 2018c* autorzy wskazali, iż głęboka odpowiedź molekularna na leczenie raportowana była u chorych z początkowym obciążeniem allelem *JAK2 V617F* ≥20%.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F

Badanie (publikacja)	OBS	RoPeg	
		Mediana (zakres) [%]	N
Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F			
<i>PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)</i>	18 tyg. (ok. 4 mies.)	35 (0; 95)*	51
	50 tyg. (ok. 11,5 mies.)	25 (0; 92)**	51
<i>PEGIVERA-PV (Them 2015)</i>	584 dni (ok. 19,3 mies.)	21,5 (b/d)***	35
Miesięczna redukcja[^] ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F			
<i>PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)</i>	12 mies.	1,2 (-1,7; -0,8) ^{^^}	51

*zmiana była istotna statystycznie względem wartości z początku badania (p=0,479)

**zmiana była istotna statystycznie względem wartości z początku badania (p=0,001)

***zmiana była istotna statystycznie względem wartości z początku badania (p<0,001)

[^]spośród wszystkich 51 chorych u 5 (9,8%) odnotowano 10-procentowy wzrost obciążenia allelem *JAK2 V617F* w stosunku do wartości początkowej, natomiast u 24 (47,1%) chorych zaobserwowano 20-procentową redukcję

^{^^}mediana (95% CI); p<0,001 w stosunku do wartości początkowej

3.12.3.2. Czas do uzyskania molekularnej odpowiedzi na leczenie

W badaniu *PEGIVERA-PV* analizowano także czas do uzyskania molekularnej odpowiedzi na leczenie, który wyniósł w czasie 61,2 miesięcy terapii: 82 tygodnie dla uzyskania odpowiedzi całkowitej oraz 34 tygodnie dla odpowiedzi ogółem. Autorzy ab. konf. *Gisslinger 2018c* wskazali, iż bez względu na schemat dawkowania, wykazano tendencję wzrostową uzyskiwania u chorych odpowiedzi molekularnej.

W publikacji *Them 2015* czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi molekularnej ogółem w około 19-miesięcznym okresie obserwacji wynosił 61,9 tyg.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Czas do uzyskania molekularnej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			Mediana (Q1; Q3) [tyg.]	N
Czas do uzyskania najlepszej indywidualnej molekularnej odpowiedzi na leczenie				
<i>PEGIVERA-PV (Them 2015)</i>	584 dni (ok. 19,3 mies.)	Molekularna odpowiedź ogółem	61,9 (19; 90,4)*	35
<i>PEGIVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)	Molekularna odpowiedź całkowita	82 (44; 115)	42
		Molekularna odpowiedź ogółem	34 (18; 55)	42

*mediana (zakres); wyniki przeliczone z podanych przez autorów liczby dni: 433 (zakres: 133; 633)

3.12.4. Zależność między molekularną a hematologiczną odpowiedzią na leczenie

W badaniu *PEGIVERA-PV* wykazano istotną statystycznie zależność między ilościowym obciążeniem *JAK2 V617F* a uzyskaniem hematologicznej odpowiedzi na leczenie (jako zmiennej katégorycznej). Całkowita hematologiczna odpowiedź była związana z mniejszym obciążeniem allelem *JAK2 V617F* o 16% (95% CI: 5,5; 25,5; p=0,002) w porównaniu do obciążenia u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Ponadto zaobserwowano dodatnią zależność między większym obciążeniem allelem *JAK2 V617F* a:

- wzrostem wielkości trzustki na początku badania (p=0,100);
- większą liczbą płytek krwi (p=0,016);
- większą liczbą białych krwinek (p=0,055).

Niezależnymi istotnymi statystycznie wskaźnikami prognozującymi uzyskanie lepszej molekularnej odpowiedzi były: powiększona śledziona ($p=0,033$) oraz podwyższona liczba płytek krwi ($p=0,002$).

Co więcej analiza danych zebranych z okresu 12 miesięcy trwania badania wykazała istnienie związku między molekularną odpowiedzią a dawką RoPeg oraz stosowaniem wcześniejszego leczenia HU. Dla średniego zwiększenia dawki (100 mg) iloraz szans (parametr OR) poprawienia molekularnej odpowiedzi wynosił 1,8 (95% CI: 1,1; 3,0; $p=0,028$). Chorzy, którzy przed przystąpieniem do badania byli leczeni HU mieli mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania lepszej molekularnej odpowiedzi niż chorzy niestosujący uprzednio HU (parametr OR=0,4, 95% CI:0,1; 1,5; $p=0,167$).

W publikacji *Them 2015* analizowano grupę 33 chorych, dla których dostępne były wyniki odpowiedzi hematologicznej i molekularnej. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą hematologiczną odpowiedź, charakteryzowali się również lepszą odpowiedzią molekularną niż chorzy z częściową odpowiedzią hematologiczną ($p=0,0373$). Jednak nie zawsze uzyskanie odpowiedzi hematologicznej wiązało się z odpowiedzią molekularną.

W publikacji *Them 2015* analizie poddano zależność ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* na początku badania na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Wykazano, iż zarówno odpowiedź hematologiczna oraz molekularna została osiągnięta niezależnie od ilościowego obciążenia ww. allelem. Ocenie poddano chorych w podziale na grupę o niskim obciążeniu (20-59%) oraz wysokim obciążeniu ($\geq 60\%$). Raportowano zbliżone mediany czasu do uzyskania odpowiedzi molekularnej w obu grupach (442 vs 423 dni). Nie wskazuje się, iż jakościowe obciążenie allelem *JAK2 V617F* na początku badania ma wpływ na skuteczność RoPeg. W celu wykluczenia błędów związanych z okresem obserwacji, analizowano wyłącznie chorych leczonych >400 dni (średni czas do uzyskania odpowiedzi molekularnej). Nie zaobserwowano również istotnych różnic między chorymi z odpowiedzią na leczenie (całkowitą i częściową) oraz u których nie odnotowano odpowiedzi w odniesieniu do czynników takich jak: wiek, płeć, wcześniejsza terapia HU (zaobserwowano wyłącznie trend gorszej odpowiedzi u starszych chorych). Podsumowując, powyższe wyniki wskazują, iż pozostałe czynniki (takie jak rodzaje mutacji) mogą wpływać na odpowiedź na leczenie RoPeg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 34

Zależność uzyskania odpowiedzi molekularnej od odpowiedzi hematologicznej

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	RoPeg		
			OR (95% CI)	IS	N
Zależność uzyskania odpowiedzi molekularnej od uzyskanej odpowiedzi hematologicznej					
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	Chorzy z całkowitą odpowiedzią hematologiczną vs. Chorzy z częściową odpowiedzią hematologiczną	2,8 (1,6; 4,7)	TAK p<0,001	31
PEGIVERA-PV (Them 2015)	584 dni (ok. 19,3 mies.)	Chorzy z częściową odpowiedzią hematologiczną vs. Chorzy z brakiem odpowiedzi hematologicznej	b/d	TAK p=0,0373	33
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	12 mies.	Chorzy z częściową odpowiedzią hematologiczną vs. Chorzy z brakiem odpowiedzi hematologicznej	1,5 (0,8; 2,7)	NIE p=0,216	21

3.13. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej

W poniższych podrozdziałach przedstawiono ocenę skuteczności Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej chorych na PV.

3.13.1. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a na podstawie badania obserwacyjnego z grupą kontrolną

W badaniu *Crisà 2017* uwzględniono grupę chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a oraz chorych leczonych HU. Mediana (zakres) okresu obserwacji w badaniu wynosiła 75 (14; 80) miesięcy. Ze względu na dużą heterogeniczność tego badania względem badań dla RoPeg (różna metodyka, różny okres obserwacji) nie zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego przez wspólne ramię komparatora (HU). Mimo to, w niniejszym rozdziale, o ile było to możliwe, przedstawiono wyniki obu ramion badania *Crisà 2017* w celach poglądowych.

Ocenę skuteczności dla komparatora (Peg-IFN alfa-2a) w populacji ogólnej w badaniu *Crisà 2017* analizowano względem następujących kategorii punktów końcowych:

- hematologiczna odpowiedź na leczenie;
- molekularna odpowiedź na leczenie;
- częstość przerywania leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie

W badaniu *Crisà 2017* mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 75 (14; 80) miesięcy. W tym czasie hematologiczną odpowiedź na leczenie ogółem odnotowano u 86,7% chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a, natomiast w grupie HU u wszystkich chorych. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na niekorzyść Peg-IFN alfa-2a. Całkowita odpowiedź na leczenie natomiast wystąpiła u 70,0% chorych w grupie Peg-IFN alfa-2a i u ok. 49% w grupie HU, jednak różnica pomiędzy grupami nie była znamieną statystycznie.

W poniższej tabeli znajdują się dane szczegółowe.

Tabela 35.

Częstość występowania całkowitej hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS (mediana, zakres [mies.])*	Peg-IFN alfa-2a		HU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Hematologiczna odpowiedź na leczenie ogółem									
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	26 (86,7)**	30	35 (100,0)	35	0,08 (0,004; 1,61)	-0,13 (-0,26; -0,004)	NNH=7 (3; 250)	TAK
Całkowita hematologiczna odpowiedź na leczenie									
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	21 (70,0)	30	17 (48,6)	35	2,47 (0,89; 6,88)	0,21 (-0,02; 0,45)	n/d	NIE

*mediana (zakres) okresu obserwacji chorych

**4 (13,3%) chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi przegrali wcześniej leczenie z powodu wystąpienia nietolerancji

3.13.1.2. Molekularna odpowiedź na leczenie

3.13.1.2.1. Ilościowe obciążenie allelem *JAK2 V617F*

W badaniu *Crisà 2017* po 12 miesiącach terapii Peg-IFN alfa-2a nastąpiła redukcja obciążenia allelem z 40,5% do 17%, a po 24 miesiącach do 15,8% (różnica mediany początkowej i końcowej po 12 miesiącach wynosiła 23,5%, a po 24 miesiącach leczenia zmiana utrzymywała się na podobnym poziomie i wyniosła 24,7%).

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 36.
Zmiana w ilościowym obciążeniu allelem JAK2 V617F

Badanie (publikacja)	OBS	Peg-IFN alfa-2a		HU	
		Różnica median (zakres)	N	Różnica median (zakres)	N
Zmiana ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F [%]					
<i>Crisà 2017</i>	12 mies.	23,5 (n/o)*	24***	b/d (b/d)	b/d
	24 mies.	24,7 (n/o)**	24***	b/d (b/d)	b/d

*zmiana obliczona samodzielnie na podstawie podanych przez autorów mediany końcowej i początkowej (tj. obliczono różnicę median). Mediana (zakres) początkowa wynosiła 40,5 (1,5; 91)%, a końcowa 17 (0,3; 81)%

**zmiana obliczona samodzielnie na podstawie podanych przez autorów mediany końcowej i początkowej (tj. obliczono różnicę median). Mediana (zakres) początkowa wynosiła 40,5 (1,5; 91)%, a końcowa 15,8 (0; 77)%

***chorzy, dla których dostępne były dane

3.13.1.2 Redukcja obciążenia allelem JAK2 V617F

Redukcja obciążenia allelem JAK2 V617F w badaniu *Crisà 2017* została odnotowana u większości chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a, tj. u 87,5% chorych.

W tabeli poniżej zamieszczono dane szczegółowe.

Tabela 37.
Częstość występowania redukcji obciążenia allelem JAK2 V617F

Badanie (publikacja)	OBS (mediana, zakres [mies.])*	Peg-IFN alfa-2a		HU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania redukcji obciążenia allelem JAK2 V617F								
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	21 (87,5)	24**	b/d (b/d)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d

*mediana (zakres) okresu obserwacji chorych

**chorzy, dla których dostępne były dane

3.13.1.3. Przerwanie leczenia

Częstość przerywania leczenia wśród chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a w badaniu *Crisà 2017* była wyższa niż w przypadku chorych leczonych HU (odpowiednio 20% vs ok. 17%), jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej umieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość przerywania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS (mediana, zakres [mies.]*)	Peg-IFN alfa-2a		HU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ogólny wskaźnik częstości przerywania leczenia								
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	6 (20,0)	30	6 (17,1)	35	1,21 (0,34; 4,24)	0,03 (-0,16; 0,22)	NIE

*mediana (zakres) okresu obserwacji badania

3.13.2. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a na podstawie badań jednoramiennych / pojedynczych ramion

W poniższych podrozdziałach przedstawiono ocenę skuteczności Peg-IFN alfa-2a na podstawie dostępnych badań jednoramiennych (publikacje *Kiladjian 2006, Kiladjian 2008, Quintas-Cardama 2009, Turlure 2011 ab konf, Gowin 2012, Quintas-Cardama 2013, Betti 2014 ab konf + poster, Riley 2015, Gowin 2017, Betti 2017 ab konf, Lindgren 2018*) lub danych dla pojedynczego ramienia w przypadku badania *Kuriakose 2012*.

Ocena skuteczności została przeprowadzona względem następujących punktów końcowych:

- hematologiczna odpowiedź na leczenie;
- molekularna odpowiedź na leczenie;
- stosowanie upustów krwi.

Tak jak wspomniano wcześniej, odnotowano wysoką heterogeniczność włączonych badań zarówno w zakresie metodyki, okresie obserwacji, jak i charakterystyki populacji. Z tego powodu poniższe wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością.

3.13.2.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie

W 12 mies. badania *PVN1* wszyscy chorzy leczeni Peg-IFN alfa-2a osiągnęli hematologiczną odpowiedź na leczenie. Całkowita hematologiczna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 94,6% wszystkich chorych. Ośmiu chorych po 12 mies. badania wymagało zmiany leczenia na HU lub upusty krwi – wśród nich całkowitą odpowiedź hematologiczną osiągnęło 75% chorych. Częściową odpowiedź odnotowano u 5,4% chorych ogółem.

W przypadku okresu obserwacji badania *PVN1*, którego mediana (zakres) wynosiła 77,4 (72; 81) mies. hematologiczną odpowiedź na leczenie odnotowano u 94,1% chorych – całkowitą odpowiedź u 82,4% chorych, a częściową u 11,8% chorych.

Wysoki odsetek chorych z całkowitą hematologiczną odpowiedzią (85,7%) na leczenie odnotowany został również w badaniu *Riley 2015*, jednak należy zauważyć, że liczebność populacji w tym badaniu była szczególnie niska (N=14).

W przypadku pozostałych badań odsetek chorych, u których odnotowano całkowitą hematologiczną odpowiedź na terapię Peg-IFN alfa-2a był znacznie niższy i nie przekraczał 77%. Najniższą częstość występowania tego punktu końcowego odnotowano w badaniu obserwacyjnym *Gowin 2017* (ok. 8% chorych), w którym mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych wynosiła 45,6 (1; 104,4) miesiące, a mediana (zakres) czasu leczenia 24 (3,6; 85) miesiące.

Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie w zależności od badania wynosiła od ok. 2% (badanie eksperymentalne *Quintas-Cardama 2013*, mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych w badaniu wynosiła 42 (6; 72) miesiące) do ok. 72% chorych (badanie obserwacyjne *Kuriakose 2012*, mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych w badaniu wynosiła 33,6 (3,6; 72) miesiące).

Dane szczegółowe zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
Hematologiczna odpowiedź na leczenie						
<i>PVN1 (Kiladjian 2006)</i>	11 (3; 18)	Hematologiczna odpowiedź na leczenie (ogółem)	Definicje całkowitej i częściowej hematologicznej odpowiedzi na leczenie zaprezentowano poniżej w tabeli	Ogółem	30 (75,0) ^{\$\$}	40
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	12^{&&&}				37 (100,0)	37
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)^{***}				32 (80,0) [^]	40
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	77,4 (Q1; Q3: 72; 81)^{##}				32 (94,1)	34
<i>Kuriakose 2012</i>	33,6 (3,6; 202,8)^{&&}				16 (88,9)	18
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92%)				13 (38,2)	34
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)^{***}	Hematologiczna odpowiedź na leczenie (całkowita)	Hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet brak splenomegalii, prawidłowa liczba leukocytów i płytek krwi, brak konieczności stosowania upustów krwi lub HU lub anagrelidu, brak zdarzeń zakrzepowozatorowych	Ogółem	28 (70,0)	40
<i>Gowin 2012</i>	b/d*		Definicja zgodna z ELN		30 (54,5)	55 ^{**}
<i>Kuriakose 2012</i>	33,6 (3,6; 202,8)		Hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet przy braku konieczności stosowania upustów krwi, liczba płytek krwi $\leq 600 \times 10^9/l$, brak splenomegalii		3 (16,7)	18

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
<i>Quintas-Cardama 2013</i>	42 (6; 72)***		Hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet, brak splenomegalii, prawidłowa liczba leukocytów i płytek krwi, brak konieczności stosowania upustów krwi lub HU lub anagrelidu, brak zdarzeń zakrzepowo-zatorowych		33 (76,7)	43
<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	ok. 8,5 (0,92; 43,2)^^^		Definicja zgodna z ELN 2009		5 (22,7)	22
<i>Riley 2015</i>	12^&&&		Liczba płytek krwi $\leq 400 \times 10^9/l$, liczba leukocytów $\leq 10 \times 10^9/l$, hematokryt <0,45		12 (85,7)	14
<i>Betti 2017 ab konf</i>	ok. 41,9 (0,92; 73,6)^^^^		Definicja zgodna z ELN		6 (25,0)	24
<i>Gowin 2017</i>	45,6 (1; 104,4)***,#		Definicja zgodna z ELN/IWG-MRT 2013		3 (8,3)	36
<i>Lindgren 2018</i>	12,5 (b/d)\$\$\$		Definicja zgodna z ELN 2009 (hematokryt <45% bez konieczności stosowania upustów krwi, prawidłowa liczba leukocytów i płytek krwi, brak objawów choroby)		17 (65,4)	26
<i>PVN1 (Kiladjian 2006)</i>	13 (6; 18)		Hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet przy braku konieczności stosowania upustów krwi przez >3 miesiące, brak splenomegalii, prawidłowa liczba leukocytów i płytek krwi		25 (83,3)	30
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	12^&&&		Hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet przy braku konieczności stosowania upustów krwi, brak splenomegalii, prawidłowa liczba leukocytów (<10 x 10 ⁹ /l) i płytek krwi (<400 x 10 ⁹ /l)		35 (94,6)	37
				Chorzy leczeni peg-IFN alfa-2a przez cały okres badania	29 (100,0) [§]	29
				Chorzy, którzy wymagali zmiany leczenia na HU lub krwiopusty	6 (75,0)	8

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)	77,4 (72; 81) ^{##}		Definicja zgodna z ELN	Ogółem	28 (82,4)	34
	28 (3; 64) ^{&}			Ogółem – chorzy, którzy przegrali leczenie peg-IFN alfa-2a, a następnie nie otrzymywali żadnego leczenia	10 (76,9)	13
Masarova 2017a	83 (65; 92%)			Normalizacja parametrów krwi (poziom hemoglobiny <150 g/l bez stosowania upustów krwi), brak splenomegalii w badaniu palpacyjnym lub objawów choroby, brak zdarzeń zakrzepowych	Ogółem	12 (92,3)
PVN1 (Kiladjian 2006)	13 (6; 18)	Hematologiczna odpowiedź na leczenie (częściowa)	Hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet przez >3 miesiące, obecna splenomegalia lub podwyższona liczba płytek krwi	Ogółem	5 (16,7)	30
PVN1 (Kiladjian 2008)	12 ^{&&&}		Hematokryt <45% u mężczyzn i <42% u kobiet, obecna splenomegalia lub podwyższona liczba płytek krwi (>400 x 10 ⁹ /l) lub redukcja o ≥50% częstości stosowania upustów krwi	Ogółem	2 (5,4)	37
Quintas-Cardama 2009	21 (2; 45) ^{***}		Udokumentowana redukcja o ≥50% częstości stosowania upustów krwi lub rozmiaru śledziony	Ogółem	4 (10,0)	40
Gowin 2012	b/d [*]		Definicja zgodna z ELN.	Ogółem	18 (32,7)	55 ^{**}
Kuriakose 2012	33,6 (3,6; 202,8)		Redukcja o ≥50% częstości stosowania upustów krwi, liczba płytek krwi ≤600 x 10 ⁹ /l, obecna splenomegalia o jakimkolwiek nasileniu	Ogółem	13 (72,2)	18

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
<i>Quintas-Cardama 2013</i>	42 (6; 72)***		Udokumentowana redukcja o $\geq 50\%$ częstości stosowania upustów krwi lub rozmiaru śledziony		1 (2,3)	43
<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	ok. 8,5 (0,92; 43,2)^^		Definicja zgodna z ELN 2009		8 (36,4)	22
<i>Betti 2017 ab konf</i>	ok. 41,9 (0,92; 73,6)^^^		Definicja zgodna z ELN		4 (16,7)	24
<i>Gowin 2017</i>	45,6 (1; 104,4)***,#		Definicja zgodna z ELN/IWG-MRT 2013		14 (38,9)	36
<i>Lindgren 2018</i>	12,5 (b/d)\$\$\$		Definicja zgodna z ELN 2009		2 (7,7)	26
<i>PVN1 (Kiladjan 2008)</i>	12&&&		Hematokryt $<45\%$ u mężczyzn i $<42\%$ u kobiet, obecna splenomegalia lub podwyższona liczba płytek krwi ($>400 \times 10^9/l$) lub redukcja o $\geq 50\%$ częstości stosowania upustów krwi		Ogółem – chorzy, którzy wymagali zmiany leczenia na HU lub krwioupuści	2 (25,0)
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	77,4 (72; 81)##	Trwała hematologiczna odpowiedź całkowita na leczenie ^{\$\$\$}	Definicja zgodna z ELN	Ogółem	4 (11,8)	34
	28 (3; 64)&				10 (29,4)	34

*podano informację, że ogółem 87 (73,7%) chorych na MPN włączonych do badania pozostało na terapii Peg-IFN alfa-2a przez medianę (zakres) czasu leczenia równą 17 (1; 92) mies.

**4 (7,3%) chorych nie odpowiedziało na leczenie, a 3 (5,5%) chorych utracono z okresu obserwacji lub było za wcześnie na ocenę odpowiedzi

***dane dotyczą wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu

^podano informację, że u wszystkich chorych odpowiedź hematologiczna utrzymywała się w czasie trwania badania

^^czas leczenia. Przedstawiono informację, że 40,9% chorych na PV było leczonych >1 rok

^^^czas leczenia

#podano informację, że leczenie (dotyczy wszystkich chorych biorących udział w badaniu) trwało przez medianę (zakres) czasu równą 24 (3,6; 85) miesięcy

##mediana (zakres) czasu leczenia Peg-IFN alfa-2a wynosiła 47,4 mies. (28; 77)

###osiągnięcie trwałej całkowitej hematologicznej odpowiedzi na leczenie stanowiło przyczynę przerwania leczenia peg-IFN alfa-2a u tych chorych

\$w tym 5 chorych, którzy przestali stosować Peg-IFN alfa-2a w czasie 12-24 mies. okresu obserwacji z powodu utrzymanej odpowiedzi całkowitej z zastosowaniem bardzo niskich dawek (n=3) lub z powodu toksyczności (n=2). Chorzy byli nadal w stanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 18 mies. od przerwania stosowania Peg-IFN alfa-2a i nie wymagali stosowania żadnej dodatkowej terapii cytoredukcyjnej

\$\$mediana (zakres) okresu obserwacji u tych chorych wynosiła 13 (6; 18) mies.

\$\$\$mediana czasu leczenia Peg-IFN alfa-2a

&średnia (zakres)

&&ogólny okres obserwacji chorych w badaniu. Dodatkowo podano informację, że mediana (zakres) czasu leczenia chorych Peg-IFN alfa-2a wynosiła 19,2 (7,2; 27,6) miesięcy

&&&ogólny okres obserwacji chorych w badaniu

%IQR

3.13.2.2. Molekularna odpowiedź na leczenie

3.13.2.2.1 Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie

W badaniu *PVN1* molekularną odpowiedź odnotowano u 72,4% chorych, dla których okres obserwacji wynosił co najmniej 12 miesięcy. W 72. miesiącu obserwacji odsetek ten wynosił 82,8%. Po 12. i 31,4 miesiącach terapii (mediana) całkowita odpowiedź molekularna została odnotowana odpowiednio u 4,2% i 34,5% chorych. Po 72 miesiącach leczenia częstość osiągnięcia całkowitej molekularnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 27,6% chorych.

W 12. miesiącu badania *PVN1* częściową odpowiedź molekularną raportowano u 46,2% chorych z obciążeniem allelem *JAK2 V617F* wynoszącym $\geq 50\%$ na początku badania. Ogólnie zmniejszenie obciążenia odnotowano u 92,3% z tej grupy chorych.

W przypadku badań *Quintas-Cardama 2009* (mediana OBS 21 miesięcy) i *Quintas-Cardama 2013* (mediana OBS 42 miesiące) odsetek chorych z całkowitą, częściową oraz niewielką molekularną odpowiedzią na leczenie wynosił odpowiednio ok. 14% i 17,5%, ok. 31% i 35% oraz ok. 9% i 7,5%. Ogółem molekularną odpowiedź na leczenie w badaniu *Quintas-Cardama 2009* (mediana OBS 21 miesięcy) raportowano u 54,3% chorych, a w badaniu *Quintas-Cardama 2013* (mediana OBS 42 miesiące) u 60% chorych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
Molekularna odpowiedź na leczenie						
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	≥12 *,%%%	Molekularna odpowiedź na leczenie (ogółem)	Definicje całkowitej i częściowej molekularnej odpowiedzi na leczenie zaprezentowano poniżej w tabeli	Ogółem	21 (72,4)	29
	12 %%%				9 (69,2)	13 ^{^^}
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45) ^{^^^}				19 (54,3)	35
<i>Quintas-Cardama 2013</i>	42 (6; 72) ^{^^^}				24 (60,0)	40
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	72 %%%				24 (82,8)	29
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92)%%				17 (68,0)	25
<i>PVN1 (Kiladjian 2006)</i>	12 %%%	Molekularna odpowiedź na leczenie (całkowita)	Najprawdopodobniej definicja taka jak w publikacji <i>Kiladjian 2008</i>	Ogółem	1 (4,2)	24%
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>					3 (23,1)	13 ^{^^}
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45) ^{^^^}				2 (6,9)	29
<i>Quintas-Cardama 2013</i>	42 (6; 72) ^{^^^}				5 (14,3)	35
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	31,4 (b/d)				7 (17,5)	40
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>					10 (34,5) ^{**,***}	29
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	72 %%%				8 (27,6)	29
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92)%%				6 (35,3)	17%
						Niewykrywalne obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Populacja	Peg-IFN alfa-2a		
					n (%)	N	
<i>PVN1 (Kiladjian 2006)</i>	11 (b/d)^{##}	Molekularna odpowiedź na leczenie (częściowa)	Najprawdopodobniej definicja taka jak w publikacji <i>Kiladjian 2008</i>		14 (58,3) ^{###}	24%	
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	12^{%%%}		Redukcja w obciążeniu allelelem <i>JAK2 V617F</i> o ≥50% względem wartości początkowej		6 (46,2)	13 ^{^^}	
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)^{^^^}		Definicja zgodna z ELN 2009		11 (31,4)	35	
<i>Quintas-Cardama 2013</i>	42 (6; 72)^{^^^}		Redukcja w obciążeniu allelelem <i>JAK2 V617F</i> o ≥50% względem wartości początkowej		14 (35,0)	40	
<i>Kuriakose 2012</i>	33,6 (3,6; 202,8)		Definicja zgodna z ELN 2009		1 (5,6)	18	
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92^{%%})	Molekularna odpowiedź na leczenie (niewielka)	Redukcja w obciążeniu allelelem <i>JAK2 V617F</i> o ≥50% względem wartości początkowej		5 (29,4)	17%	
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)^{^^^}		Redukcja w obciążeniu allelelem <i>JAK2 V617F</i> o 20-49% względem wartości początkowej		3 (8,6)	35	
<i>Quintas-Cardama 2013</i>	42 (6; 72)^{^^^}				3 (7,5)	40	
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92^{%%})				6 (35,3)	17%	
<i>PVN1 (Kiladjian 2006)</i>	11 (b/d)^{##}		Zmniejszenie obciążenia allelelem <i>JAK2 V617F</i>		Nie podano precyzyjnej definicji		24 (88,9)
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	12^{%%%}	26 (89,7) [^]		29			
		12 (92,3)		13 ^{^^}			
<i>PVN1 (Kiladjian 2006)</i>	11 (b/d)^{##}	Trwałe zmniejszenie obciążenia allelelem <i>JAK2 V617F</i>		3 (11,1)			27

*u 17 (58,6%) chorych odpowiedź wystąpiła w czasie 12 mies., a u 4 (13,8%) chorych powyżej 1 roku leczenia

**w tym chorzy, którzy przegrali leczenie peg-IFN alfa-2a po 12 mies. okresu obserwacji

***wśród 5 chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź molekularną, a następnie przegrali stosowanie peg-IFN alfa-2a, obciążenie allelelem *JAK2 V617F* było nadal niewykrywalne po 6-18 mies. od przerwania leczenia

###zakres: 3; 18 mies., OBS dla całej kohorty chorych

###w tym 1 chory, który osiągnął molekularną odpowiedź całkowitą w 12. miesiącu

^u trzech chorych nie odnotowano zmiany obciążenia allelem *JAK2 V617F*. Wskazano jednak, że wśród nich 2 chorych osiągnęło całkowitą, a jeden chory częściową hematologiczną odpowiedź po 3 miesiącach

^^chorzy z obciążeniem allelem *JAK2 V617F* $\geq 50\%$ na początku badania

^^^dane dotyczą wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu

%chorzy z odpowiedzią molekularną

%%IQR

%%ogólny okres obserwacji chorych w badaniu

3.13.2.2 Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F

W 12. miesiącu badania *PVN1* mediana ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F wynosiła 22,5%, w 36. miesiącu 3%. W 72. miesiącu badania *PVN1* średnia ilościowego obciążenia allelem JAK2 V617F była równa 10%. Gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 11 miesięcy odnotowano średnią redukcję obciążenia allelem JAK2 V617F o 44%. Po 12. miesiącach leczenia obciążenie allelem JAK2 V617F uległo redukcji o 50% (mediana).

W badaniu *Quintas-Cardama 2009* wynik raportowano dla chorych z odpowiedzią molekularną i wyniósł on 37,15% oraz 12,2% odpowiednio w 12. i 24. miesiącu. Natomiast w kolejnej publikacji do tego badania, tj. *Quintas-Cardama 2013* raportowano, że obciążenie dla chorych ogółem wynosiło 41% w 12. miesiącu, 16% w 36. miesiącu oraz 8% w 60. miesiącu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 41.
Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
				Mediana (zakres)	N
Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F [%]					
<i>Betti 2014 ab konf + poster</i>	ok. 11 (mediana, zakres: ok. 4,6; ok. 43,2) mies.	Ilościowe obciążenie allelem JAK2 V617F	Ogółem	57,5 (3; 100)	18
<i>Betti 2017 ab konf</i>	b/d			49 (0; 100)	19
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>				22,5 (b/d) [^]	29
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	12 mies.		Ogółem, chorzy z molekularną odpowiedzią	37,15 (b/d ^{^^})	21
<i>Quintas-Cardama 2013</i>			Ogółem	41 (b/d ^{^^})	32
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	24 mies.		Ogółem, chorzy z molekularną odpowiedzią	12,2 (b/d ^{^^})	14
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	36 mies.		Ogółem	3 (b/d)	29
<i>Quintas-Cardama 2013</i>				16 (b/d ^{^^})	24
<i>Quintas-Cardama 2013</i>				60 mies.	8 (b/d ^{^^})
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	72 mies.			10 (0; 45) ^{***}	29

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
				Mediana (zakres)	N
Zmniejszenie obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i> [%]					
<i>PVN1 (Kiladjian 2006)</i>	11 mies. (mediana)*	Zmniejszenie obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>	Ogółem	44 (26)**	27
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	12 mies.			50 (33; 60 ^{^^})	29

*zakres: 3; 18 mies.

**średnia (SD), zakres: 0; 100

***średnia (zakres)

^dane z opisu badania. Na wykresie *Figure 2* podano wartość 22%, nie jest znana przyczyna rozbieżności

^^Q1; Q3

^^^dane zamieszczone na wykresie, zgodnie z zasadami ekstrakcji wyników nie odczytywano takich danych

3.13.2.3. Stosowanie upustów krwi

U 97,3% chorych w badaniu *PVN1* stwierdzono brak konieczności stosowania krwiopustów.

W poniższej tabeli znajdują się dane szczegółowe.

Tabela 42.

Częstość występowania braku konieczności stosowania upustów krwi

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Peg-IFN alfa-2a	
				n (%)	N
Brak konieczności stosowania upustów krwi					
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	31,4 mies. (mediana)	Brak konieczności stosowania upustów krwi	Ogółem – wszyscy chorzy	36 (97,3)	37

3.14. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a w warunkach drugiej linii leczenia

Obecnie Peg-IFN alfa-2a w Polsce refundowany jest m.in. u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane. Do niniejszej analizy włączono badanie *MPD-RC 111* (publikacje *Yacoub 2019, Yacoub 2017 ab konf*) umożliwiające przedstawienie skuteczności komparatora wśród chorych stosujących Peg-IFN alfa-2a w ramach II. linii leczenia. Populację badania *MPD-RC 111* stanowili bowiem chorzy z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem.

3.14.1. Ocena skuteczności Peg-IFN alfa-2a na podstawie badania jednoramiennego

Ocenę skuteczności Peg-IFN alfa-2a w populacji wcześniej leczonej HU przeprowadzono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ hematologiczna odpowiedź na leczenie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.14.1.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie

W 12. miesiącu badania *MPD-RC 111* całkowita hematologiczna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 22,0% chorych, natomiast częściowa odpowiedź wśród 38,0% chorych. Najlepsza hematologiczna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 64,0% chorych.

W 24. miesiącu hematologiczna odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u ok. 74% chorych. Hematologiczną odpowiedź całkowitą odnotowano natomiast u ok. 43% chorych.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
Hematologiczna odpowiedź na leczenie						
<i>MPD-RC 111</i> (Yacoub 2019)	12 mies.	Hematologiczna odpowiedź na leczenie ogółem	Definicję hematologicznej odpowiedzi na leczenie podano w tabeli poniżej	Ogółem	30 (60,0)	50
		Hematologiczna odpowiedź całkowita	Liczba płytek krwi <400 x 10 ⁹ /l, hematokryt <45% bez konieczności upustów krwi, liczba leukocytów <10 x 10 ⁹ /l, brak splenomegalii, poprawa w zakresie objawów choroby (tj. zaburzeń mikronaczyniowych, bólu głowy i świądu)		11 (22,0)	50
		Hematologiczna odpowiedź częściowa	Definicja zgodna z ELN 2009		19 (38,0)	50
<i>MPD-RC 111</i> (Yacoub 2017)	24 mies.	Najlepsza hematologiczna odpowiedź na leczenie ogółem	Definicję hematologicznej odpowiedzi na leczenie podano w tabeli poniżej		32 (64,0)	50
		Hematologiczna odpowiedź ogółem			26 (74,3)	35

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
		Hematologiczna odpowiedź całkowita	Liczba płytek krwi <math><400 \times 10^9/l</math>, hematokryt <math><45\%</math> bez konieczności upustów krwi, liczba leukocytów <math><10 \times 10^9/l</math>, brak splenomegalii, poprawa w zakresie objawów choroby (tj. zaburzeń mikronaczyniowych, bólu głowy i świądu)		15 (42,9)	35

3.15. Ocena bezpieczeństwa RoPeg na podstawie badania *PROUD-PV* i *CONTI-PV*

Ocenę bezpieczeństwa RoPeg przedstawiono na podstawie badania *PROUD-PV* (*Gisslinger 2020*) oraz jego przedłużenia – badania *CONTI-PV* (*Gisslinger 2020*, abstrakty konferencyjne i prezentacje *Gisslinger 2017a* i *Gisslinger 2018a* oraz abstrakt konferencyjny *Gisslinger 2018b* i *Kiladjian 2019* [REDACTED]), na podstawie następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- wyniki badań laboratoryjnych.

Zgodnie z zasadami ekstrakcji dla badań przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji – w przypadku badania *PROUD-PV* dla 12 mies. na podstawie dokumentu *EMA 2018*, w przypadku badania *PROUD-PV/ CONTI-PV* dla 36 mies. na podstawie publikacji głównej *Gisslinger 2020*. Dodatkowo dane uzupełniono wykorzystując materiały konferencyjne zawierające wyniki dla dłuższego OBS niż w publikacji głównej – z abstraktów konferencyjnych i prezentacji *Gisslinger 2017a* i *Gisslinger 2018a* zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie 43,2 miesiące (średnio 32,4 miesiące), dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego *Gisslinger 2018b* dla okresu obserwacji wynoszącego 45,6 miesiąca oraz dane z abstraktu konferencyjnego *Kiladjian 2019* dla OBS 48 miesięcy. [REDACTED]

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.15.1. Zgon

W dokumencie *EMA 2018* podano, iż w czasie trwania badania *PROUD-PV* odnotowano 1 zgon w grupie RoPeg wynikający z obecności glejaka.

W publikacji *Gisslinger 2020* podano, iż do 36. miesiąca obserwacji w badaniu *CONTI-PV* odnotowano 2 zgony w grupie RoPeg oraz 2 zgony w grupie BAT. Wystąpienie AML, będącej przyczyną jednego ze zgonów w grupie kontrolnej uznano za związane z leczeniem hydroksymocznikiem.

Analiza w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek wykazała, iż w podgrupie chorych <60 r.ż. nie odnotowano przypadku zgonu w czasie 43,2 mies. badania *CONTI-PV*. W podgrupie chorych ≥60 r.ż. wystąpił 1 zgon w grupie chorych otrzymujących BAT.

Pomiędzy grupami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zgon										
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zgon	Ogółem	1 (0,8)**	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.		Ogółem	2 (1,6)***	127	2 (1,6)***	127	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies. (średnio 32,4 mies.)		Chorzy <60 r.ż.	0 (0,0)	49	0 (0,0)	39	Nieemożliwe do obliczenia.	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
			Chorzy ≥60 r.ż.	0 (0,0)	46	1 (2,7)	37	0,11 (0,002; 5,47)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE

*w badaniu *CONTI-PV* interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowała terapię HU

**zgon w wyniku glejaka

***w grupie RoPeg 1 zgon był związany z wystąpieniem glejaka oraz 1 zgon nastąpił w wyniku nieokreślonej choroby innej niż PV. W grupie kontrolnej 1 zgon był związany z AML zależną od terapii oraz współistniejącym zapaleniem płuc i sepsą związaną z PV oraz 1 zgon nastąpił w wyniku PV

3.15.2. Ciężkie działania niepożądane



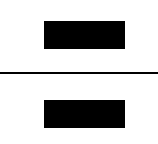

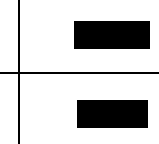

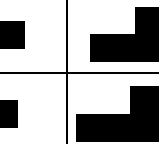
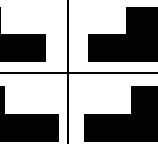
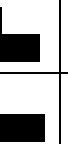








W czasie 12 mies. obserwacji w badaniu *PROUD-PV* ciężkie działania niepożądane zaistniały podczas leczenia raportowano u 5,6% chorych w grupie RoPeg oraz u 2,4% chorych w grupie HU. W czasie 36 mies. badania *PROUD-PV / CONTI-PV* odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane wynosił 2,4% w grupie chorych leczonych RoPeg oraz 3,9% w grupie chorych stosujących BAT. Częstość występowania pojedynczych ciężkich działań niepożądanych nie przekraczała 2%.

Mając na uwadze analizę w podgrupach, w czasie 43,2 mies. obserwacji u chorych <60 r.ż. nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane. Wśród chorych ≥60 r.ż. częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 0% w grupie RoPeg oraz ok. 11% w grupie HU – różnica ta była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.



Poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 38.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie działania niepożądane											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Ciężkie działania niepożądane (TEAE)		10 (5,6)	178	3 (2,4)	127	2,46 (0,66; 9,13)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Ciężkie działania niepożądane	Ogółem	3 (2,4)	127	5 (3,9)	127	0,59 (0,14, 2,52)	-0,02 (-0,06, 0,03)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies. (średnio 32,4 mies.)		Chorzy <60 r.ż.	0 (0,0)	49	0 (0,0)	39	Niemożliwe do obliczenia.	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			Chorzy ≥60 r.ż.	0 (0,0)	46	4 (10,8)^	37	0,10 (0,01; 0,73)	-0,11 (-0,21; -0,001)	10 (5; 1000)	TAK
											
											
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Czerniak złośliwy		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Ostra białaczka	Ogółem	0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Rak podstawnokomórkowy		0 (0,0)	127	2 (1,6)	127	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Niedokrwistość	Ogółem	1 (0,8)**	127	1 (0,8)***	127	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Niedokrwistość mikrocytarna		1 (0,8)**	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Granulocytopenia		0 (0,0)	127	1 (0,8)***	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Leukopenia		0 (0,0)	127	1 (0,8)***	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Reumatoidalne zapalenie stawów	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Migotanie przedsionków	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

*w badaniu CONTI-PV interwencją kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowała terapię HU

**działania niepożądane dotyczące tego samego chorego z grupy chorych otrzymujących RoPeg

***działania niepożądane dotyczące tego samego chorego z grupy chorych otrzymujących BAT

^wymienione ciężkie działania niepożądane obejmowały przypadek ostrej białaczki, niedokrwistości, leukopenii i granulocytopenii

3.15.3. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zaistniałych podczas leczenia (TEAE) w 12. miesiącu badania *PROUD-PV* wynosiła ok. 60% w grupie RoPeg oraz ok. 76% w grupie HU. Różnica była **istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej** (NNT=7).

Do 36. miesiąca terapii odsetki chorych, u których wystąpiły działania niepożądane były zbliżone w obu grupach i wynosiły odpowiednio ok. 75% w grupie RoPeg i ok. 79% chorych w grupie BAT.

W abstrakcie konferencyjnym *Kiladjan 2019* raportowano, że działania niepożądane w 48. miesiącu leczenia wystąpiły u 28,7% chorych w grupie interwencji badanej oraz ok. 23% chorych w grupie interwencji kontrolnej. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie istotności statystycznej tej różnicy pomiędzy grupami.

Analiza działań niepożądanych w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek dla okresu obserwacji wynoszącego 43,2 mies. (średnio 32,4 mies.) wykazała, iż u chorych poniżej 60 r.ż. 77,6% chorych z grupy RoPeg i 74,4% z grupy BAT wystąpiło działanie niepożądane, natomiast u chorych w wieku 60 lat i starszych wystąpiły one odpowiednio u 63% i 89,2% chorych – różnica pomiędzy grupami u chorych w wieku 60 lat i starszych była **znamienna statystycznie na korzyść RoPeg** (NNT=4).

W czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia (badanie *PROUD-PV*), najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w grupie RoPeg były zaburzenia krwi i układu chłonnego (ok. 24% chorych), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (22,0% chorych) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ok. 21% chorych). Pozostałe działania niepożądane w grupie badanej występowały nie częściej niż u 15% chorych. Natomiast najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w grupie HU były zaburzenia krwi i układu chłonnego (52% chorych), zaburzenia żołądka i jelit (22%) oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (ok. 12%). Pozostałe działania niepożądane w grupie HU nie występowały częściej niż u 10% chorych.

W 12. miesiącu obserwacji w badaniu *PROUD-PV* różnice pomiędzy grupami w częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem (TEAE), trombocytopenii (ok. 14% chorych w grupie RoPeg vs ok. 27% w grupie HU), leukopenii (odpowiednio ok. 9% vs 21% chorych), niedokrwistości (odpowiednio 5,5% vs 22% chorych), zaburzeń żołądka i jelit ogółem

(TEAE) (odpowiednio ok. 7% vs 22% chorych), nudności (odpowiednio ok. 1% vs ok. 9% chorych), zmniejszenia liczby płytek krwi (TEAE) (odpowiednio ok. 2% vs 11% chorych) były **istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej**.

W 12. miesiącu leczenia w badaniu *PROUD-PV* różnice pomiędzy grupami w zakresie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem (TEAE) (w tym bólu mięśni i stawów), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem (TEAE) (w tym objawów grypopodobnych), zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem (TEAE) (w tym wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy, AIAT oraz enzymów wątrobowych) były istotne statystycznie na niekorzyść RoPeg.

W 36. miesiącu leczenia istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RoPeg raportowano tylko w przypadku występowania zaburzeń endokrynologicznych, będących zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania.

Dla okresu obserwacji równego 43,2 miesięcy istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami na niekorzyść grupy badanej została odnotowana w przypadku wzrostu aktywności glutamylotransferazy.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

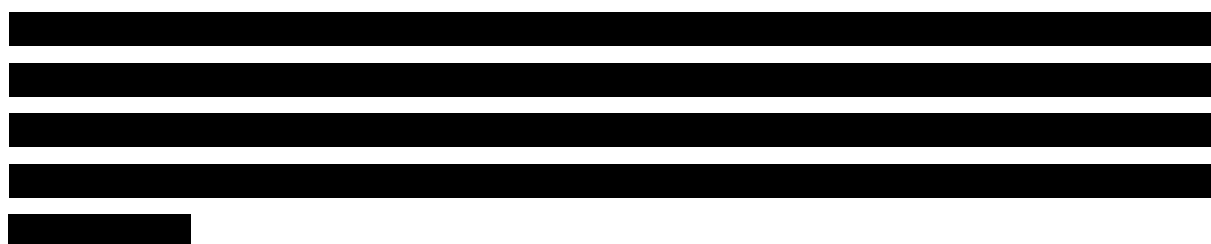












Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Działania niepożądane												
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Działania niepożądane (TEAE) ogółem	Ogółem	76 (59,8)	127	96 (75,6)	127	0,48 (0,28; 0,82)	-0,16 (-0,27; -0,04)	NNT=7 (4; 25)	TAK	
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Działania niepożądane ogółem		95 (74,8)	127	100 (78,7)	127	0,80 (0,45; 1,44)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	NIE	
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018b ab konf)</i>	45,6 mies.			95 (74,8)	127	100 (78,7)	127	0,80 (0,45; 1,44)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	NIE	
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies. (średnio 32,4 mies.)			Chorzy <60 r.ż.	38 (77,6)	49	29 (74,4)	39	1,19 (0,45; 3,18)	0,03 (-0,15; 0,21)	n/d	NIE
				Chorzy ≥60 r.ż.	29 (63,0)	46	33 (89,2)	37	0,21 (0,06; 0,69)	-0,26 (-0,43; -0,09)	NNT=4 (3; 12)	TAK
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf)</i>	48 mies.			Ogółem	b/d (28,7)	b/d**	b/d (22,9)	b/d**	Niemożliwe do obliczenia.			
												

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		11 (8,7)	127	5 (3,9)	127	2,31 (0,78; 6,86)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Nowotwory skóry (rak podstawnokomórkowy i czerniak) – AESI	Ogółem	0 (0,0)	127	3 (2,4)	127	0,13 (0,01; 1,29)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		Rak podstawnokomórkowy##		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (TEAE)	Ogółem	30 (23,6)	127	66 (52,0***)	127	0,29 (0,17; 0,49)	-0,28 (-0,40; -0,17)	NNT=4 (3; 6)	TAK
		Trombocytopenia (TEAE)		18 (14,2)	127	34 (26,8)	127	0,45 (0,24; 0,85)	-0,13 (-0,22; -0,03)	NNT=8 (5; 34)	TAK
		Leukopenia (TEAE)		11 (8,7)	127	27 (21,3)	127	0,35 (0,17; 0,74)	-0,13 (-0,21; -0,04)	NNT=8 (5; 25)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Niedokrwistość (TEAE)		7 (5,5)	127	28 (22,0)	127	0,21 (0,09; 0,49)	-0,17 (-0,25; -0,08)	NNT=6 (4; 13)	TAK
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Niedokrwistość ^{##}		1 (0,8)	127	1 (0,8)	127	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Niedokrwistość mikrocytarna ^{##}		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Trombocytopenia ^{##}		1 (0,8)	127	1 (0,8)	127	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Trombocytopenia		25 (19,7)	127	34 (26,8)	127	0,67 (0,37; 1,21)	-0,07 (-0,17; 0,03)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)	43,2 mies.	Leukopenia		24 (18,9)	127	28 (22,0)	127	0,82 (0,45; 1,52)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
		Niedokrwistość		12 (9,4)	127	28 (22,0)	127	0,37 (0,18; 0,76)	-0,13 (-0,21; -0,04)	NNT=8 (5; 25)	TAK p=0,0091 ^{^^}
Zaburzenia układu immunologicznego											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Łuszczyca ^{##}	Ogółem	1 (0,0)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Reumatoidalne zapalenie stawów ^{##}		1 (0,0)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia endokrynologiczne											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Zaburzenia endokrynologiczne ogółem – AESI	Ogółem	6 (4,7)	127	0 (0,0)	127	7,69 (1,53; 38,73)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH=20 (11; 100)	TAK
		Niedoczynność tarczycy ^{##}		2 (1,6)	127	0 (0,0)	127	7,45 (0,46; 119,73)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Zaburzenia psychiczne ogółem – AESI	Ogółem	2 (1,6)	127	1 (0,8)	127	2,02 (0,18; 22,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Depresja##	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Lęk##	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem (TEAE)	Ogółem	10 (7,9)	127	6 (4,7)	127	1,72 (0,61; 4,89)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Duszności###	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Skrzeplina wewnątrzsercowa	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Wrzód skórny##	Ogółem	0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
PROUD-PV, CONTI-PV	36 mies.	Zapalenie płuc##	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
(Gisslinger 2020)											
Zaburzenia żołądka i jelit											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem (TEAE)	Ogółem	9 (7,1)	127	28 (22,0)	127	0,27 (0,12; 0,60)	-0,15 (-0,23; -0,06)	NNT=7 (5; 17)	TAK
		Biegunka (TEAE)		4 (3,1)	127	7 (5,5)	127	0,56 (0,16; 1,95)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		Nudności (TEAE)		1 (0,8)	127	12 (9,4)	127	0,08 (0,01; 0,59)	-0,09 (-0,14; -0,03)	NNT=12 (8; 34)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (TEAE)	Ogółem	15 (11,8)	127	10 (7,9)	127	1,57 (0,68; 3,63)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
		Świąd (TEAE)		7 (5,5)	127	4 (3,1)	127	1,79 (0,51; 6,29)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (TEAE)	Ogółem	19 (15,0)	127	1 (0,8)	127	22,17 (2,92; 168,31)	0,14 (0,08; 0,21)	NNH=7 (4; 12)	TAK
		Ból mięśni (TEAE)		9 (7,1)	127	0 (0,0)	127	7,89 (2,09; 29,76)	0,07 (0,02; 0,12)	NNH=14 (8; 50)	TAK
		Ból stawów (TEAE)		7 (5,5)	127	0 (0,0)	127	7,76 (1,73; 34,75)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem – AESI	Ogółem	2 (1,6)	127	0 (0,0)	127	7,45 (0,46; 119,73)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Zespół Sjögrena ^{##}		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (TEAE)	Ogółem	27 (21,3)	127	11 (8,7)	127	2,85 (1,34; 6,03)	0,13 (0,04; 0,21)	NNH=7 (4; 25)	TAK
		Zmęczenie (TEAE)		10 (7,9)	127	8 (6,3)	127	1,27 (0,48; 3,33)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		Objawy grypopodobne (TEAE)		7 (5,5)	127	0 (0,0)	127	7,76 (1,73; 34,75)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Gorączka ^{##}	Ogółem	0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Nietolerancja leku ^{##}		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (TEAE)	Ogółem	28 (22,0)	127	15 (11,8)	127	2,11 (1,07; 4,18)	0,10 (0,01; 0,19)	NNH=10 (5; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (TEAE)		12 (9,4)	127	0 (0,0)	127	8,09 (2,54; 25,74)	0,09 (0,04; 0,15)	NNH=11 (6; 25)	TAK
		Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) (TEAE)		7 (5,5)	127	0 (0,0)	127	7,76 (1,73; 34,75)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT)##		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (TEAE)		7 (5,5)	127	0 (0,0)	127	7,76 (1,73; 34,75)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
		Zmniejszenie liczby płytek krwi (TEAE)		2 (1,6)	127	14 (11,0#)	127	0,13 (0,03; 0,58)	-0,09 (-0,15; -0,04)	NNT=12 (7; 25)	TAK
		Wzrost aktywności AspAT##		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)	43,2 mies.	Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy		14 (11,0)	127	0 (0,0)	127	8,23 (2,81; 24,14)	0,11 (0,05; 0,17)	NNH=9 (5; 20)	TAK p<0,0001###

*w badaniu CONTI-PV interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowała terapię HU

**na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe dokładne dopasowanie liczby chorych n, dlatego odstąpiono od jej szacowania

***w dokumencie EMA 2018 podano odsetek 50,4%. Nie jest znana przyczyna rozbieżności

#w dokumencie EMA 2018 podano odsetek 6,3%. Nie jest znana przyczyna rozbieżności

##zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia z powodu toksyczności stosowanego leczenia

###dane przedstawione przez autorów badania

3.15.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 12. miesiącu w badaniu *PROUD-PV* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11% chorych w grupie chorych otrzymujących interwencję badaną oraz u 8,7% chorych stosujących HU.

Mając na uwadze analizę w podgrupach chorych ze względu na wiek, w 43,2 mies. obserwacji wśród chorych <60 r.ż. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 6% w grupie chorych otrzymujących RoPeg oraz u ok. 10% chorych z grupy BAT. Wśród chorych ≥60 r.ż. częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio ok. 22% i 24% chorych. Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.



W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 40.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Ciężkie TEAE ogółem**	Ogółem	14 (11,0)	127	11 (8,7)	127	1,31 (0,57; 3,00)	0,02 (-0,05; 0,10)	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies. (średnio 32,4 mies.)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Chorzy <60 r.ż.	3 (6,1)	49	4 (10,3)	39	0,57 (0,12; 2,72)	-0,04 (-0,16; 0,08)	NIE
			Chorzy ≥60 r.ż.	10 (21,7)	46	9 (24,3)	37	0,86 (0,31; 2,41)	-0,03 (-0,21; 0,16)	NIE
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*w badaniu *CONTI-PV* interwencję kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowała terapię HU

**w dokumencie *EMA 2018* zamieszczono informację, że w badaniu *CONTI-PV* dodatkowo zaobserwowano 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie u 7 chorych (N=171) (3,2% chorych w grupie RoPeg oraz 2,1% w grupie BAT)

3.15.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 12 miesięcy badania *PROUD-PV* odnotowano u 85% chorych stosujących RoPeg i u 89% stosujących HU. W 36. miesiącu badania *PROUD-PV / CONTI-PV* odsetek ten wynosił odpowiednio 89,8% w grupie RoPeg oraz 90,6% w grupie BAT. Analiza w dłuższej perspektywie czasu (dane dostępne dla okresu obserwacji do 43,2 mies. i 45,6 mies.) wskazuje na zbliżony odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane, jak dla 36. miesiąca badania *PROUD-PV / CONTI-PV*. W podgrupach wiekowych w okresie obserwacji do 43,2 mies. u chorych w wieku <60. lat w grupie RoPeg zdarzenie niepożądane wystąpiło u 89,8% chorych, a w grupie BAT u 92,3% chorych. Mając na uwadze chorych ≥60 lat odsetki te wynosiły odpowiednio 93,5% w grupie RoPeg i 91,9% chorych w grupie BAT. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Warto zwrócić uwagę, że jednocześnie według dokumentu *EMA 2018* zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, 12 mies. OBS) została uznana za zdarzenia wyleczone (u 74% chorych w grupie RoPeg oraz u 86,6% chorych w grupie HU).

Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia (u około 89-90% chorych w obu grupach w 36. miesiącu badania *CONTI-PV*). Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia) wystąpiły u 31,5% chorych otrzymujących interwencję badaną i u 26% chorych stosujących interwencję kontrolną. Biorąc pod uwagę analizę bezpieczeństwa z uwzględnieniem podgrup chorych (OBS 43,2 miesięcy), zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia nasilenia występowały nieco częściej u chorych ≥60 lat (34,8% chorych w grupie RoPeg vs 37,8% chorych w grupie BAT) niż u chorych młodszych (20,4% chorych w grupie RoPeg vs 25,6% chorych w grupie BAT). Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane 4. stopnia występowały z częstością poniżej 2,5% – w 36. miesiącu badania *CONTI-PV* odsetek ten wynosił 2,4% w grupie RoPeg oraz 0,8% w grupie chorych stosujących BAT. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Analiza dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) wykazała, że w badaniu *PROUD-PV* w 12. miesiącu obserwacji takie zdarzenia wystąpiły u 8,7% chorych w ramieniu RoPeg oraz u 3,1% chorych w ramieniu HU. Analiza wykonana przez EMA obejmowała przede wszystkim zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz zakrzepowo-zatorowe, które raportowano u 8,7% chorych stosujących RoPeg i u 5,5% chorych stosujących HU

(różnica między grupami nieistotna statystycznie). Podano, że do grupy tych zdarzeń zaliczano również zaburzenia psychiczne, zaburzenia w obrębie oka oraz zaburzenia immunologiczne. Podczas gdy nie wykazano wpływu leczenia na występowanie zaburzeń oka, uznano, że podczas stosowania interferonów istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych (depresja, lęk) oraz immunologicznych. Dostępne dane nie wskazują jednak na szczególne ryzyko stosowania RoPeg w porównaniu z HU.

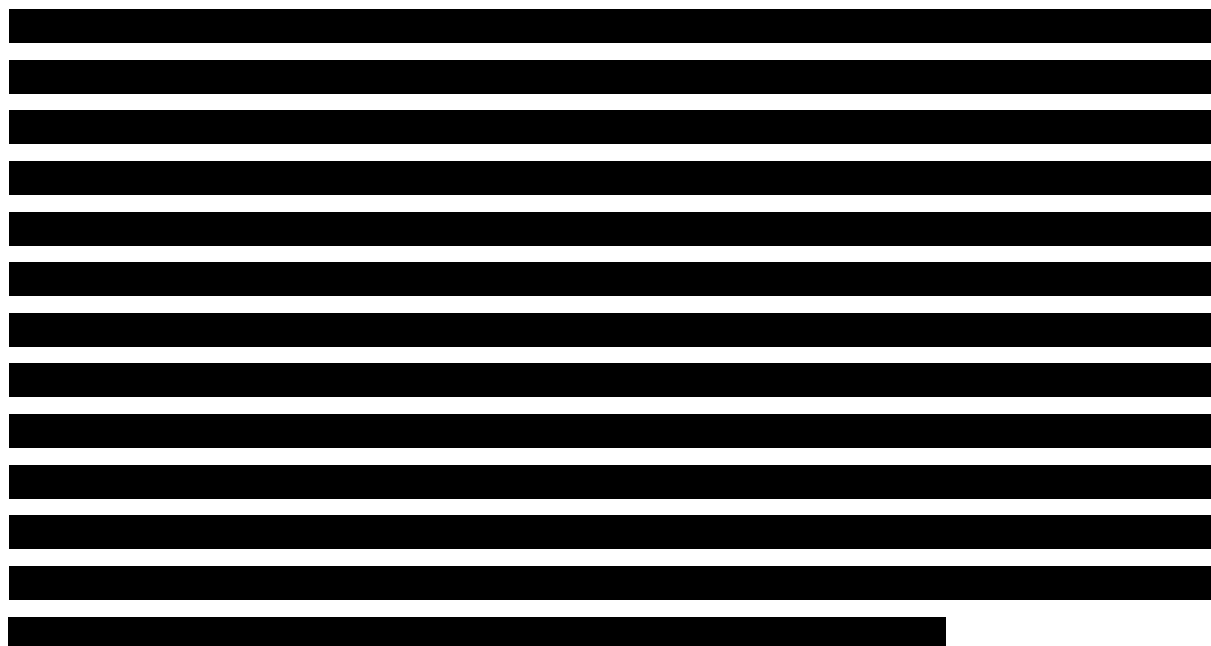
W 36 mies. AESI z kategorii nowotworów wystąpiły u 7,1% chorych otrzymujących RoPeg oraz u ok. 8% chorych otrzymujących BAT. W 36 mies. transformacja białaczkowa nie wystąpiła u żadnego chorego z grupy badanej, natomiast w grupie kontrolnej została odnotowana u 1,6% chorych. W abstrakcie konferencyjnym *Kiladjian 2019* raportowano, że w 48 mies. terapii transformacja białaczkowa związana z chorobą wystąpiła u 1 chorego w grupie badanej i u 1 chorego w grupie kontrolnej. W ramach AESI raportowano także zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia psychiczne, zaburzenia serca i naczyniowe, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia oka, zaburzenia układu immunologicznego – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w żadnej z wymienionych kategorii.

Dodatkowo w 43,2 mies. obserwacji w badaniu *CONTI-PV* w podgrupach wiekowych wśród chorych poniżej 60. r.ż. jakiegokolwiek AESI zaobserwowano u 6,1% chorych w grupie RoPeg oraz u 2,6% w grupie BAT. Wśród chorych w wieku 60 lat i starszych odsetki te wynosiły odpowiednio 13% chorych w grupie RoPeg i 10,8% chorych z grupy BAT.

W czasie 12 miesięcy w badaniu *PROUD-PV* w ramieniu RoPeg najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (TEAE) to: zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (37,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (28,3% chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (27,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (26,0% chorych), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (23,6% chorych) oraz zaburzenia układu nerwowego (21,3% chorych). Natomiast w ramieniu HU najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (TEAE) to: zaburzenia krwi i układu chłonnego (54,3% chorych), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ogółem 34,6% chorych), zaburzenia żołądka i jelit (ogółem 33,1%), zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem po 20,5%).




















Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RoPeg odnotowano w przypadku częstości występowania: dla 12 mies. OBS – TEAE o łagodnym stopniu nasilenia, grypy, zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, trombocytopenii, leukopenii, bólu mięśni, zaburzeń żołądka i jelit ogółem, nudności, dla 36 mies. OBS – zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki leku, niedokrwistości ogółem i 1.-2. stopnia, nudności ogółem i 1.-2. stopnia, zmniejszenia liczby płytek krwi 1.-2. stopnia, dla 12., 36. OBS – niedokrwistości ogółem.

Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RoPeg odnotowano w przypadku częstości występowania: dla 12 mies. OBS – TEAE wyleczonych, ból mięśni zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem, wzrostu aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrostu aktywności AIAT i AspAT, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, dla 36 mies. – ból stawów ogólnie oraz 1.-2. stopnia, wzrostu aktywności gamma-glutamylotransferazy 1.-3. stopnia, wzrostu aktywności AIAT 1.-2. stopnia, wzrost aktywności AspAT ogółem oraz 1.-2. stopnia, wzrostu aktywności enzymów wątrobowych 1.-2. stopnia.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.











Tabela 40.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych


Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
Zdarzenia niepożądane											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	108 (85,0)	127	113 (89,0)	127	0,70 (0,34; 1,47)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.			114 (89,8)	127	115 (90,6)	127	0,92 (0,40; 2,09)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a abs konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.			114 (89,8)	127	113 (89,0)	127	1,09 (0,49; 2,41)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a abs konf + prezentacja)</i>			Chorzy <60 r.ż.	44 (89,8)	49	36 (92,3)	39	0,73 (0,16; 3,28)	-0,03 (-0,14; 0,09)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018b ab konf)</i>			45,6 mies.	114 (89,8)	127	115 (90,6)	127	0,92 (0,40; 2,09)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
											
											







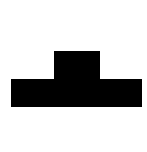



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a abs konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 . stopnia		35 (27,6)	127	33 (26,0)	127	1,08 (0,62; 1,89)	0,02 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a abs konf + prezentacja)</i>			Chorzy <60 r.ż.	10 (20,4)	49	10 (25,6)	39	0,74 (0,27; 2,02)	-0,05 (-0,23; 0,13)	n/d	NIE
			Chorzy ≥ 60 r.ż.	16 (34,8)	46	14 (37,8)	37	0,88 (0,36; 2,15)	-0,03 (-0,24; 0,18)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku	Ogółem	51 (40,2)	127	74 (58,3)	127	0,48 (0,29; 0,79)	-0,18 (-0,30; -0,06)	NNT=6 (4; 17)	TAK
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		29 (22,8)	127	23 (18,1)	127	1,34 (0,72; 2,47)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	TEAE o łagodnym stopniu nasilenia (1. stopnia)	Ogółem	11 (52,4)	21 ^{^^}	3 (18,8)	16 ^{^^}	4,77 (1,04; 21,79)	0,34 (0,05; 0,62)	NNH=2 (1; 20)	TAK
		TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia (2. stopnia)		84 (66,1)	127	98 (77,2)	127	0,58 (0,33; 1,01)	-0,11 (-0,22; -0,0002)	NNT=10 (5; 5000)	TAK
		TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia (2. stopnia)		73 (57,5)	127	80 (63,0)	127	0,79 (0,48; 1,31)	-0,06 (-0,18; 0,07)	n/d	NIE
		TEAE o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		21 (16,5)	127	26 (20,5)	127	0,77 (0,41; 1,45)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
		TEAE o zagrażającym życiu stopniu nasilenia (4. stopnia)		1 (0,8)	127	1 (0,8)	127	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE







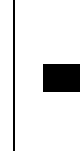



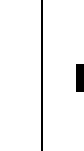
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Zdarzenia niepożądane o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)	Ogółem	113 (89,0)	127	114 (89,8)	127	0,92 (0,41; 2,05)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		40 (31,5)	127	33 (26,0)	127	1,31 (0,76; 2,26)	0,06 (-0,06; 0,17)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane o zagrażającym życiu stopniu nasilenia (4. stopnia)		3 (2,4)	127	1 (0,8)	127	3,05 (0,31; 29,71)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	AESI ogółem	Ogółem	11 (8,7)	127	4 (3,1)	127	2,92 (0,90; 9,42)	0,06 (-0,003; 0,11)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.		Chorzy <60 rż.	3 (6,1)	49	1 (2,6)	39	2,48 (0,25; 24,81)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
			Chorzy ≥60 rż.	6 (13,0)	46	4 (10,8)	37	1,24 (0,32; 4,76)	0,02 (-0,12; 0,16)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	TEAE ogółem	Ogółem	104 (81,9)	127	111 (87,4)	127	0,65 (0,33; 1,30)	-0,06 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem		92 (72,4)	127	82 (64,6)	127	1,44 (0,85; 2,46)	0,08 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE
		TEAE związane z chorobą		38 (29,9)	127	27 (21,3)	127	1,58 (0,89; 2,80)	0,09 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE
		TEAE niezwiązane z chorobą		100 (78,7)	127	111 (87,4)	127	0,53 (0,27; 1,05)	-0,09 (-0,18; 0,01)	n/d	NIE
		TEAE trwające / niewyleczone		54 (42,5)	127	40 (31,5)	127	1,61 (0,96; 2,69)	0,11 (-0,01; 0,23)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		TEAE wyleczone		94 (74,0)	127	110 (86,6)	127	0,44 (0,23; 0,84)	-0,13 (-0,22; -0,03)	NNH=7 (4; 33)	TAK
		TEAE wyleczone z pozostawieniem następstw		8 (6,3)	127	7 (5,5)	127	1,15 (0,41; 3,28)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		TEAE w trakcie wyleczenia		2 (1,6)	127	7 (5,5)	127	0,27 (0,06; 1,35)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (TEAE)	Ogółem	33 (26,0)	127	44 (34,6)	127	0,66 (0,39; 1,14)	-0,09 (-0,20; 0,03)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli (TEAE)		4 (3,1)	127	8 (6,3)	127	0,48 (0,14; 1,65)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
		Grypa (TEAE)		2 (1,6)	127	10 (7,9)	127	0,19 (0,04; 0,87)	-0,06 (-0,11; -0,01)	NNT=17 (10; 100)	TAK
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Grypa o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		4 (3,1)	127	10 (7,9)	127	0,38 (0,12; 1,25)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
		Grypa o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		2 (1,6)	127	2 (1,6)	127	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli ogółem	7 (5,5)	127	13 (10,2)	127	0,51 (0,20; 1,33)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE	
		Zapalenie nosogardzieli o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)	7 (5,5)	127	13 (10,2)	127	0,51 (0,20; 1,33)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE	
		Zapalenie jamy ustnej o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)	2 (1,6)	127	2 (1,6)	127	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N*	n (%)	N**					
		Zapalenie jamy ustnej o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)												
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem – AESI Czerniak złośliwy	Ogółem	9 (7,1)	127	10 (7,9)	127	0,89 (0,35; 2,28)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE	
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.			0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018b ab konf)</i>	45,6 mies.			0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf)</i>	48 mies.			0 (0,0)	b/d	1 (b/d)	b/d	Niemożliwe do obliczenia.				
												
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger)</i>	43,2 mies.	Glejak		1 (0,8)^	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
											
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Ostra białaczka		0 (0,0)	127	2 (1,6)	127	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018b ab konf)</i>	45,6 mies.			0 (0,0)	127	2 (1,6)	127	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf)</i>	48 mies.			Transformacja białaczkowa (ostra białaczka) związana z chorobą	1 (b/d)	b/d	1 (b/d)	b/d	Niemożliwe do obliczenia.		
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Rak podstawnokomórkowy		0 (0,0)	127	2 (1,6)	127	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018b ab konf)</i>	45,6 mies.			0 (0,0)	127	2 (1,6)	127	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf)</i>	48 mies.			0 (0,0)	b/d	2 (b/d)	b/d	Niemożliwe do obliczenia.			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Rak podstawnokomórkowy o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Rak podstawnokomórkowy o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Gruzołak nadnerczy o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Gruzołak nadnerczy o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Ostra białaczka o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf)	48 mies.	Ostra białaczka		0 (0,0)	b/d	2 (b/d)	b/d	Niemożliwe do obliczenia.			
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Nowotwór wyrostka robaczkowego o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Rak z komórek nabłonka przejściowego pęcherza moczowego o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		Rak przewodu żółciowego o zagrażającym życiu stopniu nasilenia (4. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
											
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (TEAE)	Ogółem	36 (28,3)	127	69 (54,3)	127	0,33 (0,20; 0,56)	-0,26 (-0,38; -0,14)	NNT=4 (3; 8)	TAK
		Trombocytopenia (TEAE)		19 (15,0)	127	36 (28,3)	127	0,44 (0,24; 0,83)	-0,13 (-0,23; -0,03)	NNT=8 (5; 34)	TAK
		Leukopenia (TEAE)		11 (8,7)	127	27 (21,3)	127	0,35 (0,17; 0,74)	-0,13 (-0,21; -0,04)	NNT=8 (5; 25)	TAK
		Niedokrwistość (TEAE)		8 (6,3)	127	31 (24,4)	127	0,21 (0,09; 0,47)	-0,18 (-0,27; -0,10)	NNT=6 (4; 10)	TAK
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Niedokrwistość		16 (12,6)	127	32 (25,2)	127	0,43 (0,22; 0,83)	-0,13 (-0,22; -0,03)	NNT=8 (5; 34)	TAK
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Niedokrwistość o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		16 (12,6)	127	31 (24,4)	127	0,45 (0,23; 0,87)	-0,12 (-0,21; -0,02)	NNT=9 (5; 50)	TAK
		Niedokrwistość o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	2 (1,6)	127	0,50 (0,04; 5,54)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Leukopenia		25 (19,7)	127	29 (22,8)	127	0,83 (0,45; 1,51)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Leukopenia o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		23 (18,1)	127	28 (22,0)	127	0,78 (0,42; 1,45)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	NIE
		Leukopenia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		3 (2,4)	127	6 (4,7)	127	0,49 (0,12; 2,00)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		Trombocytopenia		28 (22,0)	127	37 (29,1)	127	0,69 (0,39; 1,21)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Trombocytopenia o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		27 (21,3)	127	36 (28,3)	127	0,68 (0,38; 1,21)	-0,07 (-0,18; 0,03)	n/d	NIE
		Trombocytopenia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		3 (2,4)	127	5 (3,9)	127	0,59 (0,14; 2,52)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		Neutropenia o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		3 (2,4)	127	4 (3,1)	127	0,74 (0,16; 3,39)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		Neutropenia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		2 (1,6)	127	2 (1,6)	127	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Granulocytopenia o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		1 (0,8)	127	1 (0,8)	127	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Granulocytopenia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

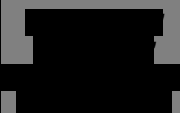









Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		Niedokrwistość mikrocytarna o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Niedokrwistość mikrocytarna o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego											
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Łuszczyca o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)	Ogółem	1 (0,8)	127	1 (0,8)	127	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Łuszczyca o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Łuszczyca – AESI	Chorzy <60 r.ż.	1 (2,0)	49	0 (0,0)	39	6,03 (0,12; 311,50)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia endokrynologiczne											
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Zaburzenia endokrynologiczne – AESI	Ogółem	8 (6,3)	127	2 (1,6)	127	4,20 (0,87; 20,19)	0,05 (-0,0002; 0,09)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.			5 (3,9)	127	1 (0,8)	127	5,16 (0,59; 44,84)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>		Nadczynność tarczycy – AESI	Chorzy <60 r.ż.	1 (2,0)	49	0 (0,0)	39	6,03 (0,12; 311,50)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Niedoczynność tarczycy – AESI		1 (2,0)	49	0 (0,0)	39	6,03 (0,12; 311,50)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy – AESI	Chorzy ≥60 r.ż.	0 (0,0)	46	1 (2,7)	37	0,11 (0,00; 5,47)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia oka											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia oka ogółem (TEAE)	Ogółem	19 (15,0)	127	14 (11,0)	127	1,42 (0,68; 2,97)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Zaćma o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		7 (5,5)	127	3 (2,4)	127	2,41 (0,61; 9,54)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
		Zaćma o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Uszkodzenie siatkówki – AESI	Chorzy ≥60 r.ż.	1 (2,2)	46	0 (0,0)	37	6,08 (0,12; 313,41)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem (TEAE)	Ogółem	7 (5,5)	127	8 (6,3)	127	0,87 (0,30; 2,47)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem (TEAE)	Ogółem	13 (10,2)	127	9 (7,1)	127	1,50 (0,62; 3,63)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N*	n (%)	N**						
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Cukrzycowa dekompenacja metaboliczna o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE		
Zaburzenia psychiczne													
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia psychiczne ogółem (TEAE)	Ogółem	16 (12,6)	127	10 (7,9)	127	1,69 (0,73; 3,87)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE		
		Depresja (TEAE)		2 (1,6)	127	1 (0,8)	127	2,02 (0,18; 22,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		
		Lęk (TEAE)		4 (3,1)	127	3 (2,4)	127	1,34 (0,29; 6,13)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE		
		Zaburzenia lękowe (TEAE)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE		
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Zaburzenia psychiczne ogółem – AESI			5 (3,9)	127	6 (4,7)	127	0,83 (0,25; 2,78)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE	
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.				3 (2,4)	127	1 (0,8)	127	3,05 (0,31; 29,71)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	
<i>PROUD-PV, CONTI-PV</i>	36 mies.			Lęk o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		4 (3,1)	127	3 (2,4)	127	1,34 (0,29; 6,13)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>(Gisslinger 2020)</i>		Lęk o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Depresja o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		3 (2,4)	127	2 (1,6)	127	1,51 (0,25; 9,21)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		Depresja o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Drażliwość	≥60 r.ż.	1 (2,2)	46	0 (0,0)	37	6,08 (0,12; 313,41)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Lęk/depresja	≥60 r.ż.	1 (2,2)	46	0 (0,0)	37	6,08 (0,12; 313,41)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Depresja	<60 r.ż.	0 (0,0)	49	1 (2,6)	39	0,10 (0,002; 5,41)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem (TEAE)	Ogółem	27 (21,3)	127	26 (20,5)	127	1,05 (0,57; 1,92)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
		Ból głowy (TEAE)		12 (9,4)	127	12 (9,4)	127	1,00 (0,43; 2,32)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		Zawroty głowy (TEAE)		12 (9,4)	127	10 (7,9)	127	1,22 (0,51; 2,94)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Ból głowy ogółem		15 (11,8)	127	16 (12,6)	127	0,93 (0,44; 1,97)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		Ból głowy o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		15 (11,8)	127	16 (12,6)	127	0,93 (0,44; 1,97)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		Zawroty głowy ogółem		14 (11,0)	127	10 (7,9)	127	1,45 (0,62; 3,40)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Zawroty głowy o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		14 (11,0)	127	10 (7,9)	127	1,45 (0,62; 3,40)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Złamanie podstawy czaszki o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Neuropatia cukrzycowa o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Encefalopatia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia serca ogółem (TEAE)	Ogółem	12 (9,4)	127	10 (7,9)	127	1,22 (0,51; 2,94)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Zaburzenia serca/naczyniowe ogółem – AESI		13 (10,2)	127	7 (5,5)	127	1,95 (0,75; 5,07)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe – AESI		11 (8,7)	127	7 (5,5)	127	1,63 (0,61; 4,34)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
		Migotanie przedsionków – AESI		3 (2,4)	127	3 (2,4)	127	1,00 (0,20; 5,05)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Niewydolność serca – AESI		b/d	127	3 (2,4)	127	Niemożliwe do obliczenia.			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe ogółem – AESI	Ogółem	13 (10,2)	127	8 (6,3)	127	1,70 (0,68; 4,25)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
				4 (3,1)	127	4 (3,1)	127	1,00 (0,24; 4,09)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe									
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)	43,2 mies.	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – AESI	Ogółem	2 (1,6)	127	2 (1,6)	127	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)			Chorzy ≥60 r.ż.	1 (2,2)	46	1 (2,7)	37	0,80 (0,05; 13,24)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Kiladjian 2019 ab konf)	48 mies.	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe		b/d (1,1)	74	0 (0,0)	65	Niemożliwe do obliczenia.			
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Migotanie przedsionków o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)	Ogółem	5 (3,9)	127	2 (1,6)	127	2,56 (0,49; 13,45)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV		Migotanie przedsionków o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE











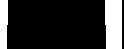

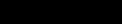
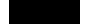
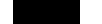




Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
(Gisslinger 2020)											
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)	43,2 mies.	Migotanie przedsionków – AESI		5 (3,9)	127	3 (2,4)	127	1,69 (0,40; 7,24)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Niewydolność serca o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Niewydolność serca o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)	43,2 mies.	Niewydolność serca – AESI		0 (0,0)	127	2 (1,6)	127	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Tachykardia zatokowa o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Tachykardia zatokowa o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Ostra niewydolność serca o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger)	43,2 mies.	Wysiłek osierdziowy – AESI	Chorzy ≥60 r.ż.	0 (0,0)	46	1 (2,7)	37	0,11 (0,002; 5,47)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>2018a ab konf + prezentacja</i>											
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Wysiłek osierdziowy o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)	Ogółem	0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Wymiana zastawki aortalnej o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Inne zaburzenia sercowo-naczyniowe ^{^^}		4 (3,1)	127	0 (0,0)	127	7,57 (1,05; 54,36)	0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia naczyniowe ogółem (TEAE)	Ogółem	11 (8,7)	127	15 (11,8)	127	0,71 (0,31; 1,61)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
		Nadciśnienie tętnicze (TEAE)		5 (3,9)	127	7 (5,5)	127	0,70 (0,22; 2,27)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Nadciśnienie tętnicze o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		5 (3,9)	127	6 (4,7)	127	0,83 (0,25; 2,78)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		Nadciśnienie tętnicze o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		4 (3,1)	127	5 (3,9)	127	0,79 (0,21; 3,03)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
		Wzrost ciśnienia krwi o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Wzrost ciśnienia krwi o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Udar – AESI	Ogółem	2 (1,6)	127	0 (0,0)	127	7,45 (0,46; 119,73)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			Chorzy ≥60 r.ż.	1 (2,2)	46	0 (0,0)	37	6,08 (0,12; 313,41)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	36 mies.	Udar niedokrwienny o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Udar niedokrwienny o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Choroba okluzyjna tętnic obwodowych o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Choroba okluzyjna tętnic obwodowych o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Okluzja tętnicy udowej o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Endarterektomia tętnic szyjnych o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Krwiak – AESI	Chorzy ≥60 r.ż.	0 (0,0)	46	1 (2,7)	37	0,11 (0,002; 5,47)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Krwiak pępowiny o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Przełom nadciśnieniowy o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (TEAE)	Ogółem	12 (9,4)	127	15 (11,8)	127	0,78 (0,35; 1,74)	-0,02 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
		Kaszel (TEAE)		7 (5,5)	127	5 (3,9)	127	1,42 (0,44; 4,61)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem (TEAE)	Ogółem	23 (18,1)	127	42 (33,1)	127	0,45 (0,25; 0,80)	-0,15 (-0,26; -0,04)	NNT=7 (4; 25)	TAK
		Nudności (TEAE)		3 (2,4)	127	15 (11,8)	127	0,18 (0,05; 0,64)	-0,09 (-0,16; -0,03)	NNT=12 (7; 34)	TAK
		Biegunka (TEAE)		8 (6,3)	127	10 (7,9)	127	0,79 (0,30; 2,06)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
		Ból brzucha (TEAE)		7 (5,5)	127	7 (5,5)	127	1,00 (0,34; 2,94)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Biegunka ogółem		12 (9,4)	127	14 (11,0)	127	0,84 (0,37; 1,90)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Biegunka o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		12 (9,4)	127	14 (11,0)	127	0,84 (0,37; 1,90)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Biegunka o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Nudności ogółem		4 (3,1)	127	15 (11,8)	127	0,24 (0,08; 0,75)	-0,09 (-0,15; -0,02)	NNT=12 (7; 50)	TAK
		Nudności o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		4 (3,1)	127	15 (11,8)	127	0,24 (0,08; 0,75)	-0,09 (-0,15; -0,02)	NNT=12 (7; 50)	TAK
		Ból brzucha o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		8 (6,3)	127	7 (5,5)	127	1,15 (0,41; 3,28)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		Ból brzucha o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie wyrostka robaczkowego o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Kolektomia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem (TEAE)	Ogółem	7 (5,5)	127	4 (3,1)	127	1,79 (0,51; 6,29)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies	Kamica żółciowa o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		3 (2,4)	127	3 (2,4)	127	1,00 (0,20; 5,05)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Kamica żółciowa o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego o zagrażającym życiu stopniu nasilenia (4. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zakaźne zapalenie dróg żółciowych o zagrażającym życiu stopniu nasilenia (4. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (TEAE)	Ogółem	23 (18,1)	127	21 (16,5)	127	1,12 (0,58; 2,14)	0,02 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE
		Świąd (TEAE)		10 (7,9)	127	8 (6,3)	127	1,27 (0,48; 3,33)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Trądzikopodobne zapalenie skóry – AESI	Chorzy ≥60 r.ż.	1 (2,2)	46	0 (0,0)	37	6,08 (0,12; 313,41)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
											
											













Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
[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]		[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]	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej ogółem (TEAE)	Ogółem	30 (23,6)	127	19 (15,0)	127	1,76 (0,93; 3,32)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE
		Ból stawów (TEAE)		12 (9,4)	127	4 (3,1)	127	3,21 (1,01; 10,23)	0,06 (0,004; 0,12)	n/d	NIE
		Ból mięśni (TEAE)		11 (8,7)	127	3 (2,4)	127	3,92 (1,07; 14,40)	0,06 (0,01; 0,12)	NNH=16 (8; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Ból pleców (TEAE)		9 (7,1)	127	4 (3,1)	127	2,35 (0,70; 7,82)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		Ból w kończynie (TEAE)		9 (7,1)	127	3 (2,4)	127	3,15 (0,83; 11,93)	0,05 (-0,005; 0,10)	n/d	NIE
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem – AESI		2 (1,6)	127	0 (0,0)	127	7,45 (0,46; 119,73)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Ból stawów		15 (11,8)	127	5 (3,9)	127	3,27 (1,15; 9,28)	0,08 (0,01; 0,14)	NNH=12 (7; 100)	TAK
		Ból stawów o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		15 (11,8)	127	5 (3,9)	127	3,27 (1,15; 9,28)	0,08 (0,01; 0,14)	NNH=12 (7; 100)	TAK
		Ból stawów o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Ból w kończynie o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		10 (7,9)	127	5 (3,9)	127	2,09 (0,69; 6,28)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
		Ból w kończynie o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Choroba zwyrodnieniowa stawów o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		4 (3,1)	127	1 (0,8)	127	4,10 (0,45; 37,18)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Choroba zwyrodnieniowa stawów o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		Ból szyi o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		2 (1,6)	127	0 (0,0)	127	7,45 (0,46; 119,73)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Ból szyi o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Reaktywne zapalenie stawów o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Reaktywne zapalenie stawów o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Złamanie kończyny górnej o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Artroplastyka stawu barkowego o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Artroplastyka stawu kolanowego o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Zespół Sjögrena – AESI	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger)</i>			Chorzy ≥60 r.ż.	1 (2,2)	46	0 (0,0)	37	6,08 (0,12; 313,41)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
<i>2018a ab konf + prezentacja</i>											
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja)</i>	43,2 mies.	Reumatoidalne zapalenie stawów – AESI	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
<i>PROUD-PV (EMA 2018)</i>	12 mies.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem (TEAE)	Ogółem	7 (5,5)	127	9 (7,1)	127	0,76 (0,28; 2,12)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
<i>PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)</i>	36 mies.	Zakażenie dróg moczowych o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		8 (6,3)	127	5 (3,9)	127	1,64 (0,52; 5,16)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Ostre uszkodzenie nerek o zagrażającym życiu stopniu nasilenia (4. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Kamica moczowa o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
PROUD-PV (EMA 2018)	█	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (TEAE)	Ogółem	35 (27,6)	127	26 (20,5)	127	1,48 (0,83; 2,64)	0,07 (-0,03; 0,18)	n/d	NIE
		Rumień w miejscu podania (TEAE)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Ból w miejscu podania (TEAE)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Świąd w miejscu podania (TEAE)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zmęczenie (TEAE)		16 (12,6)	127	17 (13,4)	127	0,93 (0,45; 1,94)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		Astenia (TEAE)		7 (5,5)	127	5 (3,9)	127	1,42 (0,44; 4,61)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Objawy grypopodobne (TEAE)		7 (5,5)	127	2 (1,6)	127	3,65 (0,74; 17,90)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		Gorączka (TEAE)		7 (5,5)	127	2 (1,6)	127	3,65 (0,74; 17,90)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Zmęczenie		17 (13,4)	127	18 (14,2)	127	0,94 (0,46; 1,91)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
		Zmęczenie o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		17 (13,4)	127	17 (13,4)	127	1,00 (0,49; 2,06)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		Zmęczenie o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		Astenia o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		10 (7,9)	127	6 (4,7)	127	1,72 (0,61; 4,89)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
		Astenia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Grypa o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		4 (3,1)	127	10 (7,9)	127	0,38 (0,12; 1,25)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
		Grypa o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		2 (1,6)	127	2 (1,6)	127	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Niewydolność wielonarządowa o zagrażającym życiu stopniu nasileniu (4. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny o zagrażającym życiu stopniu nasileniu (4. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Pogorszenie się stanu ogólnego wg ECOG o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		 ##									
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (TEAE)	Ogółem	48 (37,8)	127	24 (18,9)	127	2,61 (1,47; 4,62)	0,19 (0,08; 0,30)	NNH=5 (3; 12)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (TEAE)		18 (14,2)	127	1 (0,8)	127	20,81 (2,73; 158,42)	0,13 (0,07; 0,20)	NNH=7 (5; 14)	TAK
		Wzrost aktywności AIAT (TEAE)		9 (7,1)	127	1 (0,8)	127	9,61 (1,20; 77,02)	0,06 (0,02; 0,11)	NNH=16 (9; 50)	TAK
		Wzrost aktywności AspAT (TEAE)		8 (6,3)	127	1 (0,8)	127	8,47 (1,04; 68,75)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
		Zmniejszenie liczby płytek krwi (TEAE)		2 (1,6)	127	8 (6,3)	127	0,24 (0,05; 1,14)	-0,05 (-0,09; 0,0002)	n/d	NIE
		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (TEAE)		7 (5,5)	127	0 (0,0)	127	7,76 (1,73; 34,75)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
CONTI-PV (EMA 2018)	36 mies.	Podwyższona liczba przeciwciał przeciwtarczycowych (przeciwiła przeciwko tyreoglobulinie)		6 (4,7)***	127	b/d (b/d)	127	Niemożliwe do obliczenia.			
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy		24 (18,9)	127	b/d (b/d)	127	Niemożliwe do obliczenia.			
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		20 (15,7)	127	2 (1,6)	127	11,68 (2,67; 51,13)	0,14 (0,07; 0,21)	NNH=7 (4; 14)	TAK
		Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		9 (7,1)	127	2 (1,6)	127	4,77 (1,01; 22,52)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy o zagrażającym życiu stopniu nasilenia (4. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Wzrost aktywności AIAT		17 (13,4)	127	b/d (b/d)	127	Niemożliwe do obliczenia.			
		Wzrost aktywności AIAT o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		16 (12,6)	127	2 (1,6)	127	9,01 (2,03; 40,06)	0,11 (0,05; 0,17)	NNH=9 (5; 20)	TAK
		Wzrost aktywności AIAT o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		5 (3,9)	127	0 (0,0)	127	7,63 (1,30; 44,67)	0,04 (0,003; 0,08)	NNH=25 (12; 333)	TAK
		Wzrost aktywności AspAT		13 (10,2)	127	2 (1,6)	127	7,13 (1,57; 32,27)	0,09 (0,03; 0,14)	NNH=11 (7; 33)	TAK
		Wzrost aktywności AspAT o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		13 (10,2)	127	2 (1,6)	127	7,13 (1,57; 32,27)	0,09 (0,03; 0,14)	NNH=11 (7; 33)	TAK
		Wzrost aktywności AspAT o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		3 (2,4)	127	0 (0,0)	127	7,51 (0,77; 72,83)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczby płytek krwi o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		3 (2,4)	127	12 (9,4)	127	0,23 (0,06; 0,84)	-0,07 (-0,13; -0,01)	NNT=15 (8; 100)	TAK
		Zmniejszenie liczby płytek krwi o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	2 (1,6)	127	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczby białych krwinek o łagodnym do		5 (3,9)	127	4 (3,1)	127	1,26 (0,33; 4,81)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)									
		Zmniejszenie liczby białych krwinek o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		7 (5,5)	127	1 (0,8)	127	7,35 (0,89; 60,63)	0,05 (0,005; 0,09)	NNH=20 (11; 200)	TAK
		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Hipokalcemia o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		3 (2,4)	127	2 (1,6)	127	1,51 (0,25; 9,21)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		Hipokalcemia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		3 (2,4)	127	1 (0,8)	127	3,05 (0,31; 29,71)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zwiększenie liczby płytek krwi o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		2 (1,6)	127	2 (1,6)	127	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
		Zwiększenie liczby płytek krwi o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Hipokaliemia o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		2 (1,6)	127	1 (0,8)	127	2,02 (0,18; 22,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Hipokaliemia o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Wzrost stężenia bilirubiny we krwi o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Wzrost stężenia bilirubiny we krwi o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Wzrost aktywności lipazy o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Wzrost aktywności lipazy o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Hiponatremia o zagrażającym życiu stopniu nasileniu (4. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
PROUD-PV (EMA 2018)	12 mies.	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem (TEAE)	Ogółem	8 (6,3)	127	7 (5,5)	127	1,15 (0,41; 3,28)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	RoPeg		HU*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N**				
PROUD-PV, CONTI-PV (Gisslinger 2020)	36 mies.	Zabieg chirurgiczny zaćmy o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		0 (0,0)	127	4 (3,1)	127	0,13 (0,02; 0,95)	-0,03 (-0,07; 0,002)	n/d	NIE
		Zabieg chirurgiczny zaćmy o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Upadek o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia (1.-2. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Upadek o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		1 (0,8)	127	0 (0,0)	127	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Dehiscencja macicy o ciężkim stopniu nasilenia (3. stopnia)		0 (0,0)	127	1 (0,8)	127	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

*w badaniu CONTI-PV interwencją kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. *best available treatment*), mimo to zdecydowana większość (97%) chorych kontynuowało terapię HU

**wyniki dla populacji ogółem z badania CONTI-PV przedstawiono w przeliczeniu na liczbę chorych z populacji FAS z badania PROUD-PV (N=127); mimo iż w ab. konf. Gisslinger 2018b nie przedstawiono wartości N, również przyjęto liczebność równą 127 chorych

***w okresie >18 miesięcy leczenia; począwszy od 12 tyg. zaobserwowano 1 przypadek klinicznej nieprawidłowości przeciwko tyreoglobulinie podczas każdej z wizyt. Ponadto autorzy wskazali, iż w ramach badania PROUD-PV odnotowano 2 nieprawidłowe wartości dot. przeciwciał przeciwjądrowych w czasie 2 wizyt (22. tydzień i 9. miesiąc) – nie podano czy wyniki te dotyczyły 1 czy 2 chorych

^autorzy podali informację, że najprawdopodobniej wystąpienie tych nowotworów nie było związane ze stosowaniem RoPeg

^^autorzy publikacji Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja wskazali, że dodatkowo raportowano chorobę zarostową tętnic obwodowych (już obecną w wywiadzie tego chorego), krwawe wymioty oraz zapalenie żył

^^^chorzy, którzy przegrali leczenie

#częstość (% pacjento-lat) - 1,2

##częstość (% pacjento-lat) - 0,2

3.15.6. Wyniki badań laboratoryjnych

W dokumencie *EMA 2018* zamieszczono informację odnośnie toksyczności występującej w badaniach laboratoryjnych.

Nie wykryto zwiększonej toksyczności nerkowej. W obu ramionach mediany zmian stężenia kreatyniny i mocznika we krwi względem wartości początkowych były porównywalne. Zaobserwowano kilka istotnych klinicznie zmian w stężeniu sodu, potasu i wapnia (w tym kilka zdarzeń 4. stopnia), których częstość występowania w obu ramionach była porównywalna (w przypadku grupy RoPeg 3 chorych oraz w przypadku grupy HU 5 chorych) w trakcie badania *PROUD-PV*. Nie zdecydowano, czy te zdarzenia są związane z leczeniem, chorobą czy stosowaniem leczenia wspomagającego, jednakże w ramieniu grupy kontrolnej wystąpił jeden przypadek hiponatremii zagrażający życiu.

Odnotowano wzrost hepatotoksyczności spójnie w badaniu *PROUD-PV* i *CONTI-PV* u chorych stosujących RoPeg (dane zamieszczone w rozdziałach powyżej). Stwierdzono, iż hepatotoksyczność jest uważana za najbardziej istotny klinicznie objaw toksyczności interferonów (tzw. efekt klasy), pomimo iż w analizowanym badaniu nie jest ona wyraźnie zauważalna.

3.16. Ocena bezpieczeństwa RoPeg – długoterminowe badanie jednoramienne *PEGINVERA-PV*

Profil bezpieczeństwa stosowania RoPeg oceniono na podstawie badania jednoramiennego *PEGINVERA-PV* w odniesieniu do następującej kategorii punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem (w tym ciężkie);
- zdarzenia niepożądane.

Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są dane dotyczące długoterminowego badania *PEGINVERA-PV* wynosi 5,1 lat (ok. 61,2 miesięcy). Mediana czasu leczenia na podstawie głównej publikacji *Gisslinger 2015* wynosiła 80 tygodni, tj. około 18,5 mies. (maksymalny okres obserwacji wynosił 174 tygodnie, a większość chorych była leczona RoPeg przez co najmniej 50 tygodni). Średnia podawana dawka wg publikacji *Gisslinger 2015*

wynosiła 263 µg. W dokumencie *EMA 2018* podano dane dotyczące zgonów dla czasu trwania leczenia wynoszącego 46 miesięcy.

RoPeg podawany był w odstępach co 2 tygodnie. W przypadku skuteczności terapii (uzyskania odpowiedzi na leczenie) po co najmniej rocznej terapii RoPeg, dozwolona była zmiana częstości dawkowania na co 4 tygodnie. W abstrakcie konferencyjnym *Gisslinger 2018c* podano, iż mediana ekspozycji na RoPeg podawany co 2 tygodnie wynosiła blisko 2 lata (98,9 tyg.), a co 4 tygodnie – 4 lata (207,1 tyg.).

Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Zgony

W czasie trwania badania *PEGIVERA-PV* odnotowano 1 zgon spowodowany obecnością glejaka u chorego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 44.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			n (%)	N
Zgony				
<i>PEGIVERA-PV (EMA 2018)</i>	46 mies.	Zgony ogółem	1 (2,0)*	51

*zgon w wyniku glejaka

3.16.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem (w tym ciężkie)

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) związane z badanym lekiem wystąpiły u 15,7% chorych ogółem w czasie 49,2 i 61,2 miesięcy terapii RoPeg.

Spośród innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem, w czasie 49,2 miesięcy obserwacji, autorzy wymieniali: ból stawów (29,4%) oraz zmęczenie (21,6%).

TEAE związane z badanym lekiem ogółem wystąpiły u 94,1% w czasie 61,2 mies. (łącznie 409 zdarzeń), w tym tylko nieliczne zdarzenia miały ciężki stopień nasilenia (11 zdarzeń u 19,6% chorych). Wskazano również, iż częstość występowania tych zdarzeń zmniejszała się w trakcie trwania leczenia (poster konf. *Gisslinger 2018c*).

W ab. konf. *Gisslinger 2018c* wskazano, iż z częstością >20% raportowano następujące zdarzenia związane z badanym lekiem: ból stawów, objawy grypopodobne oraz zmęczenie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 45.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane (TEAE) związane z badanym lekiem				
<i>PEGIVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)</i>	213 tyg. (ok. 49,2 mies.)	Ciężkie TEAE związane z badanym lekiem ogółem	8 (15,7)	51
<i>PEGIVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)[#]</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)		8 (15,7)*	51
		TEAE związane z badanym lekiem ogółem	48 (94,1)**	51
		TEAE związane z badanym lekiem o łagodnym stopniu nasilenia	44 (86,3)	51
		TEAE związane z badanym lekiem o umiarkowanym stopniu nasilenia	34 (66,7)	51
		TEAE związane z badanym lekiem o ciężkim stopniu nasilenia	10 (19,6)	51
Zaburzenia psychiczne				
<i>PEGIVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)[#]</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)	Depresja (ciężkie TEAE)	2 (3,9)***	51
		Ostre zaburzenia stresowe (ciężkie TEAE)	1 (2,0)***	51
Zaburzenia serca				
<i>PEGIVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)[#]</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)	Migotanie przedsionków (ciężkie TEAE)	1 (2,0)***	51
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>PEGIVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)[#]</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)	Ból stawów (ciężkie TEAE)	1 (2,0)***	51
<i>PEGIVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)</i>	213 tyg. (ok. 49,2 mies.)	Ból stawów	15 (29,4)^	51
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>PEGIVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)[#]</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)	Zmęczenie (ciężkie TEAE)	1 (2,0)***	51
		Objawy grypopodobne (ciężkie TEAE)	1 (2,0)***	51
		Gorączka (ciężkie TEAE)	1 (2,0)***	51
<i>PEGIVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)</i>	213 tyg. (ok. 49,2 mies.)	Zmęczenie	11 (21,6)^	51

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>PEGIVERA-PV (ab. konf. Gisslinger 2018c)[#]</i>	5,1 lat (ok. 61,2 mies.)	Obecność przeciwciał przeciwtarczycowych (ciężkie TEAE)	2 (3,9) ^{***}	51
		Wzrost przeciwciał przeciwjądrowych (ciężkie TEAE)	1 (2,0) ^{***}	51
		Wzrost aktywności transaminaz (ciężkie TEAE)	1 (2,0) ^{***}	51

[#]w ab. oraz w posterze konf. *Gisslinger 2018c* niejednoznacznie określono, czy raportowane zdarzenia były kategorięcznie związane z badanym lekiem (ang. *adverse reactions*). Zatem zaklasyfikowano je jako zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

*łącznie 12 zdarzeń

**łącznie 409 zdarzeń, w tym: 296 o łagodnym, 102 o umiarkowanym oraz 11 o ciężkim stopniu nasilenia

***zdarzenia mogły wystąpić u tego samego chorego

[^]26 zdarzeń

^{^^}15 zdarzeń

3.16.3. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Gisslinger 2015* do badania *PEGIVERA-PV* nie podano szczegółowych wyników częstości występowania działań niepożądanych. Podano jedynie ich skumulowaną częstość występowania w poszczególnych przedziałach czasowych. Dlatego też w niniejszej analizie zaprezentowano wszystkie dane jako zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 88,2% chorych w czasie 18,5 mies. (publikacja *Gisslinger 2015*), a zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem w badaniu *PEGIVERA-PV* raportowano w czasie 49,2 mies. u 37,3% chorych. Ponadto wskazano, iż u żadnego chorego w czasie 6 lat obserwacji nie nastąpiła transformacja białaczkowa oraz progresja do mielofibrozy.

W badaniu zdarzenia niepożądane uwzględniały zdarzenia związane z chorobą oraz zdarzenia niezwiązane z leczeniem. U ponad 20% chorych odnotowano: świąd, ból stawów, zmęczenie, ból głowy, biegunkę, objawy grypopodobne i zawroty głowy. U ponad 10% chorych zaobserwowano: zapalenie nosogardzieli z nieżytem nosa, nudności, zmniejszenie apetytu, gorączkę, ból mięśni, łysienie, dreszcze, ogólne pogorszenie sprawności fizycznej, reakcję w miejscu podania, leukopenię, trombocytopenię, podwyższone stężenie gamma-glutamylotransferazy, ból kończyn, nadmierną potliwość i nocne poty. Autorzy nie podali dokładnych odsetków, przez co niemożliwe było obliczenie wartości n, dlatego nie wstawiono powyższych informacji w tabelę.

W głównej publikacji do badania PEGINVERA-PV nie wymieniono zaobserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast autorzy poinformowali o braku różnic w średniej dawce RoPeg stosowanej przez chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (252 mg) i chorymi bez ich występowania (254 mg). Ponadto nie odnotowano żadnego związku między średnią dawką leku a całkowitą liczbą zdarzeń niepożądanych (współczynnik r Spearmana =0,099, p=0,489) lub liczbą zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem (współczynnik r Spearmana =-0,081, p=0,0574).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 46.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
PEGINVERA-PV (Gisslinger 2015)	80 tyg. (ok. 18,5 mies.)	Zdarzenia niepożądane ogółem [^]	45 (88,2)	51
PEGINVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)	213 tyg. (ok. 49,2 mies.)	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem	19 (37,3) ^{^^}	51
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
PEGINVERA-PV (Gisslinger 2015)	80 tyg. (ok. 18,5 mies.)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	10 (19,6)	51
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
PEGINVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)	Do 6 lat (ok. 72 mies.)	Transformacja białaczkowa (progresja do AML)	0 (0,0)	51
Zaburzenia układu immunologicznego				
PEGINVERA-PV (Gisslinger 2015)	80 tyg. (ok. 18,5 mies.)	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	2 (3,9)	51
		Subkliniczna nadczynność tarczycy	1 (2,0)	51
		Reumatoidalne zapalenie stawów	2 (3,9)	51
Zaburzenia psychiczne				
PEGINVERA-PV (Gisslinger 2015)	80 tyg. (ok. 18,5 mies.)	Zaburzenia psychiczne ogółem	16 (31,4) [*]	51
		Zaburzenia psychiczne prowadzące do przerwania leczenia	2 (3,9)	51
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
PEGINVERA-PV (poster konf. Buxhofer-Ausch 2017)	Do 6 lat (ok. 72 mies.)	Progresja do mielofibrozy	0 (0,0)	51

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
PEGIVERA-PV (Gisslinger 2015)	80 tyg. (ok. 18,5 mies.)	Podwyższona liczba przeciwciała przeciwtarczycowych (przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie lub przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej)	4 (7,8)**	51

^w posterze konf. *Buxhofer-Ausch 2017* podano, iż łącznie raportowano 989 zdarzeń, w tym 702 o nasileniu łagodnym, a 400 zdarzeń miało uzasadniony związek ze stosowanym leczeniem (nie podano jakiego odsetka chorych dotyczyły te zdarzenia)

^^łącznie 34 zdarzenia

*w tym ostre zaburzenia stresowe, agresja, apatia, depresja, objawy depresyjne, halucynacje, bezsenność, obojętność, wahania nastroju, nerwowość, zanurzenia snu, stres i niepokój. Większość zdarzeń (70%) miało nasilenie łagodne. U 77% chorych objawy całkowicie ustały w czasie trwania badania. Klinicznie zaobserwowano związek między występowaniem zdarzeń psychiatrycznych a stosowaniem wyższych dawek RoPeg, jednakże małowielka próba uniemożliwiła wykazanie istotności statystycznej tej zależności

**podwyższenie stężenia hormonu tyreotropowego odnotowano tylko raz w czasie trwania badania. Przerwano trwale leczenie u 2 (3,9%) chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z tarczycą. U niektórych chorych obecność przeciwciał przeciwtarczycowych przed rozpoczęciem badania oraz zapalenie tarczycy w wywiadzie mogły przyczynić się do nasilenia objawów choroby w czasie trwania badania. U 3 (5,9%) chorych wykryto obecność przeciwciała przeciwjadrowych (w tym jeden wykazujący umiarkowanie podwyższone miano przeciwciał przeciwjadrowych, jeden związany z wysypką skórą), która była przyczyną trwałego przerwania leczenia w przypadku 1 chorego (2,0%)

3.17. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej

W poniższych podrozdziałach przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej chorych na PV.

3.17.1. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a na podstawie badania obserwacyjnego z grupą kontrolną

Analiza bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a względem HU na podstawie badania *Crisà 2017* była możliwa względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Mediana (zakres) okresu obserwacji w badaniu *Crisà 2017* wynosiła 75 (14; 80) miesięcy.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

3.17.1.1. Zgon

W badaniu *Crisà 2017* w czasie okresu obserwacji w grupie Peg-IFN alfa-2a nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, natomiast w grupie HU zgon odnotowano u 3 (8,6%) chorych. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	OBS (mediana, zakres [mies.]*)	Punkt końcowy	Peg-IFN alfa-2a		HU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	Zgon	0 (0,0)	30	3 (8,6)	35	0,15 (0,01; 1,48)	-0,09 (-0,19; 0,02)	NIE

*mediana (zakres) okresu obserwacji badania

3.17.1.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Crisà 2017* zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 87% chorych w grupie Peg-IFN alfa-2a. Najczęściej zdarzenia dotyczyły toksyczności hematologicznej, która wystąpiła u ok. 43% chorych otrzymujących Peg-IFN alfa-2a. W przypadku częstości zdarzeń niepożądanych, w których możliwe było porównanie Peg-IFN alfa-2a vs HU nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela poniżej zawiera dane szczegółowe.

Tabela 48.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS (mediana, zakres [mies.])*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Peg-IFN alfa-2a		HU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane										
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	26 (86,7)	30	b/d (b/d)	35	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	Objawy grypopodobne	Dowolny	9 (30,0)	30	b/d (b/d)	35	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	Toksyczność hematologiczna	Dowolny	13 (43,3)	30	b/d (b/d)	35	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d
			3.-4.	2 (6,7)	30	b/d (b/d)	35	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	Wtórne nowotwory ogółem	Dowolny	1 (3,3)***	30	2 (5,7)	35	0,57 (0,05; 6,60)	-0,02 (-0,12; 0,08)	NIE
		Transformacja choroby do mielofibrozy wtórnej po PV		1 (3,3)**	30	1 (2,9)	35	1,17 (0,07; 19,59)	0,005 (-0,08; 0,09)	NIE
		Transformacja choroby do AML		0 (0,0)	30	2 (5,7)	35	0,15 (0,01; 2,50)	-0,06 (-0,15; 0,04)	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>Crisà 2017</i>	75 (14; 80)	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	Dowolny	7 (23,3)	30	b/d (b/d)	35	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d
			3.-4.	2 (6,7)	30	b/d (b/d)	35	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d

*mediana (zakres) okresu obserwacji badania

**u tego chorego już przed rozpoczęciem leczenia Peg-IFN alfa-2a występowało włóknienie szpiku kostnego o 1. stopniu nasilenia

***przedstawiono informację, że ten chory leczony był przez 48 miesięcy HU, a Peg-IFN alfa-2a przez 3 miesiące

3.17.2. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a na podstawie badań jednoramiennych

Ocenę bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w populacji ogólnej przedstawiono na podstawie badania *PVN1* (publikacja *Kiladjian 2008*, *Turlure 2011 ab konf*), a także badania *Quintas-Cardama 2009* oraz analizy *post-hoc* do tego badania – publikacji *Masarova 2017a* względem następujących kategorii punktów końcowych:

- działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Dane pochodzące z publikacji *Kiladjian 2008* dotyczyły okresu obserwacji równego 12 miesięcy lub 31,4 mies. (mediana), natomiast w przypadku *Turlure 2011 ab konf.* 45,5 mies. (mediana czasu stosowania Peg-IFN alfa-2a).

W badaniu *Quintas-Cardama 2009* mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 21 (2; 45) miesięcy, a w publikacji *Masarova 2017a* 83 (IQR 65; 92) miesięcy. Należy jednak pamiętać, że mediany te dotyczą wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu.

Liczba chorych biorąca udział w badaniach dla komparatora w porównaniu z badaniami dla interwencji badanej jest niewielka, dlatego też interpretację wyników należy traktować z ostrożnością.

Wyniki szczegółowe zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.17.2.1. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Masarova 2017a* podano informację, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter nawracający (u ok. 84% chorych). Najczęściej odnotowywano zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (u 86,0% chorych) oraz zaburzenia neurologiczne (u ok. 63% chorych).

W badaniu *PVN1* zdarzenia niepożądane po 12 miesiącach leczenia Peg-IFN alfa-2a wystąpiły u 89% chorych, a zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopnia nasilenia dotyczyły 2,7% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadziły do przerwania leczenia u 24,3% chorych (mediana OBS 31,4 mies.) i u 23,5% chorych (mediana OBS 45,5 mies.). Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w tym badaniu nie przekraczała 6%.

Dane szczegółowe przedstawia poniższa tabela.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Stopień nasilenia	Punkt końcowy	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane						
<i>PVN1</i> (<i>Kiladjian 2008</i>)	12 [#]	Dowolny	Zdarzenia niepożądane ogółem ^{^^^}	Ogółem	33 (89,0)	37
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92 ^{^^})				43 (100,0)	43
<i>PVN1</i> (<i>Kiladjian 2008</i>)	12 [#]		Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopnia nasilenia		1 (2,7)	37
	31,4		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		9 (24,3)	37
<i>PVN1</i> (<i>Turlure 2011 ab.</i> <i>konf.</i>)	45,5 [^]		Nawracające zdarzenia niepożądane ogółem ^{^^^}		8 (23,5)	34
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92 ^{^^})				36 (83,7)	43
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92 ^{^^})	Dowolny	Zakażenie lub gorączka ^{^^^}	Ogółem	13 (30,2)	43
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>PVN1</i> (<i>Kiladjian 2008</i>)	31,4	2.	Neutropenia*	Ogółem	1 (2,7)	37
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92 ^{^^})	Dowolny	Leukopenia lub neutropenia ^{^^}		20 (46,5)	43
			Niedokrwistość ^{^^^}		20 (46,5)	43

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Stopień nasilenia	Punkt końcowy	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
			Trombocytopenia ^{^^}		3 (7,0)	43
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	31,4	Dowolny	Obecność markerów autoimmunizacji*	Ogółem	1 (2,7)	37
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	45,5[^]				1 (2,9)	34
Zaburzenia endokrynologiczne						
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	45,5[^]	Dowolny	Zapalenie tarczycy*	Ogółem	1 (2,9)	34
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92^{^^})		Niedoczynność tarczycy ^{^^}		5 (11,6)	43
Zaburzenia psychiczne						
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	45,5[^]	Dowolny	Depresja*	Ogółem	1 (2,9)	34
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92^{^^})		Zaburzenia psychiczne ogółem ^{^^^}		21 (48,8)	43
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>PVN1 (Kiladjian 2008)</i>	31,4	2.	Ból głowy	Ogółem	1 (2,7) ^{**}	37
		Dowolny	Toksyczny wpływ na obwodowy układ nerwowy*		1 (2,7)	37
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	45,5[^]	2.	Neuropatia*		1 (2,9)	34
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92^{^^})	Dowolny	Zaburzenia neurologiczne ogółem ^{^^^}		27 (62,8)	43
Zaburzenia naczyniowe						
<i>PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)</i>	76,8	Jakikolwiek	Zdarzenia naczyniowe	Ogółem	0 (0,0)	34
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92^{^^})		Zaburzenia sercowo- naczyniowe ogółem ^{^^^}		8 (18,6)	43
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
<i>Masarova 2017a</i>	83 (65; 92^{^^})	Jakikolwiek	Zaburzenia układu oddechowego ogółem ^{^^^}	Ogółem	13 (30,2)	43

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Stopień nasilenia	Punkt końcowy	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit						
Masarova 2017a	83 (65; 92 ^{^^})	Jakikolwiek	Zaburzenia żołądka i jelit (z wyjątkiem nieprawidłowości w testach aktywności wątroby) ogółem ^{^^^}	Ogółem	20 (46,5)	43
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
PVN1 (Kiladjian 2008)	31,4	Jakikolwiek	Toksyczny wpływ na wątrobę*	Ogółem	1 (2,7)	37
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Masarova 2017a	83 (65; 92 ^{^^})	Jakikolwiek	Zaburzenia dermatologiczne ^{^^^}	Ogółem	8 (18,6)	43
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
PVN1 (Kiladjian 2008)	31,4	Jakikolwiek	Ból mięśni*	Ogółem	2 (5,4)	37
PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)	45,5 [^]		Ból stawów*		1 (2,9)	34
Masarova 2017a	83 (65; 92 ^{^^})		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ogółem ^{^^^}		37 (86,0)	43
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
PVN1 (Kiladjian 2008)	31,4	Jakikolwiek	Zmęczenie*	Ogółem	2 (5,4) ^{**,***}	37
PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)	45,5 [^]				2 (5,9)	34
Badania diagnostyczne						
PVN1 (Turlure 2011 ab. konf.)	45,5 [^]	Jakikolwiek	Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych*	Ogółem	1 (2,9)	34
Masarova 2017a	83 (65; 92 ^{^^})		Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych ^{^^^}		10 (23,3)	43
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
PVN1 (Kiladjian 2008)	31,4	3.	Objawy toksycznego wpływu na skórę	Ogółem	1 (2,7)	37

*zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

**zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u tego samego chorego

***u jednego chorego stopień nasilenia określono jako umiarkowany (2. stopnia), dla drugiego chorego nie zamieszczono informacji o stopniu nasilenia

[^]mediana czasu stosowania peg-IFN alfa-2a

^IQR

^^w publikacji *Masarova 2017a* autorzy podali informację, że zdarzenia były związane lub niezwiązane ze stosowaną terapią

#ogólny okres obserwacji chorych w badaniu

3.17.2.2. Działania niepożądane

Wśród działań niepożądanych o 3. stopniu nasilenia w badaniu *Quintas-Cardama 2009* najczęściej raportowano przypadki neutropenii (7,5% chorych) oraz podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych (5,0% chorych). Częstość pozostałych działań niepożądanych 3. stopnia nie przekraczała 2,5%.

Działanie niepożądane o 4. stopniu nasilenia nie wystąpiło u żadnego chorego.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 50.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Stopień nasilenia	Punkt końcowy	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)*	3.	Zakażenie	Ogółem	1 (2,5)	40
		4.			0 (0,0)	40
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)*	3.	Neutropenia	Ogółem	3 (7,5)	40
		4.			0 (0,0)	40
		3.	Niedokrwistość		0 (0,0)	40
		4.			0 (0,0)	40
		3.	Niewyraźne widzenie		0 (0,0)	40
		4.			0 (0,0)	40
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)*	3.	Zapalenie błony śluzowej	Ogółem	0 (0,0)	40
		4.			0 (0,0)	40
Zaburzenia psychiczne						
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)*	3.	Depresja	Ogółem	1 (2,5)	40
		4.			0 (0,0)	40
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)*	3.	Zawroty głowy	Ogółem	1 (2,5)	40
		4.			0 (0,0)	40
Zaburzenia żołądka i jelit						
	21 (2; 45)*	3.	Biegunka	Ogółem	1 (2,5)	40

Badanie	OBS (mediana, zakres [mies.])	Stopień nasilenia	Punkt końcowy	Populacja	Peg-IFN alfa-2a	
					n (%)	N
<i>Quintas-Cardama 2009</i>		4.			0 (0,0)	40
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)*	3.	Ból	Ogółem	1 (2,5)	40
		4.			0 (0,0)	40
		3.	Zmęczenie		1 (2,5)	40
		4.			0 (0,0)	40
Badania diagnostyczne						
<i>Quintas-Cardama 2009</i>	21 (2; 45)*	3.	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	Ogółem	2 (5,0)	40
		4.			0 (0,0)	40

*okres obserwacji dla wszystkich chorych na MPN biorących udział w badaniu

3.18. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w warunkach drugiej linii leczenia

Obecnie Peg-IFN alfa-2a w Polsce refundowany jest m.in. u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane. Do niniejszej analizy włączono badanie *MPD-RC 111* (publikacje *Yacoub 2019*, *Yacoub 2017 ab konf*) umożliwiające przedstawienie skuteczności komparatora wśród chorych stosujących Peg-IFN alfa-2a w ramach II. linii leczenia. Populację badania *MPD-RC 111* stanowili bowiem chorzy z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem.

3.18.1. Ocena bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a na podstawie badania jednoramiennego

Ocenę bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w populacji wcześniej leczonej HU przeprowadzono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ zdarzenia niepożądane.

3.18.1.1. Zdarzenia niepożądane

Mając na uwadze poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniu *MPD-RC 111* najczęściej występowała biegunka (u 40% chorych), zmęczenie (u 40% chorych), reakcja w miejscu

wstrzyknięcia (u 34% chorych) oraz ból (u 30% chorych). Wśród zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 . występowała leukopenia (u 4% chorych), limfocytopenia (u 6% chorych), neutropenia (u 4% chorych), depresja (u 2% chorych), ból głowy (u 2% chorych), ból (u 2% chorych), duszności (u 2% chorych), wysypka (u 2% chorych) oraz ból stawów (u 4% chorych).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 51.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Peg-IFN alfa-2a			
				n (%)	N		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
<i>MPD-RC 111</i> (<i>Yacoub 2019</i>)	12 mies.	Objawy grypopodobne	Ogółem	9 (18,0)	50		
			Stopień ≥ 3	0 (0,0)	50		
		Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	5 (10,0)	50		
			Stopień ≥ 3	0 (0,0)	50		
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	4 (8,0)	50		
			Stopień ≥ 3	0 (0,0)	50		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
<i>MPD-RC 111</i> (<i>Yacoub 2019</i>)	12 mies.	Leukopenia	Ogółem	11 (22,0)	50		
			Stopień ≥ 3	2 (4,0)	50		
		Niedokrwistość	Ogółem	8 (16,0)	50		
			Stopień ≥ 3	0 (0,0)	50		
		Limfocytopenia	Ogółem	9 (18,0)	50		
			Stopień ≥ 3	3 (6,0)	50		
		Trombocytopenia	Ogółem	9 (18,0)	50		
			Stopień ≥ 3	0 (0,0)	50		
		Neutropenia	Ogółem	4 (8,0)	50		
			Stopień ≥ 3	2 (4,0)	50		
		Zaburzenia psychiczne					
		<i>MPD-RC 111</i> (<i>Yacoub 2019</i>)	12 mies.	Depresja	Ogółem	4 (8,0)	50
Stopień ≥ 3	1 (2,0)				50		
Zaburzenia układu nerwowego							
<i>MPD-RC 111</i> (<i>Yacoub 2019</i>)	12 mies.	Zawroty głowy	Ogółem	7 (14,0)	50		
			Stopień ≥ 3	0 (0,0)	50		
		Ból głowy	Ogółem	13 (26,0)	50		
			Stopień ≥ 3	1 (2,0)	50		
		Bezsenność	Ogółem	8 (16,0)	50		
			Stopień ≥ 3	0 (0,0)	50		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Peg-IFN alfa-2a	
				n (%)	N
		Oszłomienie	Ogółem	1 (2,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Ból	Ogółem	15 (30,0)	50
			Stopień ≥3	1 (2,0)	50
Zaburzenia naczyniowe					
MPD-RC 111 (Yacoub 2019)	12 mies.	Obrzęki	Ogółem	9 (18,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
MPD-RC 111 (Yacoub 2019)	12 mies.	Kaszel	Ogółem	4 (8,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Duszności	Ogółem	5 (10,0)	50
			Stopień ≥3	1 (2,0)	50
Zaburzenia żołądka i jelit					
MPD-RC 111 (Yacoub 2019)	12 mies.	Ból brzucha	Ogółem	2 (4,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Zaparcia	Ogółem	7 (14,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Biegunka	Ogółem	20 (40,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Nudności	Ogółem	12 (24,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Wymioty	Ogółem	8 (16,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
MPD-RC 111 (Yacoub 2019)	12 mies.	Świąd	Ogółem	11 (22,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Wysypka	Ogółem	5 (10,0)	50
			Stopień ≥3	1 (2,0)	50
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
MPD-RC 111 (Yacoub 2019)	12 mies.	Ból stawów	Ogółem	5 (10,0)	50
			Stopień ≥3	2 (4,0)	50
		Ból kości	Ogółem	4 (8,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Skurcze	Ogółem	3 (6,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Bóle mięśniowe	Ogółem	7 (14,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Peg-IFN alfa-2a	
				n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
MPD-RC 111 (Yacoub 2019)	12 mies.	Zmęczenie	Ogółem	20 (40,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	17 (34,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
Badania diagnostyczne					
MPD-RC 111 (Yacoub 2019)	12 mies.	Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej	Ogółem	5 (10,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Wzrost kreatyniny	Ogółem	6 (12,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50
		Hiperurykemia	Ogółem	9 (18,0)	50
			Stopień ≥3	0 (0,0)	50

3.19. Zestawienie wyników interwencji badanej względem Peg-IFN alfa-2a – ocena skuteczności

W poniższych podrozdziałach zaprezentowano zestawienie wyników RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a. Tak jak zostało wspomniane wcześniej, niemal wszystkie badania włączone dla Peg-IFN alfa-2a to badania jednoramienne, dlatego nie było możliwości wykonania klasycznego porównania pośredniego. Dodatkowo z powodu dużej heterogeniczności badań w zakresie m.in. metodyki, charakterystyki populacji czy okresu obserwacji, nie przeprowadzono metaanalizy badań dla komparatora. Wykonane poniżej zestawienia mają zatem charakter jedynie opisowy, a wnioskowanie jest znacznie utrudnione. Wobec tego zaprezentowane zestawienia wyników należy traktować z ostrożnością.

3.19.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie

Całkowita odpowiedź hematologiczna z prawidłowym rozmiarem śledziony (definiowana w badaniach dla komparatora jako całkowita odpowiedź hematologiczna) została odnotowana u ok. 21% chorych leczonych RoPeg w 12. miesiącu badania *PROUD-PV* (wynik dla całej populacji z badania). W 36. miesiącu natomiast odsetek ten był około dwukrotnie wyższy i wynosił 42,2%. Spójnie definiowana całkowita odpowiedź hematologiczna w badaniu *PEGIVERA-PV* po 30,5 mies. terapii obserwowana była u 48% chorych.

W badaniu *PVN1* w 12. miesiącu całkowitą hematologiczną odpowiedź odnotowano u wszystkich chorych, którzy stosowali Peg-IFN alfa-2a przez cały okres badania.

Nawiązując do wytycznych klinicznych, kluczowym czynnikiem wpływającym na przebieg leczenia chorych na PV jest ich wiek. W przypadku badania *PVN1* włączano jedynie chorych młodszych, tj. do 65 roku życia (w badaniu włączeni chorzy byli w wieku maksymalnie 55 lat), co najprawdopodobniej istotnie przyczyniło się do uzyskiwania przez chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a tak korzystnych wyników. W badaniach dla RoPeg uczestniczyła natomiast znacznie starsza populacja chorych – mediana (zakres) wieku chorych w badaniu *PROUD-PV* wynosiła 60,0 (30; 85) lat, w badaniu *CONTI-PV* 58,0 (30; 85) lat, a w badaniu *PEGINVERA-PV* 56 (35; 82) lat. Dodatkowo należy pamiętać, że liczebność próby w badaniu *PVN1* dla komparatora jest zdecydowanie mniejsza niż w badaniu *PROUD-PV* dla interwencji badanej (37 vs 122 chorych).

Wyniki uzyskiwane w pozostałych badaniach dla komparatora odznaczają się dużą rozbieżnością w zależności od badania i publikacji. Najniższą częstość raportowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej odnotowano w badaniu obserwacyjnym *Gowin 2017* (tylko u ok. 8%) chorych, w którym mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych wynosiła 45,6 (1; 104,4) miesięcy, a mediana (zakres) czasu leczenia 24 (3,6; 85) miesiące. Wysoki odsetek chorych z całkowitą hematologiczną odpowiedzią na leczenie odnotowany został natomiast w badaniu *Riley 2015* (85,7% chorych), jednak w tym badaniu uczestniczyła wyjątkowo niewielka liczba chorych, tj. 14 chorych, co znacznie wpływa na moc wnioskowania o skuteczności terapii komparatorem. W badaniu *Quintas-Cardama 2009* występowanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych na MPN uczestniczących w badaniu 21 (2; 45) miesięcy) odnotowano u 70,0% chorych, natomiast w przypadku kontynuacji tego badania (publikacja *Quintas-Cardama 2013*; mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych na MPN uczestniczących w badaniu 42 (6; 72) miesięcy) odsetek wynosił 76,7% chorych. Należy jednak pamiętać, że w badaniach *Quintas-Cardama 2009* i *2013* część chorych stosowała Peg-IFN alfa-2a w dawce zdecydowanie wyższej niż zalecana w wytycznych klinicznych, a to mogło skutkować większym obserwowanym efektem terapeutycznym komparatora niż gdyby stosowano dawki obecnie przyjęte za standardowe. Mając na uwadze pozostałe badania dla komparatora, częstość występowania tego punktu końcowego wynosiła ok. 65% chorych (badanie *Lindgren 2018*), 54,5% chorych (badanie *Gowin 2012*), 25% chorych (badanie *Betti 2017 ab konf*), ok. 23% chorych (badanie *Betti 2014 ab konf + poster*) oraz ok. 17% (badanie *Kuriakose 2012*).

Do analizy włączono także badanie obserwacyjne z grupą kontrolną *Crisà 2017*, w którym odsetek chorych z hematologiczną odpowiedzią ogółem oraz całkowitą hematologiczną odpowiedzią na leczenie wśród chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a był wysoki (odpowiednio ok. 87% chorych i 70% chorych). Należy jednak zauważyć, że w warunkach, w których prowadzono badanie wykazano istotną statycznie różnicę pomiędzy grupami Peg-IFN alfa-2a vs HU na niekorzyść Peg-IFN alfa-2a w zakresie częstości występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie ogółem (wszyscy chorzy leczeni HU uzyskali odpowiedź).

W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem w 12. miesiącu badania *MPD-RC 111* całkowita hematologiczna odpowiedź na leczenie (w definicji uwzględniono poprawę w zakresie objawów choroby oraz osiągnięcie prawidłowego rozmiaru śledziony) wystąpiła u 22,0% chorych, natomiast częściowa odpowiedź wśród 38,0% chorych. W 24. miesiącu hematologiczna odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u ok. 74% chorych, natomiast hematologiczną odpowiedź całkowitą odnotowano u ok. 43% chorych. W przypadku danych długookresowych dla badanej interwencji, w badaniu *CONTI-PV* (OBS 36 miesięcy) u chorych wcześniej leczonych HU dla RoPeg hematologiczną odpowiedź całkowitą z prawidłowym rozmiarem śledziony odnotowano u ok. 48% chorych leczonych RoPeg, natomiast hematologiczną odpowiedź całkowitą z poprawą w zakresie obciążenia chorobą u ok. 68% chorych.

3.19.2. Molekularna odpowiedź na leczenie

3.19.2.1. Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie

W badaniu dla RoPeg (*PEGINVERA-PV*) w czasie około 49,2 miesięcy terapii, molekularną odpowiedź ogółem raportowano u blisko 80% chorych, a w badaniu *PVN1* dla Peg-IFN alfa-2a, u 72,4% w czasie ≥ 12 miesięcy i u 82,8% chorych w czasie 72 miesięcy terapii.

W badaniu *PROUD-PV* dla Ropeg w czasie 12 miesięcy nie odnotowano całkowitej odpowiedzi molekularnej, a w przypadku 12. miesięcy OBS w badaniu *PVN1* wystąpiła ona u 1 chorego. W badaniu *PEGINVERA* dla RoPeg, gdy OBS wynosił ok. 11,5 miesięcy całkowitą odpowiedź molekularną raportowano u ok. 12% chorych. Mając na uwadze dłuższy okres obserwacji, po 48 miesiącach terapii w badaniu *CONTI-PV* całkowita odpowiedź molekularna wystąpiła u ok. 18% chorych leczonych RoPeg oraz u $\leq 20\%$ chorych po ok. 49,2 miesiącach terapii w badaniu *PEGINVERA*, a w przypadku badania *PVN1* dla komparatora – u ok. 35% chorych (mediana OBS 31,4 mies.). Autorzy badania *CONTI-PV* podali informację, że

jednocześnie ok. 85% chorych leczonych RoPeg (11 chorych spośród 13 chorych z całkowitą molekularną odpowiedzią na leczenie) było w stanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej.

Porównywalny względem badań dla RoPeg (badania *PEGINVERA* i *CONTI-PV*) odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną raportowano w następujących badaniach dla komparatora: *Quintas-Cardama 2009* (mediana OBS 21 miesięcy) i *Quintas-Cardama 2013* (mediana OBS 42 miesiące). Tak jak wspomniano powyżej, w badaniu *PEGINVERA* dla interwencji badanej, gdy okres obserwacji wynosił ok. 11,5 miesięcy całkowitą odpowiedź molekularną odnotowano u ok. 12% chorych. Z kolei po 48 miesiącach terapii w badaniu *CONTI-PV* całkowita odpowiedź molekularna wystąpiła u ok. 18% chorych leczonych RoPeg oraz u ≤20% chorych po ok. 49,2 miesiącach terapii w badaniu *PEGINVERA*. W przypadku wskazanych badań dla komparatora odsetki te wynosiły ok. 14% i 17,5% odpowiednio w badaniach *Quintas-Cardama 2009* i *Quintas-Cardama 2013*, przy czym należy pamiętać, że część chorych w tych badaniach stosowała wyższe niż standardowe dawki Peg-IFN alfa-2a.

Z kolei molekularna odpowiedź częściowa (redukcja ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o ≥50% u chorych z <50% początkowym obciążeniem lub redukcja o ≥25% u chorych z ≥50% początkowym obciążeniem) wystąpiła u ok. 78% młodszych chorych i u ok. 60% starszych chorych z badania *CONTI-PV* po 24 miesiącach terapii, natomiast mając na uwadze populację ogólną odsetek ten w 36. miesiącu wynosił ok. 59% chorych. Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Kiladjan 2019* zamieszczono informację, że po 48 miesiącach leczenia RoPeg odsetek chorych z obciążeniem allelem *JAK2 V617F* poniżej 10% wynosił 32,4%,

W badaniu *PEGINVERA* częściowa odpowiedź molekularna (definiowana jako redukcja ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o ≥50% u chorych z <50% początkowym obciążeniem lub redukcję o ≥25% u chorych z >50% początkowym obciążeniem) została osiągnięta przez 21,2% chorych dla ok. 11,5 miesięcy obserwacji. W badaniu *PVN1* odpowiedź częściowa oznaczała redukcję ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o ≥50% u chorych z ponad 50% obciążeniem na początku badania – została odnotowana u 46,2% chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a.

3.19.2.2. Ilościowe obciążenie allelem *JAK2 V617F*

W badaniu *PEGINVERA* mediana obciążenia allelem *JAK2 V617F* dla OBS równego ok. 11,5 mies. u chorych leczonych RoPeg wynosiła 25%. W 12. miesiącu badania eksperymentalnego *PVN1* dla komparatora mediana była zbliżona i wynosiła ok. 22%, a po 12 miesiącach badania obserwacyjnego *Crisà 2017* 17%. Natomiast w badaniu *Quintas-Cardama 2009* oraz w

badaniu *Quintas-Cardama 2013* w 12. miesiącu mediana ta była znacznie wyższa i wynosiła odpowiednio 37,15% i 41%.

3.19.3. Stosowanie upustów krwi

W badaniu *PROUD-PV* (12 miesięcy OBS) konieczność stosowania upustów krwi w czasie leczenia wystąpiła u 74% chorych, natomiast w 36 miesiącu badania *CONTI-PV* częstość krwiopustów wynosiła 14,5%.

W badaniu *PEGINVERA-PV* dla 24- i 30-miesięcznego okresu obserwacji odsetek krwiopustów wynosił 24,1%. W badaniu *PVN1* dla komparatora brak konieczności stosowania upustów krwi odnotowano u ok. 97% chorych (zatem konieczność wystąpiła u ok. 3% chorych), gdy mediana OBS była równa 31,4 miesięcy. Z uwagi na okresy obserwacji porównanie z wynikami badania *PVN1* jest utrudnione, niemniej jednak wyniki badania *CONTI-PV* wskazują, że w przypadku badanej interwencji odsetek ten znacznie się zmniejszył (względem wyniku dla krótszego okresu obserwacji).

3.20. Zestawienie wyników interwencji badanej względem Peg-IFN alfa-2a – ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a w populacji ogólnej chorych na PV analizowano w eksperymentalnych badaniach *Masarova 2017a* (analiza *post-hoc* do badania *Quintas-Cardama 2009*) oraz *PVN1*, a także w obserwacyjnym badaniu *Crisà 2017*. Natomiast na podstawie badania *MPD-RC 111* możliwe było przedstawienie oceny bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w populacji chorych po niepowodzeniu terapii hydroksymocznikiem.

Informacje na temat zgonów wśród chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a raportowano jedynie w badaniu obserwacyjnym *Crisà 2017* – gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 75 miesięcy w ramieniu Peg-IFN alfa-2a nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W badaniach dla RoPeg odsetek zgonów był niski (od 0,8 do 2,0% wszystkich analizowanych chorych w okresie obserwacji wynoszącym od 12 do 46 mies.).

Zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu *Crisà 2017*, *Masarova 2017a*, *PVN1* oraz *MPD-RC 111*. W badaniu *Crisà 2017* (mediana (zakres) OBS 75 (14; 80) miesięcy) zdarzenia niepożądane w grupie Peg-IFN alfa-2a wystąpiły u ok. 87% chorych. Najczęściej zdarzenia te były związane z toksycznością hematologiczną, która wystąpiła u ok. 43% chorych

otrzymujących Peg-IFN alfa-2a. W badaniu *Masarova 2017a* (mediana (zakres) OBS dla wszystkich chorych biorących udział w badaniu 83 (65; 92) miesięcy) zamieszczono informację, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych stosujących Peg-IFN alfa-2a, a większość z nich miała charakter nawracający (u ok. 84% chorych). Z kolei w badaniu *PVN1* w czasie 12 miesięcy odsetek chorych, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wynosił 89,0%. W badaniach dla RoPeg (*PROUD/CONTI-PV*) w populacji ogólnej zdarzenia niepożądane w czasie 12 miesięcy wystąpiły u 85,0% chorych, a w dłuższym okresie obserwacji (36- [REDACTED] miesięcy) u około [REDACTED].

Ponadto warto zauważyć, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w populacji ogólnej były rzadziej odnotowywane w badaniu *PROUD/CONTI-PV* dla RoPeg (u 22,8% chorych po 36 miesiącach leczenia) niż w przypadku badania *PVN1* dla Peg-IFN alfa-2a (u 24,3% chorych po 31,4 miesiącach leczenia).

W czasie 12 miesięcy w badaniu *PROUD-PV* w ramieniu RoPeg najczęściej raportowane były zdarzenia niepożądane z następujących kategorii: zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (37,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (28,3% chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (27,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (26,0% chorych), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (23,6% chorych) oraz zaburzenia układu nerwowego (21,3% chorych). Z kolei w przypadku badań dla Peg-IFN alfa-2a na podstawie publikacji *Masarova 2017a* (mediana (zakres) OBS 83 (65; 92) miesięcy) można stwierdzić, że często (u ponad 45% chorych) występowały zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki podskórnej.

W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia HU (badanie *MPD-RC 111* dla komparatora) porównanie profilu bezpieczeństwa nie jest możliwe, ponieważ w badaniach dla RoPeg nie przedstawiono osobno wyników dla populacji chorych wcześniej leczonych hydroksymocznikiem.

W badaniach dla RoPeg częstość występowania działań niepożądanych raportowano ogółem [REDACTED], natomiast w przypadku badania *Quintas-Cardama 2009* dla komparatora znana jest jedynie częstość występowania działań o 3. i 4. stopniu nasilenia. W związku z tym porównawcza analiza oceny bezpieczeństwa nie jest możliwa.

Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, jak wskazano w dokumencie *EMA 2018*, RoPeg (interferon III generacji), jak i przyjęty komparator należą do grupy interferonów, których profil

bezpieczeństwa został dotychczas szeroko poznany, z uwagi na ich wieloletnie stosowanie w praktyce klinicznej. Wobec tego **należy uznać, iż profil bezpieczeństwa RoPeg, jak i Peg-IFN alfa-2a jest zbliżony.**

3.21. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg PEN na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg we wstrzykiwaczu umożliwiającym samodzielne podanie leku oceniono na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego badania *PEN-PV* (abstrakt konferencyjny *Gisslinger 2017b*, dokument *EMA 2018*, *EUCTR 2014-001356-31*), w którym uczestniczyli chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu *PROUD-PV* lub którzy w czasie trwania badania *PEN-PV* brali udział w badaniu *CONTI-PV*. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ocena łatwości samodzielnego podania leku;
- wskaźnik niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza;
- hematologiczna odpowiedź na leczenie;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem i ciężkie).

Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące. W tym czasie zaplanowano 7 wizyt mających na celu ocenę łatwości stosowania leku przez chorych stosujących wstrzykiwacz: 2 wizyty nadzorowane w ośrodku badawczym, 4 wizyty podczas których oceniano samodzielne podanie leku przez chorych w warunkach domowych oraz ostateczna wizyta w ośrodku badawczym).

Wg *EMA 2018* całkowity czas leczenia RoPeg wynosił u chorych 18,8 mies. (zakres 14,9; 24,5).

Ponieważ głównym celem badania była ocena samodzielnego podania leku przez chorych, analiza dotycząca tych punktów końcowych została przedstawiona dla okresu obserwacji wynoszącego 3 miesiące. W przypadku oceny skuteczności terapii (ocena hematologicznej odpowiedzi) jako okres obserwacji przyjęto całkowity czas stosowania RoPeg (18,8 mies.). Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono wyłącznie dla 3 miesięcy badania *PEN-PV*.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.21.1. Ocena łatwości samodzielnego podania leku

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rejestrze badań klinicznych *EUCTR 2014-001356-31*, ocena łatwości samodzielnego podania leku na podstawie kwestionariusza A i B stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceny tej dokonywano podczas zaplanowanych 7 wizyt w czasie 3-miesięcznego okresu obserwacji.

Podczas pierwszej wizyty, która odbyła się w ośrodku badawczym i była nadzorowana przez badacza, 80,6% chorych osiągnęło pełne powodzenie w samodzielnym podaniu leku za pomocą wstrzykiwacza. U chorych tych nie zaobserwowano problemów technicznych związanych ze wstrzykiwaczem doświadczanych przez chorego podczas wstrzyknięcia oraz nie odnotowano potrzeby wczesnego zaprzestania używania wstrzykiwacza (przed zakończeniem wstrzyknięcia). Podczas drugiej nadzorowanej wizyty pełne powodzenie w zastosowaniu wstrzykiwacza odnotowano u 91,7% chorych. Większość problemów związanych ze wstrzykiwaczem rozwiązano po drugiej nadzorowanej wizycie. Tylko u 5 chorych (13,9%) zaistniała konieczność przeprowadzenia jednej dodatkowej wizyty nadzorowanej zanim zaczęli oni prawidłowo stosować wstrzykiwacz w warunkach domowych. Podczas wizyty 7. w badaniu (nadzorowana wizyta oceniająca na końcu badania w ośrodku badawczym) u wszystkich chorych odnotowano pełne powodzenie w zastosowaniu wstrzykiwacza.

Jak wskazali autorzy abstraktu konferencyjnego *Gisslinger 2017b*, chorzy pozytywnie zareagowali na użycie wstrzykiwacza RoPeg PEN i dołączonych instrukcji. Większość chorych (32 (88,9%)) oceniła instrukcję do wstrzykiwacza (tj. zakres i strukturę ulotki, przejrzystość i zrozumiałość tekstu, przejrzystość obrazów i projekt ulotki) oraz samo urządzenie (tj. ustawianie dawki, łatwość obsługi, procedura iniekcji) jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość występowania pełnego powodzenia w samodzielnym podaniu leku

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg PEN	
			n (%)	N
Ocena łatwości samodzielnego podania leku na podstawie kwestionariusza A i B* – pełne powodzenie użycia wstrzykiwacza				
	Wizyta 1.		29 (80,6)	36

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg PEN	
			n (%)	N
PEN-PV (ab. konf. Gisslinger 2017b)	Wizyta 2.	Pełne powodzenie użycia wstrzykiwacza	33 (91,7)	36
	Wizyta 7. (3 mies.)		36 (100,0)	36

*informacja na temat metody oceny punktu końcowego pochodzą ze rejestru badań klinicznych EUCTR: 2014-001356-31

3.21.2. Wskaźnik niepowodzeń w samodzielny użyciu wstrzykiwacza

Ocena wskaźnika niepowodzeń w samodzielny użyciu wstrzykiwacza na podstawie wyników uzyskanych w kwestionariuszu A i B również stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Wyniki jej oceny zostały przedstawione wyłącznie w rejestrze badań klinicznych EUCTR.

W przypadku oceny na podstawie kwestionariusza A, podczas 1. wizyty wskaźnik wynosił średnio 13,1% i uległ stopniowej redukcji w czasie 3-miesięcznego czasu trwania badania PEN-PV, do 5,95% podczas wizyty 2. oraz ostatecznie do 0% podczas wizyty 7. Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny wyników kwestionariusza B, gdzie wskaźnik ten wynosił średnio 6,94% na początku badania i uległ stopniowej redukcji, aż do 0% na końcu badania PEN-PV.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Wskaźnik niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza

Badanie (publikacja)	OBS	RoPeg PEN	
		Średnia (SD)	N
Wskaźnik niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza [%] – kwestionariusz A			
PEN-PV (EUCTR 2014- 001356-31)	Wizyta 1.	13,1 (15,788)	36
	Wizyta 2.	5,95 (12,489)	36
	Wizyta 7. (3 mies.)	0,0 (0,0)	36
Wskaźnik niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza [%] – kwestionariusz B			
PEN-PV (EUCTR 2014- 001356-31)	Wizyta 1.	6,94 (13,437)	36
	Wizyta 2.	0,46 (2,778)	36
	Wizyta 3.	0,93 (3,872)	36
	Wizyta 4.	0,0 (0,0)	36
	Wizyta 5.	0,46 (2,778)	36

Badanie (publikacja)	OBS	RoPeg PEN	
		Średnia (SD)	N
	Wizyta 6.	0,0 (0,0)	36
	Wizyta 7. (3 mies.)	0,0 (0,0)	36

3.21.3. Hematologiczna odpowiedź na leczenie

Ocena hematologicznej odpowiedzi na leczenie możliwa była na podstawie danych z rejestru badań klinicznych *EUCTR* oraz dokumentu *EMA 2018*. Podczas pierwszej wizyty w badaniu *PEN-PV* odsetek chorych z hematologiczną odpowiedzią na leczenie, której towarzyszy prawidłowy rozmiar śledziony, wynosił 41,7%. Na końcu badania, podczas 7. wizyty (łącznie czas leczenia RoPeg wynosił 18,8 mies.) odsetek ten uległ wzrostowi do 47,2% chorych, co sugeruje utrzymywanie się skutecznego działania leku niezależnie od tego czy RoPeg PEN był podawany przez personel medyczny, czy samodzielnie. Z kolei odpowiedź hematologiczną (bez oceny rozmiaru śledziony) odnotowano u 72,2% chorych na początku badania oraz 75,0% chorych podczas 7. wizyty w badaniu *PEN-PV*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 54.
Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg PEN	
			n (%)	N
Hematologiczna odpowiedź na leczenie				
<i>PEN-PV</i> (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>)	Wizyta 1.	Hematologiczna odpowiedź	15 (41,7)	36
	Wizyta 7. (3 mies.) całkowity czas leczenia RoPeg: 18,8 mies.	całkowita (prawidłowy hematokryt, liczba leukocytów, liczba płytek krwi, rozmiar śledziony)	17 (47,2)*	36
	Wizyta 1.	Hematologiczna odpowiedź	26 (72,2)	36
<i>PEN-PV</i> (<i>EMA 2018 i EUCTR</i> <i>2014-001356-31</i>)	Wizyta 7. (3 mies.) całkowity czas leczenia RoPeg: 18,8 mies.	całkowita (prawidłowy hematokryt, liczba leukocytów, liczba płytek krwi)	27 (75,0)	36

*w *EMA 2018* podano, iż odsetek wynosił 48%

3.21.3.1. Hematologiczna odpowiedź na leczenie – badania diagnostyczne

Wyniki parametrów laboratoryjnych wskazują, iż u większości chorych uzyskano normalizację wyników: hematokryt 72-75% chorych, płytki krwi oraz leukocyty: 91-94% chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Wyniki parametrów laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			n (%)	N
Morfologia krwi				
<i>PEN-PV</i> (EMA 2018)	3 mies. całkowity czas leczenia RoPeg: 18,8 mies.	Hematokryt <45% (oraz brak konieczności upustów krwi)	b/d (72-75)	36
		Płytki krwi $\leq 400 \times 10^9/l$	b/d (91-94)	36
		Leukocyty $\leq 10 \times 10^9/l$	b/d (91-94)	36

Zakresy uzyskanych parametrów laboratoryjnych po łącznie 18,8 miesiącach leczenia (w tym 3 miesiącach samodzielnie podawania leku przez chorego) wynosiły 39,7-41,2% (hematokryt), 176-187 $10^9/l$ (płytki krwi) oraz 5,0-5,3 $10^9/l$ (leukocyty). Długość śledziony wynosiła 13,4-13,5 cm.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Wyniki zmiany wyników badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg	
			Zakres mediany	N
Morfologia krwi				
<i>PEN-PV</i> (EMA 2018)	3 mies. całkowity czas leczenia RoPeg: 18,8 mies.	Hematokryt [%]	39,7; 41,2	36
		Płytki krwi [$10^9/l$]	176; 187	36
		Leukocyty [$10^9/l$]	5,0; 5,3*	36
USG śledziony				
<i>PEN-PV</i> (EMA 2018)	3 mies. całkowity czas leczenia RoPeg: 18,8 mies.	Długość śledziony [cm]	13,4; 13,5**	36

*zakres średniej

**zakres średniej bezwzględnej

3.21.4. Zgony

Na podstawie informacji z bazy *EUCTR* stwierdzono, iż w czasie 3 miesięcy badania *PEN-PV* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 57.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg PEN	
			n (%)	N
Zgony				
<i>PEN-PV</i> (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>)	3 mies.	Zgony ogółem	0 (0,0)	36
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0,0)	36

3.21.5. Zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem i ciężkie)

Według informacji przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Gisslinger 2017b*, ogółem podczas 3 miesięcy badania *PEN-PV* odnotowano 19 zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem, w tym nerwowość o łagodnym stopniu nasilenia odnotowaną przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza w warunkach domowych oraz ból w kończynie o 3. stopniu nasilenia (klasyfikowany jako TEAE), które nie skutkowały redukcją dawki leku.

W badaniu *PEN-PV* zaobserwowano także 47 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 38,9% chorych (zdarzenia te według *EUCTR* klasyfikowano jako TEAE). Jak wskazali autorzy abstraktu konferencyjnego *Gisslinger 2017b* większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała stopień nasilenia od łagodnego do umiarkowanego. Według *EUCTR* u chorych najczęściej obserwowano TEAE takie jak: leukopenia (11,1%) oraz trombocytopenia i zawroty głowy (8,3%). Pozostałe zdarzenia wystąpiły u pojedynczych chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano wyłącznie u 1 (2,8%) chorego. U chorego wystąpiło migotanie przedsionków o łagodnym stopniu nasilenia, niezwiązane z badanym lekiem i nie wymagało ono konieczności redukcji dawki leku (ab. konf. *Gisslinger 2017b*).

Jak wskazali autorzy abstraktu konferencyjnego *Gisslinger 2017b* na podstawie oceny badacza stwierdzono, iż u żadnego z chorych nie wykazano widocznego bólu lub dyskomfortu fizycznego. Żaden z chorych nie sprawiał także wrażenia braku zadowolenia z używania wstrzykiwacza oraz nie wykazywał jakiegokolwiek frustracji spowodowanej jego użyciem. Żaden z chorych nie zgłaszał także bólu wynikającego ze stosowania wstrzykiwacza.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z badanym lekiem i ciężkich)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg PEN	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem				
<i>PEN-PV</i> (ab. konf. Gisslinger 2017b)	3 mies.	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	19* (n/d)	36
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>PEN-PV</i> (ab. konf. Gisslinger 2017b)	3 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1 (2,8)	36
		Migotanie przedsionków	1 (2,8)**	36
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (EUCTR 2014-001356-31)	3 mies.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	14 (38,9)***	36
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (EUCTR 2014-001356-31)	3 mies.	Ostre zapalenie zatok	1 (2,8)	36
		Nieżyt nosa	1 (2,8)	36
		Wiremia	1 (2,8)	36
		Zapalenie oskrzeli	1 (2,8)	36
		Zapalenie pęcherza moczowego	1 (2,8)	36
		Zakażenie	1 (2,8)	36
Zaburzenia krwi i układu chłonnego zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (EUCTR 2014-001356-31)	3 mies.	Leukopenia	4 (11,1)	36
		Trombocytopenia	3 (8,3)	36
		Niedokrwistość	1 (2,8)	36
Zaburzenia psychiczne zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (EUCTR 2014-001356-31)	3 mies.	Lęk	1 (2,8)	36
		Nerwowość	1 (2,8)	36
		Wahania nastroju	1 (2,8)	36
		Zaburzenie afektywne	1 (2,8)	36
Zaburzenia układu nerwowego zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (EUCTR 2014-001356-31)	3 mies.	Zawroty głowy	3 (8,3)	36
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (EUCTR 2014-001356-31)	3 mies.	Ból jamy ustnej i gardła	1 (2,8)	36
		Zanikowy nieżyt nosa	1 (2,8)	36
Zaburzenia żołądka i jelit zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (EUCTR 2014-001356-31)	3 mies.	Biegunka	1 (2,8)	36
		Ból brzucha	1 (2,8)	36
		Choroba refluksowa przełyku	1 (2,8)	36

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RoPeg PEN	
			n (%)	N
		Nudności	1 (2,8)	36
		Szczelina okołodbytnicza	1 (2,8)	36
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>)	3 mies.	Zaczerwienienie	1 (2,8)	36
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>)	3 mies.	Ból w kończynie	1 (2,8)	36
		Zespół stawu skroniowo-żuchwowego	1 (2,8)	36
Zaburzenia nerek i dróg moczowych zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>)	3 mies.	Kamica moczowa	1 (2,8)	36
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>)	3 mies.	Zaburzenia erekcji	1 (2,8)	36
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>)	3 mies.	Ból twarzy	1 (2,8)	36
		Ból w klatce piersiowej	1 (2,8)	36
		Zmęczenie	1 (2,8)	36
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>PEN-PV</i> (<i>EUCTR 2014-001356-31</i>)	3 mies.	Wzrost aktywności AIAT	1 (2,8)	36
		Wzrost aktywności AspAT	1 (2,8)	36
		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	1 (2,8)	36
		Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy	1 (2,8)	36

*w tym nerwowość o łagodnym stopniu nasilenia odnotowana przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza w warunkach domowych oraz ból w kończynie o 3. stopniu nasilenia (klasyfikowany jako TEAE); przedstawiono liczbę działań niepożądanych, gdyż informacje na temat odsetka chorych, u którego one wystąpiły nie były dostępne

**zdarzenie to miało łagodny stopień nasilenia, nie było związane z badanym lekiem i nie skutkowało redukcją dawki leku

***odnotowano 47 zdarzeń niepożądanych (ab. konf. *Gisslinger 2017b*)

3.22. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego dla trzeciego z komparatorów – BSC definiowanego jako leczenie suboptymalne lub brak leczenia, odzwierciedlającego sytuację chorych w Polsce, którzy wyczerpali dostępne obecnie opcje terapeutyczne (HU i Peg-IFN alfa-2a), nie odnaleziono badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria włączenia. Z tego powodu poniżej przedstawiono opisowo naturalny przebieg czerwieńcy prawdziwej na podstawie odnalezionej literatury medycznej.

We włoskim badaniu *Barbui 1995* retrospektywnie zbierano dane od 1213 chorych na PV w celu przedstawienia naturalnego przebiegu choroby i oszacowania częstości występowania zakrzepicy oraz czasu przeżycia w tej populacji chorych. U 19% chorych odnotowano wystąpienie zdarzenia zakrzepowego. Łącznie raportowano 254 zdarzenia, z czego 21,3% doprowadziło do zgonu. Główną przyczyną zgonu było wystąpienie zakrzepicy tętniczej (81,5% zdarzeń). Skumulowany czas przeżycia (mediana) wynosił >15 lat, a ogólna śmiertelność odnotowana została na poziomie 2,94 zgony/100 os./rok. Jednakże mediana czasu przeżycia różniła się w poszczególnych grupach wiekowych i wahała się od 8 lat u chorych w wieku >70 lat do >15 lat u młodszych chorych. W czasie badania ogólnie zgon odnotowano u 225 chorych (18,5% populacji badania), a najczęstszą przyczyną była zakrzepica (30% przypadków) i nowotwór (15% przypadków ostrej białaczki i 15% przypadków innych nowotworów) [Barbui 1995].

Autorzy badania *Stein 2015* jako główne powikłania czerwienicy prawdziwej również wskazują na zdarzenia zakrzepowe, a także na możliwość późniejszej transformacji choroby do mielofibrozy i/lub wtórnej ostrej białaczki szpikowej. Ponadto zaznaczono, że objawy choroby takie jak zmęczenie, świąd oraz objawy związane z obecną splenomegalią są istotnym obciążeniem dla chorego i szczególnie negatywnie wpływają na jakość życia, nawet u chorych z grupy niskiego ryzyka powikłań. Podkreślono, że transformacja choroby do mielofibrozy i/lub wtórnej AML jest istotną przyczyną zgonów wśród chorych na PV związaną z czasem trwania choroby. W badaniach, w których udział brała duża liczba chorych wystąpienie mielofibrozy raportowano u 9-21% chorych na PV, a przekształcenie choroby w AML u 3-10% chorych na PV. Czynnikiem ryzyka jest starszy wiek oraz obecność leukocytozy. Oczekiwana długość życia u chorych jest zróżnicowana, jednak istotnie krótsza niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej dopasowanych pod względem wieku. W przytoczonym przez autorów retrospektywnym badaniu czas przeżycia wynosił od 10,9 do 27,8 lat odpowiednio u chorych z grupy wysokiego i niskiego ryzyka, a wśród najważniejszych czynników wpływających na czas przeżycia był zaawansowany wiek, obecność leukocytozy oraz zakrzepica żylna w wywiadzie [Stein 2015].

Wśród chorych na czerwienicę prawdziwą odnotowuje się największe pogorszenie jakości życia w porównaniu z chorymi na pozostałe nowotwory mieloproliferacyjne. Chorzy na PV istotnie statystycznie częściej zgłaszali brak aktywności, zawroty głowy, kaszel, świąd, depresję oraz niższą jakość życia niż chorzy na nadpłytkowość samoistną. Ponadto u chorych na PV znamienne statystycznie częściej występował ból głowy i świąd niż u chorych z pierwotną mielofibrozą. [Abelsson 2013]

Podsumowując, nieleczona czerwieńca prawdziwa w istotny sposób zaburza całościowe funkcjonowanie osoby chorej, obniżając jakość życia i znacznie podnosząc ryzyko zgonu na skutek zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Aktualnie w Polsce grupa chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia hydroksymocznikiem i peginterferonem alfa-2a pozostaje bez innych możliwości skutecznego leczenia.

3.23. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka leku Besremi® oceniono na podstawie dokumentu *EMA 2018* oraz *EMA RMP 2019*.

W dokumencie *EMA 2018* wskazano, iż lek Besremi® wykazał wyraźne działanie cytoredukcyjne, co oceniono na podstawie całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Wyniki z przedstawionych badań (*PROUD-PV/CONTI-PV*) wskazują, iż wskaźniki odpowiedzi hematologicznej i klinicznej uległy wzrostowi w czasie trwania terapii i pozostały na stabilnym poziomie po 24 miesiącach leczenia, co jest zgodne z wynikami obserwowanymi dla innych IFN. Przewiduje się, że odpowiedź ta może ulegać dalszemu wzrostowi i utrzymywać się nawet u 70,5% chorych, jak wykazano w analizie śródkresowej badania *CONTI-PV*, dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy. W związku z tym wykazano istotną klinicznie skuteczność produktu leczniczego Besremi® w populacji docelowej.

Profil bezpieczeństwa leku Besremi® uznano za akceptowalny. Odnotowano korzystne wyniki w odniesieniu do oceny TEAE, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem, czy zgonów spowodowanych leczeniem. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych podczas początkowego okresu leczenia, tj. pierwszych 6 miesięcy, należy rozważać w kontekście potrzeb terapeutycznych chorego. Chorzy z grupy RoPeg nie byli leczeni maksymalną, stałą dawką leku do 6. miesiąca badania. Nie można zatem wykluczyć potencjalnie większego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, jednak istnieją odpowiednie środki minimalizacji ryzyka wystąpienia tego zdarzenia. W przeciwieństwie do wszystkich innych terapii cytoredukcyjnych stosowanych u chorych na PV, interferony nie są genotoksyczne ani rakotwórcze. Powyższe właściwości oraz brak potencjału do wywołania transformacji białaczkowej ma bardzo korzystne znaczenie dla chorych, biorąc pod uwagę długi czas trwania leczenia, zwłaszcza u młodszych chorych w wieku rozrodczym [*EMA 2018*].

Z kolei, w dokumencie *EMA RMP 2019* przedstawiono podsumowujące informacje dotyczące planu zarządzania ryzykiem (RMP) leku Besremi®. Zamieszczono w nim szczegółowy opis

działań mających zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie produktu leczniczego. Zaznaczono, że RMP jest nieodłączną częścią sprawozdania z oceny publicznej EPAR i druków informacyjnych (w tym ChPL) dla leku Besremi®. W poniższych tabelach podsumowano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania RoPeg.

Tabela 59.

Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Besremi® na podstawie dokumentu *EMA RMP 2019*

Ryzyko*
Istotne zidentyfikowane ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • hepatotoksyczność; • zaburzenia czynności tarczycy; • neuropsychiatryczne zdarzenia niepożądane; • zaburzenia oka, w tym zmniejszona ostrość wzroku, utrata wzroku, ślepota i odwarstwienie siatkówki; • zdarzenia sercowe, w tym kardiomiopatia, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego; • zaburzenia płuc, w tym zwłóknienie płuc, naciek płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) i zapalenie płuc; • cukrzyca.
Istotne potencjalne ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • płucne nadciśnienie tętnicze; • mikroangiopatia zakrzepowa; • nowotwory łagodne i złośliwe; • toksyczność reprodukcyjna / poronienia samoistne; • zaburzenia demielinizacji.

*w przypadku wszystkich wymienionych informacji, jako możliwości minimalizacji ryzyka wskazano rutynowe postępowanie, obejmujące m.in. przedstawienie danych na temat ryzyka w ChPL, ulotce dla chorego, a także przepisywanie leku wyłącznie na podstawie recepty

Ponadto, w dokumencie *EMA RMP 2019* wskazano, iż lek Besremi® będzie podlegał dalszej ocenie bezpieczeństwa i tolerancji w ramach zaplanowanego badania dotyczącego bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (PASS) mającego na celu w szczególności analizę hepatotoksyczności terapii pod kątem oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka. Drugorzędnym celem badania będzie ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas etapu dostosowywania dawki leku.

Na podstawie przedstawionych danych, EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka leku Besremi® stosowanego u chorych na PV bez objawowej splenomegalii za korzystny.

3.24. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Besremi®* opublikowanego przez EMA.

Odnaleziono również jeden dokument wydany przez PRAC²⁰ 9 lipca 2018²¹ oraz 28 września 2020²² roku odnoszący się do ropeginterferonu alfa-2b. W dokumentach tych wskazano jedynie na konieczność podjęcia działań z zakresu Planu Zarządzaniem Ryzyka (RMP) oraz przyjęcia zaleceń Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP). Z tego względu nie włączono tych dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

3.24.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Besremi®*.

3.24.1.1. Specjalne ostrzeżenie 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 hydroksymocznika około 2,6 miesiąca. W związku z tym inne produkty lecznicze (np. hydroksykarbamid) mogą być preferowane u chorych, 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. Chorych należy uważnie monitorować,

²⁰ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

²¹https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-9-12-july-2018_en.pdf

²²https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-28-september-1-october-2020_en.pdf

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 chorych, u których w trakcie przyjmowania ropeginterferonu alfa-2b wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia czynności tarczycy, należy oznaczyć stężenie hormonu tyreotropowego. Leczenie można kontynuować, jeżeli możliwe jest utrzymanie stężenia hormonu tyreotropowego w zakresie wartości prawidłowych. Podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa obserwowano przypadki wystąpienia cukrzycy. U chorych, u których choroba ta nie może być skutecznie kontrolowana przez leki, nie należy rozpoczynać leczenia ropeginterferonem alfa-2b. U chorych, u których choroba ta wystąpiła w trakcie leczenia i nie może być skutecznie kontrolowana lekami, należy przerwać podawanie ropeginterferonu alfa-2b.

Ośrodkowy układ nerwowy

Zaleca się uważną obserwację chorych 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. Ropoginterferonu alfa-2b nie należy podawać chorym, u których występują lub występowały w przeszłości ciężkie zaburzenia psychiczne, w szczególności ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Układ sercowo-naczyniowy

Należy uważnie obserwować chorych z istniejącą lub występującą w przeszłości chorobą układu sercowonaczyniowego w trakcie leczenia ropeginterferonem alfa-2b. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u chorych z ciężką, występującą wcześniej chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz u chorych, którzy niedawno przebyli udar lub zawał mięśnia sercowego.

Układ oddechowy

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

Narząd wzroku

Przed leczeniem ropeginterferonem alfa-2b i w jego trakcie u chorych, w szczególności tych z retinopatią związaną z chorobą, taką jak cukrzyca lub nadciśnienie, należy wykonywać badanie okulistyczne. U każdego chorego zgłaszającego osłabienie widzenia lub utratę wzroku lub inne objawy ze strony narządu wzroku należy niezwłocznie przeprowadzić badanie okulistyczne. U chorych, u których wystąpiły nowe zaburzenia oka lub objawy uległy pogorszeniu, należy rozważyć przerwanie leczenia ropeginterferonem alfa-2b.

Reakcje nadwrażliwości

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.

Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia ropeginterferonem alfa-2b, o ile lekarz nie zezwoli inaczej. Ropoginterferonu alfa-2b nie należy stosować w okresie ciąży ze względu na braki w danych dotyczące jego stosowania u kobiet w ciąży. Niewiadomo, czy substancja czynna zawarta w tym produkcie leczniczego przenika do mleka ludzkiego. Decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu podawania ropeginterferonu alfa-2b, należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

3.24.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: leukopenia (19,1%), małopłytkowość (18,5%), ból stawów (12,9%), zmęczenie (12,4%), zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (11,2%), objawy grypopodobne (10,7%), ból mięśni (10,7%), podwyższona temperatura ciała (8,4%), świąd (8,4%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (8,4%), niedokrwistość (7,9%), ból kończyn (6,7%), łysienie (6,7%), neutropenia (6,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (6,2%), ból głowy (6,2%), biegunka (5,6%), dreszcze (5,1%), zawroty głowy (5,1%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5,1%). Ciężkie działania niepożądane to depresja (1,1%), migotanie przedsionków (1,1%) i ostra reakcja na stres (0,6%).

W poniższym zestawieniu działania niepożądane wymienione zostały zgodnie z klasyfikacją układów i narządów: 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 ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 60.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lekiem Besremi®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg oddechowych, nieżyt nosa, grzybicze zakażenie skóry	Często
	Opryszczka wargowa, półpasiec, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, zapalenie zatok przynosowych, zakażenie drożdżakowe przełyku, grzybicze zakażenie sromu i pochwy, jęczmień, grzybica paznokci	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość	Bardzo często
	Pancytopenia, neutropenia, niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Choroba Basedowa, sarkoidoza	Niezbyt często
	Samoiśna lub zakrzepowa plamica małopłytkowa*	Bardzo rzadko
	Choroba Vogta-Koyanagiego-Harady*, ostre reakcje nadwrażliwości* ^{ΛΛ}	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy	Często
	Cukrzyca*	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipertrójglicerydemia, zmniejszone łaknienie	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, agresja*, bezsenność, niepokój, zmiana nastroju, wahania nastroju, zubożnienie	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Próby samobójcze*, myśli samobójcze*, stan splątania*, ostra reakcja na stres, omamy, stres emocjonalny, nerwowość, apatia, koszmary senne, rozdrażnienie	Niezbyt często
	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe*, mania*	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, niedoczulica, senność, parestezje	Często
	Polineuropatia, obwodowa neuropatia ruchowa, radikulopatia, migrena, zaburzenia psychiczne, drżenie, aura	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Suchość oczu	Często
	Krwotok do siatkówki*, wysięk do siatkówki*, upośledzenie widzenia, zmniejszona ostrość widzenia, niewyraźne widzenie, uczucie dyskomfortu w oczach, egzema na powiekach	Niezbyt często
	Retinopatia*, neuropatia nerwu wzrokowego*, niedrożność tętnicy siatkówki*, niedrożność żyły siatkówki*	Rzadko
	Ślepotą*	Bardzo rzadko
	Odwartwienie siatkówki*	Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota, szumy uszne, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często
	Zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy, zakrzep wewnątrzsercowy, niedomykalność zastawki aortalnej, zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	Niezbyt często
	Kardiomiopatia*, dusznica bolesna*	Rzadko
	Choroba niedokrwienna serca*	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Mikroangiopatia	Często
	Objaw Raynauda, nadciśnienie, krwiak, nagłe zaczerwienienie twarzy	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
	Śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>), kaszel, krwawienia z nosa, podrażnienie gardła	Niezbyt często
	Naciek w płucach*	Bardzo rzadko
	Zwłóknienie płuc*, zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)*, nadciśnienie płucne* [^]	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, ból brzucha, zaparcie, rozdęcie brzuszne, suchość w jamie ustnej	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, choroby ściany jamy brzusznej, wzdęcia z odchodzeniem wiatrów, częste wypróżnienia, bolesne połykanie, krwawienie z dziąseł	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Choroby zębów*, choroby przyzębia*	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Bardzo często
	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Często
	Hepatotoksyczność, toksyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby	Niezbyt często
	Niewydolność wątroby*	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, łysienie, wysypka, rumień, łuszczyca, skóra pergaminowata-barwnikowa, zapalenie skóry trądzikopodobne, hiperkeratoza, nadmierne pocenie, sucha skóra	Często
	Nadwrażliwość na światło, łuszczenie skóry, dystrofia paznokci	Niezbyt często
	Depigmentacja skóry*	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni	Bardzo często
	Zespół Sjogrena, zapalenie stawów, ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości, skurcze mięśni	Często
	Oslabienie mięśniowe, ból szyi, ból w pachwinie	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, dysuria, parcie na pęcherz moczowy, zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji, hematospermia	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne, zmęczenie	Bardzo często
	Podwyższona temperatura ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, dreszcze, ogólne pogorszenie fizycznego stanu zdrowia, rumień w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wrażliwość na zmiany pogody	Niezbyt często
	Przebarwienia języka*	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Obecność przeciwciał skierowanych przeciw tarczycy, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, podwyższona temperatura ciała, obecność przeciwciał przeciwjądrowych, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
	Zwiększona liczba płytek krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, pozytywny odczyn Coombsa, utrata masy ciała	Niezbyt często

*działanie niepożądane zgłoszone w trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi zawierającymi interferon alfa

^dotyczy klasy produktów leczniczych zawierających interferon

^^np. pokrzywka, obrzęk naczynioworuchowy lub anafilaksja

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit zgłaszano w trakcie stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa oraz u 15,2% chorych stosujących ropeginterferon alfa-2b. Najczęstsze zaburzenia żołądka i jelit zgłaszane w tych badaniach to biegunka (5,1%; częstość wystąpienia: 2,8 [zdarzeń/100 chorych na rok]) i nudności (4,5%; częstość wystąpienia: 1,6 [zdarzeń/100 chorych na rok]).

Ośrodkowy układ nerwowy

W trakcie klinicznego programu badawczego dotyczącego ropeginterferonu alfa-2b wystąpiły dwa przypadki ciężkiej depresji (1,1%; częstość wystąpienia: 0,4 zdarzeń/100 chorych na rok). Po odstawieniu na stałe produktu leczniczego objawy te całkowicie ustąpiły. U jednego chorego wystąpiła ciężka ostra reakcja na stres (0,6%; częstość wystąpienia: 0,2 zdarzeń/100 chorych na rok) o umiarkowanym nasileniu. Objawy w pełni ustąpiły po zmniejszeniu dawki ropeginterferonu alfa-2b. W trakcie stosowania interferonu alfa zgłaszano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak próby samobójcze, myśli samobójcze, agresja, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania i splątanie.

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia ropeginterferonem alfa-2b u dwóch chorych wystąpiły trzy przypadki migotania przedsionków o stopniu nasilenia od 1 do 3 (1,1%; częstość wystąpienia: 0,5 zdarzeń/100 chorych na rok). Podawanie ropeginterferonu alfa-2b kontynuowano, a chorzy otrzymali właściwe produkty lecznicze w leczeniu tej choroby. W dwóch przypadkach migotanie przedsionków skutecznie wyleczono, jeden przypadek był w trakcie leczenia, gdy przeprowadzano ocenę.

Układ oddechowy

W trakcie leczenia interferonem alfa zgłoszono przypadki nadciśnienia płucnego, w szczególności u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia nadciśnienia płucnego, takimi jak nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV i marskość wątroby. Zdarzenia zgłaszano

w różnych punktach czasowych, zwykle kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia interferonem alfa.

Narząd wzroku

W trakcie stosowania interferonu alfa zgłaszano ciężkie zaburzenia oka, takie jak retinopatia, krwotok do siatkówki, wysięk do siatkówki, odwarstwienie siatkówki i niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki.

3.24.1.3. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie przez chorego lekarzowi prowadzącemu bądź personelowi medycznemu podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.24.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ropeginterferonu alfa-2b w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 31.10.2020 r.

Tabela 61.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Besremi®.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia psychiczne	3
Zaburzenia układu nerwowego	3
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	0
Zaburzenia naczyniowe	0
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0
Zaburzenia żołądka i jelit	2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6
Badania diagnostyczne	4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	36

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (7), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (6), badań diagnostycznych (4), zaburzeń psychicznych (3), zaburzeń układu nerwowego (3), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (3) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (3).

3.24.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Tabela 62.
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych
Besremi®.**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia psychiczne	3
Zaburzenia układu nerwowego	3
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	0
Zaburzenia naczyniowe	0
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0
Zaburzenia żołądka i jelit	5
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8
Badania diagnostyczne	5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	46

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (8), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (7), zaburzeń żołądka i jelit oraz badań diagnostycznych (po 5 przypadków).

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ropeginterferonu alfa-2b w populacji docelowej;
- nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie RoPeg względem dwóch z trzech zdefiniowanych komparatorów (Peg-IFN alfa-2a oraz NAT). Ze względu na niską homogeniczność badań dla interwencji i komparatorów oraz brak możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólne ramię (HU), wykonano opisowe zestawienie wyników badań;
- jak wskazano w dokumencie *EMA 2018* w badaniu *PROUD-PV* dla interwencji badanej zastosowano bardzo konserwatywny schemat zwiększania dawki RoPeg, co skutkowało opóźnieniem osiągnięcia stężenia terapeutycznego interwencji badanej;
- wyniki badania *PEN-PV* nie zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu – dane do badania *PEN-PV* pochodziły z materiałów konferencyjnych i rejestrów badań klinicznych. Niemniej jednak, dane uzupełniono na podstawie dokumentu wydanego przez EMA, który stanowi wiarygodne źródło danych o wysokiej jakości;
- do badania *PEN-PV* włączano chorych, którzy zakończyli swój udział w badaniu *PROUD-PV* lub uczestniczyli w badaniu *CONTI-PV*, dlatego też analiza wyników do tego badania została ograniczona do osobnej analizy ze względu na cel tego badania (określenie łatwości i bezpieczeństwa samodzielnego podania leku we wstrzykiwaczu przez chorego);
- u części chorych w badaniach dla RoPeg i Peg-IFN alfa-2a stwierdzono obecność splenomegalii (różnie definiowaną w poszczególnych badaniach), co nie jest w pełni zgodne z wnioskowanym wskazaniem: w badaniu *PROUD-PV* podano, iż śledziona o długości >17 cm występowała u 9,4% chorych w grupie RoPeg, w badaniu *CONTI-PV* nieprawidłowy rozmiar śledziony stwierdzono u 58,9% chorych z grupy RoPeg (splenomegalia w ocenie badacza dotyczyła 7,4% chorych), w badaniu *PEGINVERA-PV* splenomegalii (długość >12 cm) stwierdzono u 60,8% chorych. W badaniach dla komparatora odsetek chorych ze splenomegalią nie przekraczał 56% chorych, jednak w przypadku niektórych badań nie raportowano takiej informacji. Należy jednak zaznaczyć, że jedynie występowanie objawowej splenomegalii nie jest zgodne z

analizowanym wskazaniem (chorzy z bezobjawową splenomegalią mogą stosować produkt leczniczy Besremi®);

- charakterystyka populacji w badaniach dla Peg-IFN alfa-2a została przedstawiona w sposób niejednorodny – w przypadku wielu parametrów nie podano oddzielnie danych dla chorych na PV;
- w badaniach uczestniczyli zarówno chorzy nowo zdiagnozowani, jak i wcześniej leczeni. Odsetek chorych wcześniej leczonych był zróżnicowany w zależności od badania. Jednakże w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki, o ile było to możliwe, z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych wcześniej leczonych i nieleczonych;
- w zależności od badania zastosowano różny schemat dawkowania Peg-IFN alfa-2a, natomiast w większości badań mediana stosowanej dawki nie przekraczała zalecanych przez wytyczne kliniczne 45-180 µg. W niniejszej analizie przedstawiono precyzyjny opis zastosowanego dawkowania w poszczególnych badaniach w rozdziale 3.6.2;
- w przypadku badania *Lindgren 2018* dla komparatora włączono chorych/chorego w wieku 17 lat, jednakże jest to dolna granica zakresu mediany wieku, dlatego można uznać, że jest to jedynie wartość skrajna, a zdecydowana większość chorych była dorosła (mediana wieku chorych była równa 49 lat);
- zidentyfikowano szereg rozbieżności dotyczących definicji punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w ramach zestawienia wyników w niniejszej analizie. Należy zwrócić szczególną uwagę na definiowanie hematologicznej odpowiedzi na leczenie (uwzględniane parametry składowe oceny). Wszystkie definicje zostały zamieszczone i szczegółowo omówione w rozdziale 3.6.2;
- w badaniu *PROUD-PV* oceniano w ramach kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych – hematologiczną odpowiedź całkowitą w czasie 12 mies. badania (tj. odpowiedź całkowitą bez prawidłowego rozmiaru śledziony). Wg informacji podanej w dokumencie *EMA 2018*, ten punkt końcowy został uznany *post-hoc* jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zmianę tę motywowano faktem, iż znacząca splenomegalia została rozpoznana jedynie w niewielkiej grupie chorych na początku badania, a zmiany rozmiaru śledziony były niewielkie w czasie trwania leczenia, na poziomie zbliżonym do obserwowanych u zdrowych osób;
- w abstrakcie oraz w posterze konf. *Gisslinger 2018c* do badania *PEGIVERA-PV* niejednoznacznie określono, czy raportowane zdarzenia były kategoricznie związane z badanym lekiem (ang. *adverse reactions*). Zatem zaklasyfikowano je jako zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ropeginterferonem alfa-2b względem hydroksymocznika, peginterferonu alfa-2a oraz BSC w populacji chorych na czerwieńcę prawdziwą bez objawowej splenomegalii.

Ocena skuteczności RoPeg względem HU na podstawie badań eksperymentalnych

Ocenę skuteczności RoPeg przeprowadzono na podstawie badania *PROUD-PV / CONTI-PV* oraz długoterminowego badania *PEGINVERA-PV*.

Osiągnięcie najlepszej hematologicznej odpowiedzi na leczenie w badaniu *CONTI-PV*, w czasie 33 miesięcy obserwowano u 74,7% chorych, a uwzględniając również prawidłowy rozmiar śledziony – u 43,8% chorych. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (61,2 mies. w badaniu *PEGINVERA-PV*) całkowita odpowiedź na leczenie była najlepszą indywidualną odpowiedzią u 64,3% chorych. W ramieniu komparatora (HU) najlepszą indywidualną hematologiczną odpowiedź odnotowano u podobnego odsetka chorych (75,0%) w 12. miesiącu badania, a najlepszą indywidualną hematologiczną odpowiedź z prawidłowym rozmiarem śledziony – u ok. 49% chorych po 18 miesiącach leczenia. Opóźnienie osiągnięcia odpowiedzi w ramieniu interwencji badanej można jednak wytłumaczyć bardzo konserwatywnym schematem zwiększania dawki RoPeg w badaniu *PROUD-PV/CONTI-PV*.

W czasie badania *PROUD-PV*, w pierwszych 12 miesiącach terapii RoPeg, całkowita odpowiedź hematologiczną raportowano u ok. 43-44% chorych. Kolejno w badaniu *CONTI-PV*, po 36 miesiącach leczenia hematologiczną całkowitą odpowiedź odnotowano u 70,5% chorych. Odsetek odpowiedzi uległ zatem wzrostowi podczas trzyletniego okresu leczenia. W grupie chorych leczonych HU całkowita odpowiedź hematologiczna została odnotowana u ok. 46% chorych po 12 miesiącach leczenia, natomiast po 36 miesiącach leczenia odsetek ten uległ niewielkiemu wzrostowi (ok. 51% chorych). Różnica pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego po 36 miesiącach terapii była istotna statystycznie na korzyść RoPeg.

W przypadku hematologicznej odpowiedzi całkowitej z poprawą w zakresie obciążenia chorobą dostępne były dane dla chorych z podziałem na podgrupy oraz dla dłuższego okresu obserwacji.

Analiza chorych w podgrupach z uwzględnieniem wieku w 24. miesiącu badania wskazuje, że zarówno u młodszych chorych, jak i u starszych stosowanie RoPeg wiązało się z większym

efektem terapeutycznym niż stosowanie BAT. Chorzy w wieku <60 lat w grupie RoPeg osiągnęli ten punkt końcowy z częstością ok. 55%, a w grupie kontrolnej ok. 37%. W przypadku chorych ≥60 lat odpowiedź raportowano u 43,5% chorych w grupie RoPeg oraz u ok. 36% w grupie leczonej BAT.

Biorąc pod uwagę populację ogólną w 36. miesiącu badania odpowiedź uzyskało ok. 53% chorych w grupie interwencji badanej oraz ok. 38% w grupie interwencji kontrolnej. Różnica była **istotna statystycznie na korzyść RoPeg**.

W badaniu *PEGIVERA-PV* hematologiczną odpowiedź całkowitą (uwzględniającą również prawidłowy rozmiar śledziony oraz brak zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, mediana okresu obserwacji 49,2 miesięcy) raportowano u >50% chorych. Mediana czasu utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie w czasie 12 miesięcy badania *PROUD-PV* i badania *PEGIVERA-PV* wynosiła odpowiednio około 8,7 i 7,4 miesięcy. W przypadku grupy HU mediana ta była krótsza i wynosiła około 5,5 miesięcy.

Analiza poszczególnych parametrów laboratoryjnych wykazała normalizację u większości chorych w czasie od 12 do 36 miesięcy terapii w badaniach *CONTI-PV* i *PEGIVERA-PV*. W 36. miesiącu terapii w badaniu *PROUD-PV/CONTI-PV* prawidłowe wartości wyników morfologii krwi numerycznie częściej osiągnęli chorzy z grupy otrzymującej interwencję badaną niż kontrolną. Normalizacji uległ poziom hematokrytu, liczba płytek krwi oraz leukocytów – odpowiednio u ok. 81%, 94% oraz 99% chorych w ramieniu RoPeg, natomiast w ramieniu BAT odpowiednio u 78%, 79% oraz 87% chorych. Natomiast zmiany w rozmiarze śledziony u chorych były niewielkie zarówno w ramieniu interwencji badanej, jak i komparatora.

Konieczność stosowania upustów krwi zmniejszała się wraz z czasem trwania terapii RoPeg. W badaniu *CONTI-PV* częstość ta uległa redukcji do 14,5% chorych w grupie RoPeg oraz do 10,3% w grupie HU po 36 mies. leczenia. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W czasie 61,2 mies. badania *PEGIVERA-PV* u 28,6% chorych najlepszą indywidualną odpowiedzią na leczenie była całkowita odpowiedź molekularna, a częściowa u 45,2% chorych. Molekularna odpowiedź ogółem w czasie 12 miesięcy wystąpiła u 67,4% chorych, a po około 26 miesiącach u 78,6%. W badaniu *CONTI-PV* molekularną częściową odpowiedź na leczenie raportowano u 66,0% chorych w czasie 36 miesięcy terapii RoPeg, a w ramieniu komparatora zaledwie u 27% chorych (w przypadku obu grup u żadnego chorego nie wystąpiła odpowiedź całkowita). Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej. W 48. miesiącu badania ta istotna statystycznie przewaga RoPeg została utrzymana, ponieważ odsetek chorych z odpowiedzią molekularną wynosił 67% u chorych otrzymujących RoPeg oraz ok. 26% u chorych stosujących BAT.

W czasie 19 miesięcy terapii RoPeg w badaniu *PEGIVERA-PV* ilościowe obciążenie allelem *JAK2 V617F* uległo redukcji z około 41% do 21,5%. W populacji ogółem w badaniu w badaniu *PROUD-PV* średnia zmiana ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* w 12. miesiącu trwania badania wynosiła około -11,5% w grupie RoPeg oraz ok. -17% w grupie HU. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei dla dłuższego okresu obserwacji (48 miesięcy) mediana ilościowego obciążenia allelem w grupie RoPeg wynosiła wówczas 9,8%, a w grupie kontrolnej aż ok. 43% – wykazano istotną statystycznie przewagę interwencji badanej.

Rozpatrując wyniki analizy w podgrupach chorych względem wieku, w badaniu *CONTI-PV* dla czasu obserwacji wynoszącego 24. miesiące u chorych poniżej 60 roku życia odnotowano redukcję w ilościowym obciążeniu allelem *JAK2 V617F* średnio aż o ok. 55% w ramieniu RoPeg oraz o zaledwie 4,5% w ramieniu BAT. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej. Natomiast u chorych w wieku 60 lat lub starszych odnotowano odpowiednio redukcję obciążenia allelem średnio o odpowiednio 35,1% i 18,4%, co wskazuje na niemal dwukrotną numeryczną przewagę interwencji badanej nad kontrolną. Biorąc pod uwagę ogólną populację chorych w 36. miesiącu obserwacji odnotowano spadek ilościowego obciążenia średnio o ok. 23% w grupie interwencji badanej oraz o 3,5% w grupie

interwencji kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść RoPeg.

W badaniu *PEGINVERA-PV* wykazano istotną statystycznie zależność między ilościowym obciążeniem *JAK2 V617F* a uzyskaniem hematologicznej odpowiedzi na leczenie. Ponadto zarówno odpowiedź hematologiczna oraz molekularna została osiągnięta niezależnie od początkowego ilościowego obciążenia ww. allelem.




W czasie trwania leczenia w badaniu *CONTI-PV* nie zaobserwowano u chorych istotnych zmian w ocenie jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L zarówno w grupie RoPeg, jak i w grupie kontrolnej.

W badaniu *PEGINVERA-PV* stwierdzono, iż zmiana dawkowania RoPeg po 2 latach leczenia, z co 2 tygodnie na co 4 tygodnie, nie wpłynęła na utrzymywanie się skuteczności terapii pod względem odpowiedzi hematologicznej, częstości stosowania upustów krwi oraz odpowiedzi molekularnej.

Ocena profilu bezpieczeństwa RoPeg względem HU na podstawie badań eksperymentalnych

Ocenę bezpieczeństwa RoPeg przeprowadzono na podstawie badania *PROUD-PV / CONTI-PV* oraz długoterminowego badania *PEGINVERA-PV*.

W badaniach *PROUD-PV* oraz *PEGINVERA* dla RoPeg odnotowano po 1 zgonie, których przyczyną był glejaki. Natomiast po 36 miesiącach terapii w badaniu *CONTI-PV* odnotowano 2 zgony w grupie RoPeg oraz 2 zgony w grupie BAT. Wystąpienie AML, będącej przyczyną jednego ze zgonów w grupie kontrolnej uznano za związane z leczeniem hydroksymocznikiem.

w badaniu *PROUD-PV* po 12 mies. terapii ciężkie działania niepożądane zaistniały podczas leczenia raportowano u 5,6% chorych w grupie RoPeg oraz u 2,4% chorych w grupie HU. W czasie 36 mies. badania *PROUD-PV / CONTI-PV* odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane wynosił 2,4% w grupie chorych leczonych RoPeg oraz 3,9% w grupie chorych stosujących BAT. Częstość występowania pojedynczych ciężkich działań niepożądanych nie przekraczała 2%. 



Analiza chorych w podgrupach wykazała, że w czasie 43,2 mies. obserwacji u chorych <60 lat nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane, natomiast wśród chorych ≥60 r.ż. częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 0% w grupie RoPeg oraz ok. 11% w grupie HU – różnica ta była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia (TEAE) w 12. miesiącu badania *PROUD-PV* raportowano u ok. 60% w grupie RoPeg oraz ok. 76% w grupie HU. Różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej (wartość NNT wyniosła 7).

Po 36 miesiącach leczenia w badaniu *PROUD-PV / CONTI-PV* odsetki chorych, u których wystąpiły działania niepożądane były zbliżone w obu grupach i wynosiły odpowiednio ok. 75% w grupie RoPeg i ok. 79% chorych w grupie BAT. Wskazano także, że działania niepożądane w 48. miesiącu leczenia wystąpiły u 28,7% chorych w grupie interwencji badanej oraz ok. 23% chorych w grupie interwencji kontrolnej

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) związane z badanym lekiem wystąpiły u 15,7% chorych ogółem w czasie 49,2 i 61,2 miesięcy terapii RoPeg w badaniu *PEGIVERA-PV*. W badaniu *PROUD-PV / CONTI-PV* różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była znamienna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem w badaniu *PEGIVERA-PV* raportowano w czasie 49,2 mies. u 37,3% chorych.

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem (TEAE) odnotowano u 94,1% w czasie 61,2 mies. w badaniu *PEGIVERA-PV*. Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 12 miesięcy badania *PROUD-PV* odnotowano u 85% chorych stosujących RoPeg i u 89% stosujących HU. W 36. miesiącu badania *PROUD-PV / CONTI-PV* odsetek ten wynosił odpowiednio 89,8% w

grupie RoPeg oraz 90,6% w grupie BAT. [REDACTED]

Do 36 mies. badania *PROUD-PV / CONTI-PV* zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania z kategorii nowotworów wystąpiły u 7,1% chorych otrzymujących RoPeg oraz u ok. 8% chorych otrzymujących BAT. Do 36 miesiąca transformacja białaczkowa nie wystąpiła u żadnego chorego z grupy badanej, natomiast w grupie kontrolnej została odnotowana u 1,6% chorych. Gdy okres obserwacji wynosił 48 miesięcy raportowano, że transformacja białaczkowa związana z chorobą wystąpiła u 1 chorego w grupie badanej i u 1 chorego w grupie kontrolnej. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w badaniu *PEGINVERA* wskazano, że u żadnego chorego w czasie 6 lat obserwacji nie nastąpiła transformacja białaczkowa oraz progresja do mielofibrozy.

Ocena skuteczności RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a – opisowe zestawienie wyników

Skuteczność peginterferonu alfa-2a analizowano w eksperymentalnych badaniach *PVN1, MPD-RC 111, Quintas-Cardama 2009, Kuriakose 2012, Quintas-Cardama 2013, Betti 2014 ab konf + poster, Betti 2017 ab konf, Riley 2015, Masarova 2017a* oraz w badaniach obserwacyjnych *Gowin 2012, Gowin 2017, Crisà 2017, Lindgren 2018*.

Całkowita odpowiedź hematologiczna z prawidłowym rozmiarem śledziony (definiowana w badaniach dla komparatora jako całkowita odpowiedź hematologiczna) została odnotowana u ok. 21% chorych leczonych RoPeg w 12. miesiącu badania *PROUD-PV* (wynik dla całej populacji z badania). W 36. miesiącu natomiast odsetek ten był około dwukrotnie wyższy i wynosił 42,2%. Spójnie definiowana całkowita odpowiedź hematologiczna w badaniu *PEGINVERA-PV* po 30,5 mies. terapii obserwowana była u 48% chorych.

W badaniu *PVN1* w 12. miesiącu całkowitą hematologiczną odpowiedź odnotowano u wszystkich chorych, którzy stosowali Peg-IFN alfa-2a przez cały okres badania.

Nawiązując do wytycznych klinicznych, kluczowym czynnikiem wpływającym na przebieg leczenia chorych na PV jest ich wiek. W przypadku badania *PVN1* włączano jedynie chorych młodszych, tj. do 65 roku życia (w badaniu włączeni chorzy byli w wieku maksymalnie 55 lat),

co najprawdopodobniej istotnie przyczyniło się do uzyskiwania przez chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a tak korzystnych wyników. W badaniach dla RoPeg uczestniczyła natomiast znacznie starsza populacja chorych – mediana (zakres) wieku chorych w badaniu *PROUD-PV* wynosiła 60,0 (30; 85) lat, w badaniu *CONTI-PV* 58,0 (30; 85) lat, a w badaniu *PEGINVERA-PV* 56 (35; 82) lat. Dodatkowo należy pamiętać, że liczebność próby w badaniu *PVN1* dla komparatora jest zdecydowanie mniejsza niż w badaniu *PROUD-PV* dla interwencji badanej (37 vs 122 chorych).

Wyniki uzyskiwane w pozostałych badaniach dla komparatora odznaczają się dużą rozbieżnością w zależności od badania i publikacji. Najniższą częstość raportowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej odnotowano w badaniu obserwacyjnym *Gowin 2017* (tylko u ok. 8%) chorych, w którym mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych wynosiła 45,6 (1; 104,4) miesięcy, a mediana (zakres) czasu leczenia 24 (3,6; 85) miesiące. Wysoki odsetek chorych z całkowitą hematologiczną odpowiedzią na leczenie odnotowany został natomiast w badaniu *Riley 2015* (85,7% chorych), jednak w tym badaniu uczestniczyła wyjątkowo niewielka liczba chorych, tj. 14 chorych, co znacznie wpływa na moc wnioskowania o skuteczności terapii komparatorem. W badaniu *Quintas-Cardama 2009* występowanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych na MPN uczestniczących w badaniu 21 (2; 45) miesięcy) odnotowano u 70,0% chorych, natomiast w przypadku kontynuacji tego badania (publikacja *Quintas-Cardama 2013*; mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych na MPN uczestniczących w badaniu 42 (6; 72) miesięcy) odsetek wynosił 76,7% chorych. Należy jednak pamiętać, że w badaniach *Quintas-Cardama 2009* i *2013* część chorych stosowała Peg-IFN alfa-2a w dawce zdecydowanie wyższej niż zalecana w wytycznych klinicznych, a to mogło skutkować większym obserwowanym efektem terapeutycznym komparatora niż gdyby stosowano dawki obecnie przyjęte za standardowe. Mając na uwadze pozostałe badania dla komparatora, częstość występowania tego punktu końcowego wynosiła ok. 65% chorych (badanie *Lindgren 2018*), 54,5% chorych (badanie *Gowin 2012*), 25% chorych (badanie *Betti 2017 ab konf*), ok. 23% chorych (badanie *Betti 2014 ab konf + poster*) oraz ok. 17% (badanie *Kuriakose 2012*).

Do analizy włączono także badanie obserwacyjne z grupą kontrolną *Crisà 2017*, w którym odsetek chorych z hematologiczną odpowiedzią ogółem oraz całkowitą hematologiczną odpowiedzią na leczenie wśród chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a był wysoki (odpowiednio ok. 87% chorych i 70% chorych). Należy jednak zauważyć, że w warunkach, w których prowadzono badanie wykazano istotną statycznie różnicę pomiędzy grupami Peg-IFN alfa-2a

vs HU na niekorzyść Peg-IFN alfa-2a w zakresie częstości występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie ogółem (wszyscy chorzy leczeni HU uzyskali odpowiedź).

W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem w 12. miesiącu badania *MPD-RC 111* całkowita hematologiczna odpowiedź na leczenie (w definicji uwzględniono poprawę w zakresie objawów choroby oraz osiągnięcie prawidłowego rozmiaru śledziona) wystąpiła u 22,0% chorych, natomiast częściowa odpowiedź wśród 38,0% chorych. W 24. miesiącu hematologiczna odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u ok. 74% chorych, natomiast hematologiczną odpowiedź całkowitą odnotowano u ok. 43% chorych.

W badaniu dla RoPeg (*PEGINVERA-PV*) w czasie około 49,2 miesięcy terapii, molekularna odpowiedź ogółem raportowano u blisko 80% chorych, a w badaniu *PVN1* dla Peg-IFN alfa-2a, u 72,4% w czasie ≥ 12 miesięcy i u 82,8% chorych w czasie 72 miesięcy terapii.

W badaniu *PROUD-PV* dla Ropeg w czasie 12 miesięcy nie odnotowano całkowitej odpowiedzi molekularnej, a w przypadku 12. miesięcy OBS w badaniu *PVN1* wystąpiła ona u 1 chorego. W badaniu *PEGINVERA* dla RoPeg, gdy OBS wynosił ok. 11,5 miesięcy całkowitą odpowiedź molekularną raportowano u ok. 12% chorych. Mając na uwadze dłuższy okres obserwacji, po 48 miesiącach terapii w badaniu *CONTI-PV* całkowita odpowiedź molekularna wystąpiła u ok. 18% chorych leczonych RoPeg oraz u $\leq 20\%$ chorych po ok. 49,2 miesiącach terapii w badaniu *PEGINVERA*, a w przypadku badania *PVN1* dla komparatora – u ok. 35% chorych (mediana OBS 31,4 mies.). Autorzy badania *CONTI-PV* podali informację, że jednocześnie ok. 85% chorych leczonych RoPeg (11 chorych spośród 13 chorych z całkowitą molekularną odpowiedzią na leczenie) było w stanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej.

Porównywalny względem badań dla RoPeg (badania *PEGINVERA* i *CONTI-PV*) odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną raportowano w następujących badaniach dla komparatora: *Quintas-Cardama 2009* (mediana OBS 21 miesięcy) i *Quintas-Cardama 2013* (mediana OBS 42 miesiące). Tak jak wspomniano powyżej, w badaniu *PEGINVERA* dla interwencji badanej, gdy okres obserwacji wynosił ok. 11,5 miesięcy całkowitą odpowiedź molekularną odnotowano u ok. 12% chorych. Z kolei po 48 miesiącach terapii w badaniu *CONTI-PV* całkowita odpowiedź molekularna wystąpiła u ok. 18% chorych leczonych RoPeg

oraz u $\leq 20\%$ chorych po ok. 49,2 miesiącach terapii w badaniu *PEGIVERA*. W przypadku wskazanych badań dla komparatora odsetki te wynosiły ok. 14% i 17,5% odpowiednio w badaniach *Quintas-Cardama 2009* i *Quintas-Cardama 2013*, przy czym należy pamiętać, że część chorych w tych badaniach stosowała wyższe niż standardowe dawki Peg-IFN alfa-2a.

Z kolei molekularna odpowiedź częściowa (redukcja ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o $\geq 50\%$ u chorych z $< 50\%$ początkowym obciążeniem lub redukcja o $\geq 25\%$ u chorych z $\geq 50\%$ początkowym obciążeniem) wystąpiła u ok. 78% młodszych chorych i u ok. 60% starszych chorych z badania *CONTI-PV* po 24 miesiącach terapii, natomiast mając na uwadze populację ogólną odsetek ten w 36. miesiącu wynosił ok. 59% chorych. Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Kiladjian 2019* zamieszczono informację, że po 48 miesiącach leczenia RoPeg odsetek chorych z obciążeniem allelem *JAK2 V617F* poniżej 10% wynosił 32,4%,

W badaniu *PEGIVERA* częściowa odpowiedź molekularna (definiowana jako redukcja ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o $\geq 50\%$ u chorych z $< 50\%$ początkowym obciążeniem lub redukcję o $\geq 25\%$ u chorych z $> 50\%$ początkowym obciążeniem) została osiągnięta przez 21,2% chorych dla ok. 11,5 miesięcy obserwacji. W badaniu *PVN1* odpowiedź częściowa oznaczała redukcję ilościowego obciążenia allelem *JAK2 V617F* o $\geq 50\%$ u chorych z ponad 50% obciążeniem na początku badania – została odnotowana u 46,2% chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a.

W badaniu *PEGIVERA* mediana obciążenia allelem *JAK2 V617F* dla OBS równego ok. 11,5 mies. u chorych leczonych RoPeg wynosiła 25%. W 12. miesiącu badania eksperymentalnego *PVN1* dla komparatora mediana była zbliżona i wynosiła ok. 22%, a po 12 miesiącach badania obserwacyjnego *Crisà 2017* 17%. Natomiast w badaniu *Quintas-Cardama 2009* oraz w badaniu *Quintas-Cardama 2013* w 12. miesiącu mediana ta była znacznie wyższa i wynosiła odpowiednio 37,15% i 41%.

Ocena profilu bezpieczeństwa RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a – opisowe zestawienie wyników

Profil bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a w populacji ogólnej chorych na PV analizowano w eksperymentalnych badaniach *Masarova 2017a* (analiza *post-hoc* do badania *Quintas-Cardama 2009*) oraz *PVN1*, a także w obserwacyjnym badaniu *Crisà 2017*. Natomiast na podstawie badania *MPD-RC 111* możliwe było przedstawienie oceny bezpieczeństwa Peg-IFN alfa-2a w populacji chorych po niepowodzeniu terapii hydroksymocznikiem.

Informacje na temat zgonów wśród chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a raportowano jedynie w badaniu obserwacyjnym *Crisà 2017* – gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 75 miesięcy w ramieniu Peg-IFN alfa-2a nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W badaniach dla RoPeg odsetek zgonów był niski (od 0,8 do 2,0% wszystkich analizowanych chorych w okresie obserwacji wynoszącym od 12 do 46 mies.).

Zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu *Crisà 2017*, *Masarova 2017a*, *PVN1* oraz *MPD-RC 111*. W badaniu *Crisà 2017* (mediana (zakres) OBS 75 (14; 80) miesięcy) zdarzenia niepożądane w grupie Peg-IFN alfa-2a wystąpiły u ok. 87% chorych. Najczęściej zdarzenia te były związane z toksycznością hematologiczną, która wystąpiła u ok. 43% chorych otrzymujących Peg-IFN alfa-2a. W badaniu *Masarova 2017a* (mediana (zakres) OBS dla wszystkich chorych biorących udział w badaniu 83 (65; 92) miesięcy) zamieszczono informację, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych stosujących Peg-IFN alfa-2a, a większość z nich miała charakter nawracający (u ok. 84% chorych). Z kolei w badaniu *PVN1* w czasie 12 miesięcy odsetek chorych, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wynosił 89,0%. W badaniach dla RoPeg (*PROUD/CONTI-PV*) w populacji ogólnej zdarzenia niepożądane w czasie 12 miesięcy wystąpiły u 85,0% chorych, a w dłuższym okresie obserwacji (36-██████████ miesięcy) u około ██████████.

Ponadto warto zauważyć, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w populacji ogólnej były rzadziej odnotowywane w badaniu *PROUD/CONTI-PV* dla RoPeg (u 22,8% chorych po 36 miesiącach leczenia) niż w przypadku badania *PVN1* dla Peg-IFN alfa-2a (u 24,3% chorych po 31,4 miesiącach leczenia).

W czasie 12 miesięcy w badaniu *PROUD-PV* w ramieniu RoPeg najczęściej raportowane były zdarzenia niepożądane z następujących kategorii: zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (37,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (28,3% chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (27,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (26,0% chorych), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej (23,6% chorych) oraz zaburzenia układu nerwowego (21,3% chorych). Z kolei w przypadku badań dla Peg-IFN alfa-2a na podstawie publikacji *Masarova 2017a* (mediana (zakres) OBS 83 (65; 92) miesięcy) można stwierdzić, że często (u ponad 45% chorych) występowały zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń psychiczne, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej.

W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia HU (badanie *MPD-RC 111* dla komparatora) porównanie profilu bezpieczeństwa nie jest możliwe, ponieważ w badaniach dla

RoPeg nie przedstawiono osobno wyników dla populacji chorych wcześniej leczonych hydroksymocznikiem.

W badaniach dla RoPeg częstość występowania działań niepożądanych raportowano ogółem [REDAKTOWANE], natomiast w przypadku badania *Quintas-Cardama 2009* dla komparatora znana jest jedynie częstość występowania działań o 3. i 4. stopniu nasilenia. W związku z tym porównawcza analiza oceny bezpieczeństwa nie jest możliwa.

Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, jak wskazano w dokumencie *EMA 2018*, RoPeg (interferon III generacji), jak i przyjęty komparator należą do grupy interferonów, których profil bezpieczeństwa został dotychczas szeroko poznany, z uwagi na ich wieloletnie stosowanie w praktyce klinicznej. Wobec tego **należy uznać, iż profil bezpieczeństwa RoPeg, jak i Peg-IFN alfa-2a jest zbliżony.**

Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg PEN

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg we wstrzykiwaczu umożliwiającym samodzielne podanie leku oceniono na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego badania *PEN-PV*.

Podczas pierwszej wizyty, która odbyła się w ośrodku badawczym i była nadzorowana przez badacza, 80,6% chorych osiągnęło pełne powodzenie w samodzielnym podaniu leku za pomocą wstrzykiwacza. Podczas drugiej nadzorowanej wizyty pełne powodzenie w zastosowaniu wstrzykiwacza odnotowano u 91,7% chorych, a podczas wizyty 7. w badaniu (3 mies.) u wszystkich chorych odnotowano pełne powodzenie w zastosowaniu wstrzykiwacza. Wskaźnik niepowodzeń w samodzielnym użyciu wstrzykiwacza był niewielki i po 3 mies. obserwacji wynosił 0%.

W badaniu oceniano również hematologiczną odpowiedź na leczenie (wraz z prawidłowym rozmiarem śledziony), którą odnotowano u 41,7% podczas pierwszej wizyty. Na końcu badania, podczas 7. wizyty (łącznie czas leczenia RoPeg wynosił 18,8 mies.) odsetek ten uległ wzrostowi do 47,2% chorych. Z kolei odpowiedź hematologiczną (bez oceny rozmiaru śledziony) odnotowano odpowiednio u 72,2% chorych oraz 75,0% chorych na początku i podczas 7. wizyty w badaniu. Powyższe wyniki sugerują utrzymywanie się skutecznego działania leku niezależnie od tego czy RoPeg PEN był podawany przez personel medyczny, czy samodzielnie.

W czasie 3 miesięcy badania *PEN-PV* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, w tym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zaobserwowano 47 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 38,9% chorych (większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała stopień nasilenia od łagodnego do umiarkowanego). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano wyłącznie u 1 (2,8%) chorego.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa RoPeg

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie *ChPL Besremi®* opublikowanego przez EMA. W ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności zwrócono uwagę na zmniejszone działanie leku podczas etapu dostosowania dawki, wpływ na układ endokrynologiczny, ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy, układ oddechowy, narząd wzroku, a także na reakcje nadwrażliwości.

Stosunek korzyści do ryzyka leku Besremi® oceniono na podstawie dokumentu *EMA 2018* oraz *EMA RMP 2019*. **Na podstawie dostępnych danych, EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka leku Besremi® stosowanego u chorych na PV bez objawowej splenomegalii za korzystny.**

W dokumencie *EMA RMP 2019* wskazano również, iż lek Besremi® będzie podlegał dalszej ocenie bezpieczeństwa i tolerancji w ramach zaplanowanego badania dotyczącego bezpieczeństwa przeprowadzanego po wydaniu pozwolenia (PASS), mającego na celu w szczególności analizę hepatotoksyczności terapii pod kątem oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka. Drugorzędnym celem badania będzie ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas etapu dostosowywania dawki leku.

Wnioski

Analiza wykazała wysoką skuteczność ropeginterferonu alfa-2b w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych chorych, zarówno w ocenie hematologicznej, jak i molekularnej odpowiedzi na leczenie. Co więcej wykazano, iż z czasem trwania leczenia odpowiedź ta się zwiększa i utrzymuje na wysokim poziomie.

Ocena skuteczności RoPeg względem HU w porównaniu bezpośrednim na podstawie badania *PROUD-PV/CONTI-PV* wykazała, że efekt terapeutyczny w dłuższym horyzoncie czasowym obserwowany jest u większej liczby chorych w przypadku interwencji badanej niż komparatora. Ocena bezpieczeństwa wskazuje, że profile bezpieczeństwa w przypadku obu leków są co

najmniej zbliżone, niejednokrotnie także uzyskano istotną statystycznie przewagę w zakresie częstości zgłaszania efektów niepożądanych na korzyść interwencji badanej.

Z kolei porównanie skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a przyjętych komparatorów było istotnie ograniczone i należy je traktować z ostrożnością. Niemniej jednak na podstawie zgromadzonych danych należy wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności hematologicznej i molekularnej RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a.

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego dla trzeciego z komparatorów – BSC definiowanego jako leczenie suboptymalne lub brak leczenia, odzwierciedlającego sytuację chorych w Polsce, którzy wyczerpali dostępne obecnie opcje terapeutyczne (HU i Peg-IFN alfa-2a), nie odnaleziono badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria włączenia, dlatego wykonanie porównania lub zestawienia wyników nie było możliwe. Z tego powodu przedstawiono opisowo naturalny przebieg czerwienicy prawdziwej na podstawie odnalezionej literatury medycznej.

Profil bezpieczeństwa RoPeg uznano za akceptowalny. Jak wskazano w dokumencie *EMA 2018*, biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, RoPeg (interferon III generacji), jak i przyjęte komparatory należą do grupy interferonów, których profil bezpieczeństwa został dotychczas szeroko poznany, z uwagi na ich wieloletnie stosowanie w praktyce klinicznej. Należy uznać, iż profil bezpieczeństwa RoPeg, jak i Peg-IFN alfa-2a jest zbliżony.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ropeginterferonu alfa-2b w praktyce klinicznej jako skutecznej terapii u dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii.

6. Dyskusja

Czerwienica prawdziwa należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych cechujących się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone tworzenie się leukocytów i płytek krwi. Choroba związana jest z zaburzeniami hematopoetycznymi komórek macierzystych, których wspólną cechą jest występowanie mutacji prowadzącej do aktywacji fizjologicznego szlaku odpowiedzialnego za hemopoezę [EMA 2018, Szczeklik 2018]. U około 95-96% chorych stwierdza się obecność mutacji genu kinazy janusowej 2 (JAK2) V617F (ekson 14.), co prowadzi do konstytutywnej aktywacji receptora dla erytropoetyny [Szczeklik 2018]. Pomimo, iż podstawowy mechanizm powstawania PV nie jest dokładnie znany, wskazuje się powiązanie choroby z mutacją genu *JAK2*, która może ostatecznie doprowadzić do transformacji białaczkowej [EMA 2018].

Czerwienica prawdziwa jest długotrwałą chorobą wyniszczającą organizm, a także stanem zagrażającym życiu, z uwagi na ryzyko zakrzepicy (w tym zakrzepicy naczyń mózgowych, mięśnia sercowego i naczyń obwodowych, zakrzepicy żył głębokich, przemijającego ataku niedokrwiennego, udaru i zatorowości płucnej) lub krwotoków. Ponadto u 25% chorych w ciągu 20 lat dochodzi do transformacji do mielofibrozy, a 20-letnie ryzyko transformacji do AML lub zespół mielodysplastyczny wynosi >10% [Szczeklik 2018]. Pomimo tych poważnych reperkusji, u większości leczonych chorych przeżywalność jest zbliżona do populacji ogólnej w tym samym wieku, co ma związek z przeciętną zachorowalnością notowaną w średnim wieku 60-65 lat. Jednakże w przypadku młodszych chorych przeżycie jest krótsze, głównie ze względu na ryzyko transformacji PV do wtórnej mielofibrozy lub AML czy zespół mielodysplastyczny [Szczeklik 2018].

W początkowej fazie leczenia podstawową metodą terapii są upusty krwi, w celu utrzymania hematokrytu na poziomie <45%. Ta wartość uznawana jest za krytyczną, związana jest z niskim ryzykiem zgonów sercowo-naczyniowych oraz ciężkich zakrzepic. W przypadku ryzyka wystąpienia zakrzepic, do terapii dodaje się kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach. Natomiast w sytuacji utrzymywania się nieprawidłowych wyników hematologicznych, objawów klinicznych oraz niskiej tolerancji stosowania upustów krwi, a także wysokiego ryzyka zakrzepowego, rozpoczyna się podawanie terapii cytoredukcyjnej, co dotyczy większości chorych na PV [EMA 2018]. Obecnie jako terapię cytoredukcyjną pierwszej linii uznaje się hydroksymocznik. Niemniej toksyczność tego leku często prowadzi do konieczności redukcji dawki leku lub do przerwania terapii. Co więcej, z uwagi na mechanizm działania HU, jest on

lekiem potencjalnie mutagennym, natomiast terapia HU może powodować wzrost ryzyka transformacji do AML podczas wieloletniego stosowania [EMA 2018].

Drugą grupę leków stanowią interferony, których potencjalne korzystne działanie na PV znane jest od lat 80-tych XX wieku, lecz które stosowane są w PV pozarejestryjnie. Mimo, że nie są one zarejestrowane w omawianym wskazaniu, istnieją wystarczające dane kliniczne świadczące o ich skuteczności w osiągnięciu odpowiedzi hematologicznej, jak również molekularnej, z towarzyszącym zmniejszeniem ryzyka zakrzepicy i krwotoków. Co więcej jak wskazano w dokumencie *EMA 2018*, obecnie interferony są już zalecane jako pierwsza linia terapii u chorych wysokiego ryzyka, niezależnie od wieku (uprzednio zalecane były w terapii młodszych chorych oraz w przypadku nietolerancji/nieskuteczności HU).

Głównym celem leczenia jest osiągnięcie wyrównania wartości hematologicznych parametrów laboratoryjnych, takich jak hematokryt, płytki krwi oraz leukocyty. Dodatkowo dla chorego ważne jest zmniejszenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz redukcja objawów choroby, takich jak świąd. Ropoginterferon alfa-2b stanowi najnowszą generację interferonów zarejestrowanych we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na wysoką skuteczność ropeginterferonu oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa w terapii chorych z populacji docelowej. Należy również zwrócić uwagę, iż ropeginterferon charakteryzuje się rzadszym podaniem choremu w porównaniu z pegylovanym interferonem obecnie stosowanym w Polsce (co 2 tygodnie vs co 1 tydzień), co przy podawaniu leku s.c. może znacząco wpływać na komfort chorego, a także ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze sposobem podania leku. Jest to oczywista korzyść zarówno dla chorego jak i systemu ochrony zdrowia.

Aby porównać analizowaną interwencję ze zdefiniowanymi komparatorami, wykonano trzy przeglądy systematyczne. W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących RoPeg z HU, Peg-IFN alfa-2a i BSC. Hydroksykarbamid został wskazany jako komparator, ponieważ stanowi najczęściej stosowany zarejestrowany w PV lek cytoredukcyjny. Z kolei peginterferon alfa-2a jest obecnie jedynym dostępnym interferonem do leczenia chorych na PV w Polsce, jednakże jest refundowany w ograniczonej populacji chorych – jedynie u młodszych, a także u chorych po niepowodzeniu leczenia HU oraz u kobiet w ciąży. Istotne jest, że od wielu miesięcy preparat leczniczy Pegasys® (peginterferon alfa-2a) figuruje na liście leków zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [Obwieszczenie MZ 2020], a to może uniemożliwić utrzymanie ciągłości terapii osób chorych na PV. Chorzy, którzy wyczerpali dostępne w Polsce ograniczone opcje

terapeutyczne pozostają na terapii suboptymalnej lub nie stosują żadnego leczenia, co zgodnie z dostępnymi danymi prowadzi do istotnego i postępującego pogarszania się stanu chorego.

W niniejszym raporcie wykonano zestawienie wszystkich dostępnych danych zarówno dla interwencji badanej, jak i przyjętych komparatorów. Podczas właściwego przeglądu systematycznego zidentyfikowano długoterminowe badania dla RoPeg (*PROUD-PV / CONTI-PV* oraz *PEGNIVERA-PV*), a także badanie *PEN-PV*. Badanie *PROUD-PV / CONTI-PV* umożliwiło przedstawienie porównania oceny skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg z hydroksymocznikiem. Ponieważ na podstawie powyższych badań nie można było porównać RoPeg z Peg-IFN alfa-2a i BSC, przeprowadzono również dodatkowe przeglądy systematyczne, na podstawie których zidentyfikowano łącznie 13 badań dla Peg-IFN alfa-2a oraz nie zidentyfikowano żadnego badania dla BSC. Część wyników dla Peg-IFN alfa-2a pochodziła z materiałów konferencyjnych i danych nieopublikowanych w pełnym tekście. Niemniej jednak przedstawiono możliwie najbardziej kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a. W przypadku BSC możliwe było jedynie opisowe przedstawienie naturalnego przebiegu choroby na podstawie dostępnej literatury medycznej.

Odnalezione informacje pozwoliły wnioskować o wysokiej skuteczności RoPeg oraz co najmniej porównywalnej skuteczności względem komparatorów. Tym bardziej należy mieć na uwadze, iż PV jest chorobą rzadką, dla której prowadzenie odpowiednich badań klinicznych jest z tego względu utrudnione.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Badanie *PROUD-PV / CONTI-PV*, z uwagi na brak zaślepienia uzyskało 3/5 punktów w skali Jadad, jednak analiza jakości badania wg *Cochrane Handbook* wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich kategoriach. Badanie *PEGNIVERA-PV* i *PEN-PV*, jako badania jednoramienne uzyskały wysoki wynik – 7 na 8 punktów w skali NICE. Spośród badań dla komparatorów, jednoramienne badania *Lindgren 2018* oraz *MPD-RC* uzyskały po 7 punktów, badania *PVN1*, *Quintas-Cardama 2009*, *Gowin 2012*, *Quintas Cardama 2013*, *Riley 2015*, *Gowin 2017* uzyskały po 6 punktów, a badania *Betti 2017 ab konf* i *Betti 2014 ab konf + poster* po 5 punktów w skali NICE. Badanie obserwacyjne *Crisà 2017* oceniono na maksymalną liczbę gwiazdek w skali NOS. Jedynie eksperymentalne badanie z grupą kontrolną *Kuriakose 2012* oceniono nisko w wybranej skali – otrzymało 1 punkt w skali Jadad, ponieważ nie przedstawiono informacji o zaślepieniu i randomizacji. Na jakość badań wpływa również fakt, iż część danych nie została opublikowana w pełnym tekście, a jedynie w formie

materiałów konferencyjnych. Co więcej, definiowanie poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w zestawieniu wyników różniły się, utrudniając ich prawidłową interpretację. Wykonano jednak szczegółową ocenę homogeniczności badań, a zestawienie wyników wykonano ostrożnie, w sposób opisowy, wyłącznie dla punktów końcowych w zakresie których możliwe było odniesienie się do wyników dla interwencji badanej. Biorąc pod uwagę powyższe, wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono również jako średnią. Na jakość analizy wpływa fakt, iż nie odnaleziono danych z badań obserwacyjnych dla RoPeg w populacji docelowej. Ponadto porównanie interwencji przeprowadzono wyłącznie na podstawie zestawienia danych z pojedynczych ramion z badań z komparatorem i badań jednoramiennych. Niemniej jednak dane uzyskane w badaniu randomizowanym *PROUD-PV / CONTI-PV* pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniu jednoramiennym *PEGIVERA-PV*, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności, świadczącej o skuteczności RoPeg. We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z prawidłowym rozpoznaniem PV, wg określonych kryteriów. Jako ograniczenie wskazano występowanie u niektórych chorych splenomegalii, której obecność nie stanowiła kryterium włączenia do badań dla RoPeg. Powiększenie śledziony raportowano, w zależności od definicji, u 7,4% do aż 72,2% chorych. Biorąc pod uwagę rzadkie występowanie choroby, a także możliwość zmiany rozmiaru śledziony w czasie również u zdrowych osób, przyjęto, iż jest to objaw niestanowiący znaczącego ograniczenia analizy (istotną splenomegalię jako długość >17 cm obserwowano u 7,4-9,4% chorych w badaniu *PROUD-PV / CONTI-PV*). Na podkreślenie zasługuje informacja, iż w badaniu *PROUD-PV* uczestniczyło łącznie 28 chorych z Polski. Podsumowując, badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Stopień homogeniczności badań dla porównania RoPeg vs Peg-IFN alfa-2a uznano za niski. Badania dla komparatora różniły się w zakresie charakterystyki populacji, dawkowania interwencji, metodyki czy definicji punktów końcowych. Należy jednak pamiętać, że analiza została przeprowadzona na podstawie najlepszych dostępnych danych. Warto wspomnieć, że w 2014 roku Prezes AOMiT wydał negatywną rekomendację w sprawie finansowania Peg-IFN alfa-2a w Polsce w analizowanym wskazaniu – dowody potwierdzające skuteczność peginterferonu alfa-2a w tej jednostce chorobowej uznano za niskiej jakości, pochodzące wyłącznie z badań klinicznych II fazy, serii przypadków i analiz retrospektywnych.

W celu uzupełnienia analizy o dodatkowe informacje dot. skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg, przedstawiono dane z badania *PEN-PV*. W badaniu *PEN-PV* wykazano, iż samodzielne podawanie leku we wstrzykiwaczu przez chorego nie wpływa na bezpieczeństwo terapii i jest wysoko akceptowalne, co może istotnie wpłynąć na stosowanie się chorych do zaleceń (ang. *compliance*). Dodatkowo w badaniu tym wykazano, iż samodzielne podawanie leku przez chorego nie wpływa na skuteczność terapii. W badaniu *PEGINVERA-PV*, w ramach dodatkowej analizy, autorzy przeprowadzili ocenę skuteczności leku podczas stosowania go w ramach standardowego schematu dawkowania co 2 tygodnie przez co najmniej 24 miesiące w porównaniu ze zmianą tego dawkowania na co 4 tygodnie (w przypadku utrzymującej się skuteczności przy podstawowym dawkowaniu). Wykazano, iż zmiana dawkowania nie wpływa zarówno na utrzymanie hematologicznej, jak i molekularnej odpowiedzi na leczenie. A zatem chorzy, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie mogą zredukować częstość podawania leku na co 4 tygodnie, co jeszcze bardziej zwiększa komfort chorego oraz zmniejsza koszt stosowania technologii.

Warto nadmienić, że w toku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie *Huang 2020*, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Besremi® w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie zostało ono włączone do analizy, ponieważ nie spełniło kryterium liczebności populacji – w badaniu brało udział <10 chorych na PV. Autorzy badania wnioskują jednak, że RoPeg jest interwencją bezpieczną, dobrze tolerowaną i wysoce skuteczną w leczeniu chorych na MPN [Huang 2020].

Ponadto warto wspomnieć, że według najnowszych danych RoPeg nie tylko skutecznie obniża obciążenie allelem *JAK2 V617F*, ale także wpływa korzystnie na poziom innych mutacji w DNA chorych na czerwienicę prawdziwą. Podczas przeglądu systematycznego odnaleziono abstrakt konferencyjny *Kralovics 2020* (nie został włączony do głównej analizy, ponieważ dotyczył szczególnej podgrupy chorych – z mutacją *TET2* obecną jedynie u 14,1% chorych badania *PROUD-PV/CONTI-PV*, jednak warto mieć na uwadze obiecujące wyniki wskazane przez autorów publikacji), w którym podkreślono, że terapia ropeginterferonem alfa-2b jest wysoce skuteczna w zakresie indukowania odpowiedzi hematologicznej i molekularnej niezależnie od statusu obecności mutacji *TET2*. Ropoginterferon alfa-2b istotnie redukuje obciążenie mutacją *JAK*, a także *TET2*, co czyni go skutecznym środkiem modyfikującym przebieg choroby [Kralovics 2020 ab konf].

Przeszukując dodatkowe dane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, odnaleziono wyłącznie informacje opublikowane na

stronie EMA. Ograniczona ilość dodatkowych danych związana jest z tym, że RoPeg stanowi nowy lek, dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej 15 lutego 2019 roku. Jednak przy ocenie bezpieczeństwa RoPeg należy brać pod uwagę główne szeroko poznane zagrożenia związane ze stosowaniem interferonów, co jest szeroko opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Besremi®.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (*Bewersdorf 2020*) spełniający kryterium populacji i interwencji. Autorzy przeglądu wskazują, że podczas gdy w badaniu III. fazy *PROUD-PV* nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority* dla RoPeg względem HU w czasie 12 miesięcy dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziony, częstość występowania odpowiedzi na leczenie RoPeg zwiększała się z czasem – po 36 miesiącach terapii w badaniu *CONTINUATION-PV* wykazano wyższość terapii RoPeg nad HU zarówno w zakresie odpowiedzi hematologicznej, jak i odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziony. Dodatkowo terapia ropeginterferonem alfa-2b była dobrze tolerowana i prowadziła do uzyskania odpowiedzi molekularnej przez 66% chorych, co również potwierdza potencjał terapii RoPeg w zakresie modyfikacji przebiegu choroby. W rejestrze badań klinicznych odnaleziono dodatkowo trwające badanie NCT03003325, porównujące RoPeg stosowanego jako terapii dodanej względem podstawowej terapii upustami krwi i kwasem acetylosalicylowym u chorych na PV z niskim ryzykiem zakrzepicy. Wyniki tego badania mogą dostarczyć dodatkowych danych dla takiej populacji chorych, u których standardową terapię stanowią upusty krwi.

Należy zauważyć, iż choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i obejmują obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego. Łatwy dostęp do skutecznego leczenia w PV prowadzi nie tylko do poprawy parametrów hematologicznych krwi czy zmniejszenia nasilenia objawów, ale także umożliwia znaczącą redukcję lub całkowite wyeliminowanie upustów krwi u chorych. Upusty krwi należą do inwazyjnych metod terapeutycznych i ich ograniczenie w istotny sposób wpływa na jakość życia chorego. Z powodu wspomnianego wcześniej ograniczenia dostępności do IFN dla chorych w Polsce, tj. jednej z podstawowych terapii PV, zaistnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w tej populacji chorych. Jakakolwiek luka terapeutyczna, tj. brak dostępności do skutecznego leczenia, w szybki sposób wpłynie negatywnie nie tylko na jakość życia chorego, ale także może wpłynąć na jego długość. Bowiern wiadomym jest, że w przypadku braku dostępu do skutecznych terapii ryzyko zakrzepowe istotnie się zwiększa, a choroba może transformować do mielofibrozy, a także AML. Rozpoczęcie refundacji leku Besremi® pozwoli

na wypełnienie wspomnianej niezaspokojonej potrzeby medycznej, umożliwiając dostęp do skutecznej terapii dla wszystkich chorych na PV, również tych, którzy nie mogą z różnych przyczyn stosować HU.

Podsumowując, ropeginterferon alfa-2b stanowi nową, skuteczną metodę terapeutyczną, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, wskazaną do zastosowania u dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 63

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla RoPeg w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register</i>							
<i>The Benefit/Risk Profile of Pegylated Proline-Interferon Alpha-2b (AOP2014) Added to the Best Available Strategy Based on Phlebotomies in Low-risk Patients With Polycythemia Vera (PV). The Low-PV Randomized Trial</i>	NCT03003325 EudraCT: 2015-004717-25	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Fundacja ds. badań szpitala Maggiore (wł. <i>Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore</i>), we współpracy z firmą AOP Orphan Pharmaceuticals AG	RCT, otwarte, fazy II, wieloośrodkowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg jako terapii dodanej do stosowania z upustami krwi i niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego, względem tej terapii bez RoPeg, u chorych na PV z niskim ryzykiem zakrzepicy w czasie 12 miesięcy.	Luty 2017 r.	Grudzień 2018 r. (analiza pierwotna)

Data ostatniego wyszukiwania: 05.11.2020 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – RoPeg (interwencja badana)

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"polycythemia" OR "PV" OR "polycythaemia" OR "polycythemas" OR "polycythaemias" OR "rubra vera" OR "ruba vera" OR "osler-vaquez disease" OR "osler vaquez disease" OR "vaquez disease" OR "osler disease" OR "osler's disease" OR "erythremia" OR "erythraemia" OR "erythremias" OR "cryptogenic erythrocytemia" OR "myelopathic erythrocythemia" OR "splenomegalic erythrocythemia" OR "erythrocytosis megalosplenica" OR "morbus vaquez" OR "erythrocytosis" OR "erythrocytoses" OR "erythremic" OR "erythrocythemia" OR "erythrocythaemia"	3 895	48 805
#2	"besremi" OR "ropeginterferon" OR "ropegIFN" OR "AOP2014" OR "P1101" OR "pegylated-proline-interferon alpha-2b" OR "pegylated proline interferon alpha-2b" OR "peg-proline-interferon alpha-2b" OR "peg proline interferon alpha-2b" OR "peg-p-IFN-alpha-2b" OR "peg-p-IFN alpha-2b" OR "pegylated interferon alpha 2b" OR "pegylated-proline-interferon" OR "pegylated proline interferon" OR "peg-proline-interferon" OR "peg proline interferon" OR "peg-p-IFN" OR "peg-p-IFN"	164	518 [^]
#3	#1 AND #2	20 ^{^^}	53
#4	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	51

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}20 trafień w bazie CENTRAL

Data wyszukiwania: 30.10.2020 r.

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – RoPeg (interwencja badana)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"polycythemia" [All Fields] OR "PV" [All Fields] OR "polycythaemia" [All Fields] OR "polycythemas" [All Fields] OR "polycythaemias" [All Fields] OR "rubra vera" [All Fields] OR "ruba vera" [All Fields] OR "osler-vaquez disease" [All Fields] OR "osler vaquez disease" [All Fields] OR "vaquez disease" [All Fields] OR "osler disease" [All Fields] OR "osler's disease" [All Fields] OR "erythremia" [All Fields] OR "erythraemia" [All Fields] OR "erythremias" [All Fields] OR "cryptogenic erythrocytemia" [All Fields] OR "myelopathic erythrocythemia" [All Fields] OR "splenomegalic erythrocythemia" [All Fields] OR "erythrocytosis megalosplenica" [All Fields] OR "morbus vaquez" [All Fields] OR "erythrocytosis" [All Fields] OR "erythrocytoses" [All Fields] OR "erythremic" [All Fields] OR "erythrocythemia" [All Fields] OR "erythrocythaemia" [All Fields]	45 043
#2	"besremi" [All Fields] OR "ropeginterferon" [All Fields] OR "ropegIFN" [All Fields] OR "AOP2014" [All Fields] OR "P1101" [All Fields] OR "pegylated-proline-interferon alpha-2b" [All Fields] OR "pegylated proline interferon alpha-2b" [All Fields] OR "peg-proline-interferon alpha-2b" [All Fields] OR "peg proline interferon"	360

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
	alpha-2b" [All Fields] OR "peg-p-IFN-alpha-2b" [All Fields] OR "peg-p-IFN alpha-2b" [All Fields] OR "pegylated interferon alpha 2b" [All Fields] OR "pegylated-proline-interferon" [All Fields] OR "pegylated proline interferon" [All Fields] OR "peg-proline-interferon" [All Fields] OR "peg proline interferon" [All Fields] OR "peg-p-IFN" [All Fields] OR "peg-p-IFN" [All Fields]	
#3	#1 AND #2	23

Data wyszukiwania: 30.10.2020 r.

Tabela 59.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Peg-IFN alfa-2a (komparator)

Nr	Zapytanie	Wyniki w The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"polycythemia" OR "PV" OR "polycythaemia" OR "polycythemas" OR "polycythaemias" OR "rubra vera" OR "ruba vera" OR "osler-vaquez disease" OR "osler vaquez disease" OR "vaquez disease" OR "osler disease" OR "osler's disease" OR "erythremia" OR "erythraemia" OR "erythremias" OR "cryptogenic erythrocytemia" OR "myelopathic erythrocythemia" OR "splenomegalic erythrocythemia" OR "erythrocytosis megalosplenica" OR "morbus vaquez" OR "erythrocytosis" OR "erythrocytoses" OR "erythremic" OR "erythrocythemia" OR "erythrocythaemia"	3895	48 805
#2	"interferon" OR "IFN"	17 956	281 648
#3	"alfa-2a" OR "alfa 2a" OR "alfa2a" OR "alpha-2a" OR "alpha 2a" OR "alpha2a"	2550	8881
#4	#2 AND #3	2112	5567
#5	"PEG" OR "PEG-IFN" OR "polyethylene glycol-interferon" OR "pegylated interferon" OR "PEG-interferon" OR "peginterferon" OR "peg interferon"	7380	72 926
#6	"Pegasys" OR "ro 25 3036" OR "ro 25-3036" OR "ro 253036" OR "ro25 3036" OR "ro25-3036" OR "ro253036"	505	2285^
#7	#4 OR #5 OR #6	7972	76 215
#8	#1 AND #7	49^^	270
#9	"random" OR "randomised" OR "randomized" OR "randomly" OR "randomisation" OR "randomization" OR "RCT" OR "controlled" OR "control" OR "controls" OR "prospective" OR "prospectived" OR "prospectives" OR "prospectively" OR "comparative" OR "randomized" OR "comparatively" OR "study" OR "studies" OR "cohort" OR "cohorts" OR "retrospective" OR "randomized" OR "retrospectives" OR "retrospectively" OR "observational" OR "experimental" OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR "trial" OR "trail" OR "trials" OR "blind" OR "blinded" OR "blinding" OR "mask" OR "masked" OR "masking"	n/d	16 951 409^^
#10	#8 AND #9	n/d	218

#11	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	211
-----	--------------------------------------	-----	-----

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

^^^w tym 45 trafień w bazie CENTRAL

Data wyszukiwania: 30.10.2020 r.

Tabela 60.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych – Peg-IFN alfa-2a (komparator)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"polycythemia" [All Fields] OR "PV" [All Fields] OR "polycythaemia" [All Fields] OR "polycythemas" [All Fields] OR "polycythaemias" [All Fields] OR "rubra vera" [All Fields] OR "ruba vera" [All Fields] OR "osler-vaquez disease" [All Fields] OR "osler vaquez disease" [All Fields] OR "vaquez disease" [All Fields] OR "osler disease" [All Fields] OR "osler's disease" [All Fields] OR "erythremia" [All Fields] OR "erythraemia" [All Fields] OR "erythremias" [All Fields] OR "cryptogenic erythrocytemia" [All Fields] OR "myelopathic erythrocythemia" [All Fields] OR "splenomegalic erythrocythemia" [All Fields] OR "erythrocytosis megalosplenica" [All Fields] OR "morbus vaquez" [All Fields] OR "erythrocytosis" [All Fields] OR "erythrocytoses" [All Fields] OR "erythremic" [All Fields] OR "erythrocythemia" [All Fields] OR "erythrocythaemia" [All Fields]	45 034
#2	"interferon" [All Fields] OR "IFN" [All Fields]	229 719
#3	"alfa-2a" [All Fields] OR "alfa 2a" [All Fields] OR "alfa2a" [All Fields] OR "alpha-2a" [All Fields] OR "alpha 2a" [All Fields] OR "alpha2a" [All Fields]	5967
#4	#2 AND #3	3959
#5	"PEG" [All Fields] OR "PEG-IFN" [All Fields] OR "polyethylene glycol-interferon" [All Fields] OR "pegylated interferon" [All Fields] OR "PEG-interferon" [All Fields] OR "peginterferon" [All Fields] OR "peg interferon" [All Fields]	50 947
#6	"Pegasys" [All Fields] OR "ro 25 3036" [All Fields] OR "ro 25-3036" [All Fields] OR "ro 253036" [All Fields] OR "ro25 3036" [All Fields] OR "ro25-3036" [All Fields] OR "ro253036" [All Fields]	155
#7	#4 OR #5 OR #6	52 893
#8	#1 AND #7	153
#9	"random" [All Fields] OR "randomised" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "randomly" [All Fields] OR "randomisation" [All Fields] OR "randomization" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "controls" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "prospected" [All Fields] OR "prospectives" [All Fields] OR "prospectively" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "comparatively" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohorts" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "retrospectives" [All Fields] OR "retrospectively" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "follow-up" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trail" [All Fields] OR "trials" [All Fields] OR "blind" [All Fields] OR "blinded" [All Fields] OR "blinding" [All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "masked" [All Fields] OR "masking" [All Fields]	15 698 611
#10	#8 AND #9	119

Data wyszukiwania: 30.10.2020 r.

Tabela 66.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – BSC (komparator)

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Medline i Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"polycythemia" OR "PV" OR "polycythaemia" OR "polycythemas" OR "polycythaemias" OR "rubra vera" OR "ruba vera" OR "osler-vaquez disease" OR "osler vaquez disease" OR "vaquez disease" OR "osler disease" OR "osler's disease" OR "erythremia" OR "erythraemia" OR "erythremias" OR "cryptogenic erythrocytemia" OR "myelopathic erythrocythemia" OR "splenomegalic erythrocythemia" OR "erythrocytosis megalosplenica" OR "morbus vaquez" OR "erythrocytosis" OR "erythrocytoses" OR "erythremic" OR "erythrocythemia" OR "erythrocythaemia"	3 896	84 413
#2	"best available therapy" OR "best supportive care" OR "natural course" OR "natural history" OR "disease course" OR "no treatment" OR "disease spectrum" OR "spectrum of disease" OR "lack of treatment"	30 737	273 545
#3	#1 AND #2	216 [^]	849/608*
#4	[embase OR medline]/lim	n/d	275

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (148), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 59, Cochrane Protocols 8, Cochrane answers 1

*wynik po deduplikacji

Data wyszukiwania: 08.11.2020 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 67.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(ropeginterferon OR Besremi)	50
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(ropeginterferon OR Besremi)	0
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(ropeginterferon OR Besremi)	1

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(ropeginterferon OR Besremi)	1
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(ropeginterferon OR Besremi OR AOP2014)	12
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(ropeginterferon OR Besremi OR AOP2014)	7
URPLWMPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	ropeginterferon	0
	Besremi	0

Data wyszukiwania: 05.11.2020 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 68.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Bewersdorf 2020</i>	Cook:5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	Przeszukiwano bazy MEDLINE oraz EMBASE przez Ovid, Scopus, rejestr badań klinicznych COCHRANE oraz <i>Web of Science</i> . Data przeszukania baz: od początku istnienia do 21. marca 2019 r.	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii interferonami alfa u chorych na PV i ET.	Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>PROUD-PV</i> i <i>CONTINUATION-PV</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Podczas gdy w badaniu III. fazy <i>PROUD-PV</i> nie potwierdzono hipotezy <i>non-inferiority</i> dla RoPeg względem HU w czasie 12 miesięcy dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziona, częstość występowania odpowiedzi na leczenie RoPeg zwiększała się z czasem – po 36 miesiącach terapii w badaniu <i>CONTINUATION-PV</i> wykazano wyższość terapii RoPeg nad HU zarówno w zakresie odpowiedzi hematologicznej, jak i odpowiedzi hematologicznej z prawidłowym rozmiarem śledziona. Dodatkowo autorzy przeglądu wskazują, że terapia ropeginterferonem alfa-2b była dobrze tolerowana i prowadziła do uzyskania odpowiedzi molekularnej przez 66% chorych, co również potwierdza potencjał tej terapii w zakresie modyfikacji przebiegu choroby. W badaniach <i>PROUD-PV</i> i <i>CONTINUATION-PV</i> , porównujących ropeginterferon alfa-2b ze standardowym leczeniem, zgłaszano podobny odsetek poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i sercowo- naczyniowych w obu ramionach (poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe: 3% vs. 3%, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe: 10% vs. 6%). Dane te sugerują, że IFN może być akceptowalną alternatywą dla upustów

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				krwi i/lub HU, ponieważ ma porównywalną skuteczność w odniesieniu do powikłań zakrzepowych.

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 69.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		<i>Bewersdorf 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)	Publikacja
Jakość przeglądu systematycznego	Bewersdorf 2020 Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badania dla RoPeg

7.6.1.1. Badanie *PROUD-PV / CONTI-PV*

<i>PROUD-PV/CONTI-PV</i> [Gisslinger 2020, Kiladjian 2019 ab. konf, EMA 2018, Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja, Gisslinger 2017a ab. konf + prezentacja, ██████████]
METODYKA
<p><i>PROUD-PV</i>: badanie randomizowane, otwarte, III fazy, z aktywną grupą kontrolną, międzynarodowe, wielośrodkowe</p> <p><i>CONTI-PV</i>: otwarte przedłużenie obu ramion badania <i>PROUD-PV</i></p> <p>Opis metody randomizacji: chorych przydzielano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej RoPeg lub hydroksymocznik (badanie <i>PROUD-PV</i>). Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją wg następujących czynników stratyfikacyjnych: poprzednie leczenie HU (tak vs nie), wiek podczas badania przesiewowego (≤ 60 vs > 60 lat) i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie (tak vs nie). Lista randomizacji została wygenerowana przez statystyka przy użyciu systemu analizy statystycznej (SAS), wersja 9.3. Leczenie przydzielano do chorych w ośrodkach z wykorzystaniem systemu elektronicznej karty obserwacji (Merge eClinical OS). Na podstawie powyższych czynników utworzono 8 grup stratyfikacyjnych;</p> <p>Zaślepienie: nie, badanie otwarte, jednakże podano informację, że sponsor nie miał dostępu do danych zebranych przed datą zamknięcia bazy danych;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z badania <i>PROUD-PV</i> utracono łącznie 40 (15,6%) spośród 257 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 127 chorych z grupy RoPeg utracono łącznie 21 (16,5%) chorych, w tym 11 (8,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (4,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 4 (3,1%) chorych z powodów administracyjnych; • spośród 130 chorych z grupy HU utracono łącznie 19 (14,6%) chorych, w tym 8 (6,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (trzech chorych utracono przed otrzymaniem pierwszej dawki leku), 5 (3,8%) chorych z innych powodów, 3 (2,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,5%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 1 (0,8%) chorego z powodów administracyjnych. <p>Z badania <i>CONTI-PV</i> utracono łącznie 24 (14,0%) spośród 171 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 95 chorych z grupy RoPeg utracono łącznie 17 (17,9%) chorych, w tym 6 (6,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (3,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (2,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz z powodów administracyjnych oraz 1 (1,1%) chorego utracono z okresu obserwacji; • spośród 76 chorych z grupy BAT utracono łącznie 7 (9,2%) chorych, w tym 3 (3,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (2,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (dla pozostałych chorych nie przedstawiono powodów). <p>Skala Jadad: 3/5 (badanie niezaślepienie);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, analizę skuteczności przeprowadzono dla następujących populacji chorych:</p>

PROUD-PV/CONTI-PV [Gisslinger 2020, Kiladjian 2019 ab. konf, EMA 2018, Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja, Gisslinger 2017a ab. konf + prezentacja, ██████████]

- populacja FAS – wszyscy chorzy przydzieleni losowo do danej grupy, z wyjątkiem chorych, którzy nie przyjęli dawki badanego leku i chorych bez dostępnych danych z początku badania (analiza podstawowa);
- populacja PP – wszyscy chorzy włączeni do badania, którzy ukończyli wcześniej zdefiniowany minimalny czas ekspozycji na przypisany schemat leczenia, zostali poddani ocenom niezbędnym w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego oraz nie naruszyli głównych punktów protokołu badania (analiza wrażliwości).

Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AOP Orphan Pharmaceuticals AG;

Liczba ośrodków: 48 ośrodków w Europie (w tym w Polsce);

Okres obserwacji: 12 miesięcy (badanie *PROUD-PV*), 36 miesięcy (analiza śródkresowa wyników badania *CONTI-PV*). Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Kiladjian 2019* przedstawiono wyniki dla 48 miesięcy obserwacji. W publikacji *Gisslinger 2020* zamieszczono informację, że faza przedłużona zaplanowana jest na 5 lat (tj. w sumie 6 lat leczenia łącznie w badaniach *PROUD-PV* i *CONTI-PV*). ██████████

Analiza statystyczna: hipotezę zerową w badaniu *PROUD-PV* stanowiła gorsza w odpowiedź na ropeginterferon alfa-2b o co najmniej 10,5% w porównaniu z odpowiedzią na hydroksymocznik po 12 miesiącach leczenia. Hipoteza ta była testowana względem hipotezy alternatywnej przy jednostronnym poziomie istotności wynoszącym 2,5% poprzez oszacowanie dwustronnego przedziału 95% CI dla różnicy w odpowiedzi między grupami i porównanie dolnej granicy przedziału ufności z granicą *non-inferiority*. Granicę *non-inferiority* wynosząca 10,5% w badaniu *PROUD-PV* uzyskano przez podzielenie na dwa zakładanego 25% efektu w grupie kontrolnej oraz po odjęciu 4%, aby uwzględnić losowe fluktuacje odpowiedzi wynikające z charakterystyki choroby ($[25\% - 4\%] / 2 = 10,5\%$).

Podstawową analizę skuteczności w badaniu *PROUD-PV* przeprowadzono za pomocą testu Cochrań-Mantela-Haenszela z określonymi czynnikami stratyfikacji. Obliczono różnice w odpowiedzi między leczonymi grupami i 95% CI. Ponadto zastosowano model regresji logistycznej, aby zbadać różnice w odpowiedzi między chorymi wcześniej leczonymi i nieleczonymi HU.

W analizie śródkresowej badania *CONTINUATION-PV* porównanie skuteczności między leczonymi grupami przeprowadzono przy użyciu modelu regresji dwumianowej logarytmicznej. Wskaźnik częstości (RR, ang. *rate ratio*) chorych z odpowiedzią między grupami leczonymi i 95% CI obliczono na podstawie oszacowań współczynników regresji. Wykonano dwie analizy wrażliwości pierwszorzędnego punktu końcowego: ocena całkowitej odpowiedzi hematologicznej (bez kryterium prawidłowego rozmiaru śledziony) i ocena całkowitej odpowiedzi hematologicznej z poprawą w zakresie obciążenia chorobą, gdy splenomegalię definiowano jako rozmiar śledziony większy niż 17 cm (zastępując ocenę badaczy).

Poziom istotności statystycznej (alfa) wynosił 5%.

Analiza metodą LOCF została przeprowadzona w ramach analizy wrażliwości.

Podejście do testowania hipotezy: w badaniu *PROUD-PV* testowano hipotezę *non-inferiority* (pierwotnie badanie zostało zaprojektowane jako *superiority*, jednakże po zakończeniu badania podejście do testowanej hipotezy zostały zmienione; obliczenia zostały oparte na założeniach dla analizy *superiority* i jego zmiana nie powinna wpłynąć na obliczenia wielkości próby), w badaniu *CONTI-PV* nie przeprowadzono formalnego testowania hipotezy.

POPULACJA

PROUD-PV

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.;
- rozpoznanie PV (na podstawie kryteriów WHO 2008 z obecnością mutacji JAK2 V617F jako głównym kryterium rozpoznania choroby);
- w przypadku chorych niestosujących uprzednio leczenia cytoredukcyjnego – udokumentowana potrzeba wdrożenia tego typu leczenia określona na podstawie przynajmniej jednego z poniższych kryteriów:
 - wiek > 60 . r.ż. w planowanym dniu pierwszego podania leku;
 - co najmniej 1 dobrze udokumentowane w wywiadzie poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe związane z PV, z wyjątkiem krwawienia i powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z PV w okolicy brzucha;

PROUD-PV/CONTI-PV [Gisslinger 2020, Kiladjan 2019 ab. konf, EMA 2018, Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja, Gisslinger 2017a ab. konf + prezentacja, ██████████]

- słaba tolerancja (definiowana jako zdarzenie niepożądane związane z upustami krwi lub związane z wykonywanymi procedurami powodujące znaczący niekorzystny wpływ na chorego i ograniczające możliwość zastosowania upustów krwi w celu utrzymania hematokrytu na poziomie <45%) lub częsta potrzeba wykonywania upustów krwi (>1 upust krwi w trakcie ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania, przy czym każdy z upustów został przeprowadzony w celu obniżenia hematokrytu z poziomu >45% lub jeżeli 1 upust krwi nie był w stanie zmniejszyć hematokrytu do poziomu <45% przez następne trzy miesiące po przeprowadzonym upuście krwi);
- postępująca splenomegalia (pojawienie się *de novo* wyczuwalnej śledziony lub pojawienie się objawów związanych z powiększoną śledzioną, np. ból, wczesne uczucie sytości itp., z potwierdzonym wzrostem rozmiaru śledziony);
- liczba płytek krwi >1000x10⁹/l (dla 2 pomiarów w czasie 1 tygodnia);
- leukocytoza (liczba białych krwinek >10x10⁹/l dla 2 pomiarów w czasie 1 tygodnia);
- w przypadku chorych obecnie lub uprzednio leczonych HU, konieczne było spełnienie wszystkich następujących kryteriów:
 - brak odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami odpowiedzi dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu);
 - całkowity czas trwania leczenia HU krótszy niż trzy lata;
 - brak udokumentowanej oporności lub nietolerancji, zgodnie z definicją przedstawioną w zmodyfikowanych kryteriach Barosi z 2009 r.;
- wynik 0-7 punktów w obu podskalach kwestionariusza Szpitalnej Skali Depresji i Lęku (HADS) – chorzy z wynikiem 8-10 punktów w jednej z podskali lub w obu mogli zostać włączeni do badania po uprzedniej ocenie psychiatrycznej, wykluczającej istotne kliniczne objawy mogące być potencjalnie związane z terapią interferonem alfa;
- podpisana zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie jakiegokolwiek ogólnoustrojowej terapii cytoredukcyjnej w wywiadzie, z wyjątkiem HU stosowanym krócej niż przez 3 lata;
- przeciwwskazania do stosowania pegylowanego interferonu lub HU lub substancji pomocniczych;
- stosowanie ogólnoustrojowo niepegylowanego lub pegylowanego interferonu alfa w wywiadzie;
- choroby autoimmunologiczne stwierdzone w czasie badań przesiewowych lub w wywiadzie;
- istotne klinicznie nacieki płucne lub zapalenie płuc w czasie badań przesiewowych;
- zakażenie ogólnoustrojowe, np. zapalenie wątroby typu B, typu C, HIV w czasie badań przesiewowych;
- rozpoznane powikłania zakrzepowo-zatorowe związane z PV w obszarze jamy brzusznej (np. zakrzepica żyły wrotnej, zespół Budd-Chiari) i/lub splenektomia w wywiadzie;
- stosowanie badanego leku w czasie krótszym niż 6 tygodni przed rozpoczęciem badania lub brak powrotu sytuacji klinicznej do etapu przed zastosowaniem badanego leku;
- depresja wymagająca stosowania leków przeciwdepresyjnych w wywiadzie lub obecnie;
- wynik ≥11 punktów w jednej lub obu podskalach kwestionariusza HADS;
- ryzyko popełnienia samobójstwa w czasie badań przesiewowych lub wcześniejsze próby samobójcze;
- jakiegokolwiek znaczące stany chorobowe lub nieprawidłowości mogące wpływać na udział w badaniu;
- ciąża lub karmienie piersią u kobiet w wieku reprodukcyjnym lub też brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji;
- nadużywanie alkoholu lub innych substancji w wywiadzie w czasie ostatniego roku;
- retinopatia o ciężkim stopniu nasilenia (np. zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, zwyrodnienie plamki żółtej) lub istotne klinicznie zaburzenia okulistyczne (związane z cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym);
- niedostatecznie kontrolowane zaburzenie czynności tarczycy (kliniczne objawy nadczynności lub niedoczynności tarczycy);
- dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciw tyreoglobulinie i/lub przeciw peroksydazie tarczycowej w czasie badań przesiewowych;
- przeszczepienie narządu głównego w wywiadzie;
- nieustabilizowane zdarzenia drgawkowe o ciężkim nasileniu w wywiadzie;
- leukocytopenia lub trombocytopenia w czasie badań przesiewowych;
- choroba nowotworowa w wywiadzie, w tym nowotwory lite oraz hematologiczne (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, lub raka *in situ* szyjki macicy, który uznano za wyleczony po uprzedniej resekcji) w czasie ostatnich 3 lat.

CONTI-PV

PROUD-PV/CONTI-PV [Gisslinger 2020, Kiladjian 2019 ab. konf, EMA 2018, Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja, Gisslinger 2017a ab. konf + prezentacja, ██████████]

Kryteria włączenia:

- ukończenie 12-miesięcznego okresu leczenia RoPeg w badaniu *PROUD-PV* oraz spełnienie poniższych kryteriów:
 - normalizacja co najmniej 2 z 3 głównych parametrów krwi (hematokryt, płytki krwi, leukocyty), w przypadku, gdy parametry te były umiarkowanie podwyższone (hematokryt <50%, płytki krwi <600 x 10⁹/l i leukocyty <20 x 10⁹/l) na początku badania *PROUD-PV* lub;
 - >35% spadek w wynikach co najmniej 2 z 3 głównych parametrów krwi (hematokryt, płytki krwi, leukocyty), w przypadku, gdy parametry te były znacznie podwyższone (hematokryt >50%, płytki krwi >600 x 10⁹/l i leukocyty >20 x 10⁹/l) na początku badania *PROUD-PV* lub;
 - normalizacja rozmiaru śledziony, jeśli była ona powiększona na początku badania *PROUD-PV* lub;
 - jednoznaczne, medycznie udowodnione korzyści ze stosowania RoPeg (tj. normalizacja objawów mikronaczyniowych związanych z chorobą, znaczne obniżenie obciążenia allelem genu *JAK2*);
- podpisana zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

Chorzy, którzy spełnili którekolwiek z poniższych kryteriów, nie kwalifikowali się do udziału w badaniu:

- kryteria wykluczenia określone w badaniu *PROUD-PV*, które nakazują przerwanie leczenia;
- niewyleczone objawy toksyczności związane ze stosowaniem RoPeg w stopniu nasilenia (zazwyczaj stopień 1.), który umożliwia kontynuację leczenia;
- wynik w kwestionariuszu HADS wynoszący ≥11 punktów w jednej lub obu podskalach i/lub rozwój lub pogorszenie klinicznie istotnej depresji lub myśli samobójczych;
- postępujący i klinicznie istotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych pomimo zmniejszenia dawki leku lub – jeśli wzrósłowi temu towarzyszy zwiększone stężenie bilirubiny lub jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe istotnej klinicznie choroby autoimmunologicznej;
- klinicznie istotny rozwój nowego zaburzenia okulistycznego lub pogorszenie wcześniej istniejącego zaburzenia podczas badania;
- utrata skuteczności RoPeg lub jakakolwiek porównywalna sytuacja, w której w opinii badacza nie można oczekiwać dalszych korzyści z kontynuacji terapii.

Dane demograficzne

PROUD-PV [Gisslinger 2020] – populacja ogółem (FAS)

Parametr	RoPeg	HU
Liczba chorych	127	127
Mężczyźni, n (%)	59 (46,5)	60 (47,2)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60,0 (30; 85)	60,0 (21; 81)
Czas trwania choroby ^{***} , mediana (IQR) [mies.]	1,9 (0,7; 11,2)	3,6 (0,7; 20,0)
Wcześniejsze leczenie HU, n (%)	45 (35,4)	37 (29,1)
Czas trwania poprzedniej terapii HU [^] , mediana (IQR) [miesiące]	10,2 (2,1; 21,3)	7,9 (2,7; 19,2)
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, n (%)	25 (19,7)	23 (18,1)
Hematokryt, mediana (IQR) [%]	47,1 (44,2; 51,3)	48,0 (45,0; 52,2)
Płytki krwi, mediana (IQR) [10 ⁹ /l]	485,0 (350,0; 671,0)	452,0 (329,0; 666,0)
Leukocyty, mediana (IQR) [10 ⁹ /l]	10,6 (8,0; 13,4)	10,5 (7,9; 14,5)
Długość śledziony, mediana (IQR) [cm]	13,1 (11,0; 15,0)	13,0 (11,5; 15,2)
Splenomegalia (w ocenie badacza), n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)

PROUD-PV/CONTI-PV [Gisslinger 2020, Kiladjian 2019 ab. konf, EMA 2018, Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja, Gisslinger 2017a ab. konf + prezentacja, ██████████]				
Dodatni wynik na obecność mutacji genu <i>JAK2 V617F</i> ***, n (%)		126 (99,2)	125 (98,4)	
Obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> , średnia (SD) [%]		41,9 (24)	42,8 (24)	
CONTI-PV [Gisslinger 2020, Gisslinger 2017a ab. konf. + prezentacja] – populacja ogółem (FAS)				
Parametr		RoPeg	BAT	
Liczba chorych		95	76	
Mężczyźni, n (%)		47 (49,5)	36 (47,4)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		58,0 (30; 85)	59,0 (32; 79)	
Rasa kaukaska, n (%)		95 (100,0)	76 (100,0)	
Rozpoznanie PV na podstawie kryteriów WHO z 2008 r. potwierdzona biopsją szpiku kostnego, n (%)		127 (100,0)	127 (100,0)	
Czas trwania choroby*, mediana (IQR) [mies.]		1,8 (0,6; 6,8)	1,6 (0,7;15,1)	
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [mies.]	Chorzy niestosujący uprzednio HU	1,2 (0; 102)	1,2 (0; 70)	
	Chorzy stosujący uprzednio HU	3,1 (0; 146)	8,9 (0; 92)	
Wcześniejsze leczenie HU, n (%)		30 (31,6)	20 (26,3)	
Czas trwania poprzedniej terapii HU**, mediana (IQR) [miesiące]		9,5 (2,8; 25,1)	8,2 (2,6; 23,0)	
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, n (%)		21 (22,1)	14 (18,4)	
Hematokryt, mediana (IQR) [%]		47,7 (44,4; 52,0)	49,9 (46,2; 53,1)	
Płytki krwi, mediana (IQR) [10 ⁹ /l]		488,0 (350,0; 701,0)	451,0 (329,0; 678,5)	
Leukocyty, mediana (IQR) [10 ⁹ /l]		10,9 (8,0; 14,6)	11,3 (8,7; 15,1)	
Długość śledziony, mediana (IQR) [cm]		13,5 (11,5; 15,0)	12,8 (11,3; 15,5)	
Prawidłowy rozmiar śledziony, n (%)		39 (41,1)	36 (47,4)	
Splenomegalia (w ocenie badacza), n (%)		7 (7,4)	8 (10,5)	
Obecność objawów związanych z chorobą, n (%)		15 (15,8)	17 (22,4)	
Dodatni wynik na obecność mutacji genu <i>JAK2 V617F</i> , n (%)		94 (98,9)	74 (97,4)	
Obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> , średnia (SD) [%]		42,8 (23,4)	42,9 (23,0)	
CONTI-PV [Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja] – podział na podgrupy chorych względem wieku				
Parametr	RoPeg		BAT	
	<60. r.ż.	≥60. r.ż.	<60. r.ż.	≥60. r.ż.
Liczba chorych	49	46	39	37
Mężczyźni, n (%)	23 (46,9)	24 (52,2)	17 (43,6)	19 (51,4)

PROUD-PV/CONTI-PV [Gisslinger 2020, Kiladjian 2019 ab. konf, EMA 2018, Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja, Gisslinger 2017a ab. konf + prezentacja, ██████████]				
Wiek, mediana (zakres) [lata]	51,0 (30,0; 59,0)	64,0 (60,0; 85,0)	50,0 (32,0; 59,0)	66,0 (61,0; 79,0)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [mies.]	1,9 (0,0; 145,5)	1,7 (0,1; 102,4)	1,6 (0,0; 91,6)	1,7 (0,0; 65,6)
Wcześniejsze leczenie HU, n (%)	17 (34,7)	14 (30,4)	12 (30,8)	13 (35,1)
Czas trwania terapii HU u chorych wcześniej leczonych tym lekiem, średnia (SD) [mies.]	11,3 (10,76)	14,8 (11,46)	16,0 (11,59)	11,2 (12,02)
Hematokryt, średnia (SD) [%]	48,5 (5,38)	48,1 (5,26)	49,6 (6,17)	50,3 (4,80)
Prawidłowy rozmiar śledziony, n (%)	18 (36,7)	21 (45,7)	17 (43,6)	19 (51,4)
Splenomegalia (w ocenie badacza), n (%)	2 (4,1)	5 (10,9)	4 (10,3)	4 (10,8)
Obecność objawów związanych z chorobą, n (%)	5 (10,2)	10 (21,7)	4 (10,3)	13 (35,1)
Obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> , średnia (SD) [%]	38,4 (21,15)	47,4 (24,96)	38,1 (21,98)	48,1 (23,27)
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, n (%)	8 (16,3)	13 (28,3)	5 (12,8)	9 (24,3)
INTERWENCJA				
PROUD-PV				
<p>Podczas wstępnej fazy leczenia (pierwsze 12 tygodni po randomizacji) w badaniu <i>PROUD-PV</i> dostosowywano dawkę, przy której chory osiąga optymalną odpowiedź na leczenie, tj. hematokryt <45% bez konieczności wykonywania upustów krwi, liczba płytek krwi <400 x 10⁹/l oraz liczba leukocytów <10 x 10⁹/l. Jeżeli odpowiedź została osiągnięta, wówczas odpowiednia dawka była kontynuowana jako dawka podtrzymująca (od 13. tygodnia) w badaniu. Konieczność modyfikacji dawki oceniano podczas każdej wizyty chorego w ośrodku.</p> <p>Interwencja badana: RoPeg podawany s.c. zgodnie ze schematem eskalacji dawki, w celu uzyskania minimalnej skutecznej dawki (10 poziomów dawkowania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • od 50 µg dla chorych wcześniej leczonych HU lub • od 100 µg dla chorych nieleczonych wcześniej cytoredukcyjnie; • do 500 µg, najwyższej możliwej dawki. <p>Poziomy dawkę zwiększano co 2 tygodnie, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Schemat leczenia dla chorych wcześniej leczonych HU przydzielonych do ramienia RoPeg:</p> <p><u>Tydzień 1. i 2.</u></p> <p>Chorzy przyjmowali taką samą dawkę HU jaką przyjmowali podczas badań przesiewowych, dodatkowo przyjmując 50 µg RoPeg jako pojedyncze podane s.c.</p> <p><u>Tydzień 3. – Tydzień 12.</u></p> <p>Co dwa tygodnie obniżano dawkę HU o 500 mg, jeśli nie był możliwy niższy poziom dawki, podawanie HU było przerywane. Równolegle co 2 tygodnie zwiększano poziom RoPeg wg 10 stopniowego schematu dawkowania</p>				

PROUD-PV/CONTI-PV [Gisslinger 2020, Kiladjian 2019 ab. konf, EMA 2018, Gisslinger 2018a ab. konf. + prezentacja, Gisslinger 2017a ab. konf + prezentacja, ██████████]

(dawki określano co 50 µg) do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie lub jeśli wyższy poziom dawki był niemożliwy tj. 500 µg.

Tydzień 13. i później:

Najpóźniejszy punkt czasowy przerwania cotygodniowej dawki hydroksymocznika i dalszego podawania ropeginterferonu alfa-2b w dawce podtrzymującej.

Interwencja kontrolna: HU podawano p.o. w dawce początkowej wynoszącej 500 mg/dzień. HU podawano zgodnie ze schematem eskalacji dawki od 500 mg do 3000 mg dziennie w dwóch podzielonych dawkach podawanych rano i wieczorem w zależności od odpowiedzi oraz tolerancji leczenia.

Leczenie wspomagające: kwas acetylosalicylowy w niskiej dawce (100 mg/dobę) podawany był wszystkim chorym w obu grupach w czasie 12 miesięcy trwania badania w przypadku braku przeciwwskazań do jego zastosowania.

CONTI-PV

Interwencja badana: RoPeg podawany s.c.

Chorzy kontynuowali stosowanie RoPeg co 2, 3 lub 4 tygodnie w dawce, która zapewnia optymalną odpowiedź na leczenie, jak określono w badaniu PROUD-PV lub PEN-PV.

Mediana dawki RoPeg dla 36-miesięcznego okresu obserwacji wynosiła 425 µg (zakres: 35; 500) co 2 tyg. (średnia: 363 µg (SD: 149)).

Chorzy otrzymali 1844 (mediana) dawek leku.

Interwencja kontrolna: najlepsze leczenie wspomagające (BAT, ang. *best available treatment*) wybrane przez badacza. Mogło obejmować HU, niepegylowany IFN-alfa, pegylowany IFN-alfa (inny niż RoPeg), anagrelid, inhibitor JAK2, fosfor-32 lub busulfan[#].

Leczenie wspomagające: przez cały czas trwania badania chorym można było podawać niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (100 mg/dobę), chyba że istniały przeciwwskazania do jego zastosowania.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- skuteczność:
 - odpowiedź hematologiczna;
 - odpowiedź molekularna;
 - stosowanie upustów krwi;
 - jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe nieopublikowane w postaci pełnotekstowej lub materiałów konferencyjnych (nie ekstrahowano wyników z rejestrów badań klinicznych);
- punkty końcowe przedstawione na wykresach;
- liczba zdarzeń niepożądanych (ekstrahowano wyłącznie liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie);
- wyniki badań laboratoryjnych, innych niż kluczowe do oceny skuteczności leczenia (składowych oceny odpowiedzi na leczenie);
- inne niż wymieniona jako uwzględnione;
- ██████████

*od chwili rozpoznania PV do momentu badania przesiewowego

**czas trwania wcześniejszej terapii hydroksymocznikiem oceniano od rozpoczęcia terapii do czasu badania przesiewowego w PROUD-PV

***dane nie były dostępne dla jednego chorego z grupy otrzymującej ropeginterferon alfa-2b i dla dwóch chorych z grupy kontrolnej w badaniu PROUD-PV na początku badania. Dodatni status mutacji JAK2 Val617Phe potwierdzono na kolejnej wizycie

[#]w ramieniu BAT 97% chorych otrzymywało HU, a 3% chorych niepegylowany IFN-alfa

7.6.1.2. Badanie PEGINVERA-PV

PEGINVERA-PV (publikacja Gisslinger 2015, publikacja Them 2015, abstrakt+poster konf. Gisslinger 2018c, abstrakt+poster konf. Buxhofer-Ausch 2017, abstrakt+poster konf. Gisslinger 2015, EMA 2018)

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy I/II, badanie eskalacji dawki

Badanie I fazy miało na celu określenie maksymalnej dawki leku tolerowanej przez chorych (MTD), natomiast badanie II fazy umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RoPeg. Badanie II fazy zostało zakończone (według informacji podanych w bazie clinicaltrials.gov dla NCT01193699). Wyniki dla 1-rocznego okresu obserwacji opublikowano w formie pełnego tekstu, natomiast wyniki dla dłuższych okresów obserwacji pochodzą z materiałów konferencyjnych.

W związku z kryterium interwencji i metodyki, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dotyczące II fazy badania.

Przydział chorych do grupy: włączano chorych po spełnieniu kryteriów włączenia do badania;

Opis utraty chorych z badania: tak[#],

- publikacja *Gisslinger 2015*: w pierwszym roku badania utracono łącznie 13 (25,5%) z 51 chorych, w tym 4 (7,8%) chorych przerwało leczenie przed pierwszą wizytą kontrolną (10. tydzień) z następujących powodów: naruszenie kryteriów włączenia do badania, przyczyny administracyjne, zdarzenie niepożądane (tj. pocenie się, zmęczenie, astenia) i brak skuteczności (każdą przyczynę odnotowano u pojedynczych chorych). Liczba chorych, którzy przerwali leczenie po pierwszej wizycie kontrolnej wynosiła: 2 (3,9%) chorych w 18. tygodniu (odpowiednio z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (pogorszenie stanu ogólnego) i z powodu wycofania zgody na udział w badaniu), 2 (3,9%) chorych w 24. tygodniu (z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, odpowiednio: depresji i podwyższenia miana przeciwciał tarczycy), 3 (5,9%) chorych w 34. tygodniu (z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych u 2 (3,9%) chorych (reumatoidalne zapalenie stawów i depresja) oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez 1 (2,0%) chorego), 1 (2,0%) chory w 42. tygodniu (z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: wszechobecnej hiperkeratozy i podwyższenie miana przeciwciał przeciwjadrowych) oraz 1 (2,0%) chory w 50. tygodniu (z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, tj. reumatoidalnego zapalenia stawów);
- abstrakt+poster konf. *Gisslinger 2015*: utracono 21 (41,2%) z 51 chorych, w tym oprócz ww. 13 chorych, utracono 5 (9,8%) chorych między 52. a 98 tyg. badania oraz 3 (5,9%) chorych między 98. a 146. tyg. badania,
- abstrakt+poster konf. *Buxhofer-Ausch 2017*: utracono 22 (43,1%) z 51 chorych;
- abstrakt+poster konf. *Gisslinger 2018c*: z badania utracono 26 (51,0%) z 51 chorych, w tym 21 (41,2%) chorych w wyniku wystąpienia TEAE (13 chorych w 1. roku terapii, 8 chorych w kolejnych latach); w posterze konf. podano, iż przyczyną utraty u 13 (25,2%) chorych była toksyczność RoPeg (10 chorych w 1. roku terapii);

Skala NICE: 7/8 (w opisie badania brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: do analizy włączono wszystkich chorych, dla których dane były dostępne do daty odcięcia 16 kwietnia 2014 r. Wyniki dotyczące populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich 51 leczonych chorych (populacja FAS); Ponadto w posterze konf. *Buxhofer-Ausch 2017* podano, iż populacja dotycząca oceny skuteczności leczenia obejmowała 47 chorych;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: AOP Orphan;

Liczba ośrodków: badanie wieloośrodkowe, brak informacji o dokładnej liczbie ośrodków;

Okres obserwacji:

- publikacja *Gisslinger 2015*: analizę wyników przeprowadzono po zakończeniu rocznego okresu obserwacji dla ostatniego chorego włączonego do badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 80 tygodni (zakres: 4; 174), tj. ok. 18,5 mies.; wyniki skuteczności podano dla 10 tyg., 11,5 mies., 12 mies. oraz 26 mies.;
- publikacja *Them 2015*: mediana okresu obserwacji dla 47 chorych ocenianych pod względem hematologicznej odpowiedzi na leczenie wynosiła 74 tyg. (zakres: 10; 146), tj. około 17,1 mies., a dla 35 chorych ocenianych pod względem molekularnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 584 dni (zakres: 61; 1127), tj. około 19,3 mies. (mediana czasu leczenia dla populacji ogółem wynosiła 80 tyg.);
- abstrakt+poster konf. *Gisslinger 2015*: 138 tyg. (zakres: 2; 234 tyg.), tj. około 31,8 mies.;

PEGINVERA-PV (publikacja Gisslinger 2015, publikacja Them 2015, abstrakt+poster konf. Gisslinger 2018c, abstrakt+poster konf. Buxhofer-Ausch 2017, abstrakt+poster konf. Gisslinger 2015, EMA 2018)

- abstrakt+poster konf. Buxhofer-Ausch 2017: 213 tyg. (około 49,2 mies.); analizowano również okres 24 mies. dawkowania co 2 tyg. + 6 mies. dawkowania co 4 tyg.;
- abstrakt+poster konf. Gisslinger 2018c: 61,2 mies. (5,1 lat, zakres: 0; 87 mies.);
- w dokumencie EMA 2018 wyniki dot. skuteczności przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 30,5 mies., natomiast dla oceny bezpieczeństwa dla średnio 46 (SD: 32,1) mies.;

Analiza statystyczna: do wstępnej analizy danych wykorzystano statystykę opisową; poziom istotności statystycznej wynosił 5%;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.;
- rozpoznanie PV zgodnie z kryteriami WHO (z 2008 r.) lub PVSG, wg których konieczny jest pozytywny wynik na obecność mutacji genu *JAK2*;
- chorzy nowozdiagnozowani, wcześniej leczeni i poddani obecnie ekspozycji na HU z grupy wysokiego i niskiego ryzyka mający problem z utrzymaniem prawidłowego poziomu hematokrytu za pomocą upustów krwi lub z powodu innych objawów.

Kryteria wykluczenia:

- zdiagnozowane inne zaburzenia mieloproliferacyjne;
- wcześniejsze leczenie PV za pomocą IFN-alfa;
- równoczesne leczenie środkami cytoredukcyjnymi innymi niż HU;
- stosowanie innych badanych leków dowolnego typu;
- współwystępowanie innych poważnych chorób, w tym chorób autoimmunologicznych.

Dane demograficzne (populacja FAS)

Parametr	Grupa badana (RoPeg)
Liczba chorych	51
Liczba chorych uwzględnionych w badaniu I fazy, n (%)	25 (49,0)
Liczba chorych uwzględnionych w badaniu drugiej fazy, n [%]	51 (100,0)
Mężczyźni, n [%]	31 (60,8)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	56 (35; 82)
Splenomegalia (długość >12 cm w badaniu USG), n [%]	31 (60,8)
Długość śledziony w badaniu USG, mediana (zakres) [cm]	13,1 [^] (8,0; 22,0)
Upusty krwi przeprowadzone 3 miesiące przed badaniem przesiewowym, n [%]	31 (60,8)
Upusty krwi w wywiadzie, n [%] – poster konf. Gisslinger 2015	36 (70,6)
Upusty krwi przeprowadzone 3 miesiące przed badaniem przesiewowym, mediana (zakres)	2 (1; 8)
Czas od rozpoznania PV do momentu włączenia do badania, mediana (Q1; Q3) [mies.]	17,0 (3,6; 68,8)
Czas od rozpoznania PV do momentu włączenia do badania, mediana (zakres) [dni] – publikacja Them 2015	511 (0; 7245)
Poważne* zdarzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie, n [%]	11 (21,6)
Terapia HU w wywiadzie, n [%]	17 (33,3)
Hematokryt, mediana (zakres) [%]	44,8 (36,9; 53,8)
Płytki krwi, mediana (zakres) [$10^9/l$]	429 (148; 1016)

PEGIVERA-PV (publikacja <i>Gisslinger 2015</i> , publikacja <i>Them 2015</i> , abstrakt+poster konf. <i>Gisslinger 2018c</i> , abstrakt+poster konf. <i>Buxhofer-Ausch 2017</i> , abstrakt+poster konf. <i>Gisslinger 2015</i> , <i>EMA 2018</i>)	
Leukocyty, mediana (zakres) [$10^9/l$]	11,1 ^{^^} (4,7; 30,9)
Obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> , n [%]	51 (100,0)
Obciążenie allelem <i>V617F</i> , mediana (zakres) [%]	41 (2; 100) ^{^^}
Dane demograficzne (chorzy włączeni do zmiany częstości dawkowania RoPeg) – ab.+poster konf. <i>Buxhofer-Ausch 2017</i>	
Liczba chorych	29
Mężczyźni, n [%]	22 (75,9)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	58 (40; 80)
Długość śledziona w badaniu USG, mediana (zakres) [cm]	12,8 (8,0; 22,0)
Terapia HU w wywiadzie, n [%]	10 (34,5)
Hematokryt, mediana (zakres) [%]	45,4 (36,9; 53,8)
Płytki krwi, mediana (zakres) [$10^9/l$]	431 (225; 1016)
Leukocyty, mediana (zakres) [$10^9/l$]	11,1 (4,7; 30,9)
Obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i> , mediana (zakres) [%]	78 (2; 91,5)
INTERWENCJA	
Interwencja badana:	
<p>Ropoginterferon alfa-2b w fiolkach, z których każda zawierała 0,18 mg badanego produktu w 1 ml roztworu soli fizjologicznej, do podawania podskórnego co 14 dni.</p> <p><u>Badanie I fazy:</u> lek podawano 8 kohortom liczących po 3 chorych/kohortę**. Chorym z każdej kohorty podawano po kolei RoPeg w stopniowo wzrastających dawkach (od 50 do 540 µg) przez 2 tygodnie w okresie 13 miesięcy, stosując schemat zwiększania dawki 3+3. Dawka początkowa (50 µg) została wybrana w oparciu o przedkliniczne dane toksykologiczne. Dawkę zwiększano stopniowo w kolejnych kohortach, w porozumieniu z badaczami, w zależności od sygnałów bezpieczeństwa obserwowanych w poprzedniej kohorcie. W trakcie całego badania dozwolone było zwiększanie dawki, jednak nie mogła ona przekraczać najwyższej badanej dawki (przed określeniem MTD) lub MTD.</p> <p><u>Badanie fazy 2:</u> po określeniu MTD dawkowanie ropoginterferonu alfa-2b dostosowywano głównie na podstawie skuteczności i długoterminowej tolerancji.</p> <p>Publikacja <i>Gisslinger 2015</i>: średnia dawka wynosiła 263 µg (SD: 104) raz na 2 tygodnie. 38 (74,5%) chorych leczono RoPeg przez ≥50 tygodni.</p> <p>Publikacja <i>Them 2015</i>: mediana dawki wynosiła 244 µg (zakres: 56; 540).</p> <p>Abstrakt+poster konf. <i>Gisslinger 2015</i>: średnia dawka wynosiła 249 µg raz na 2 tygodnie.</p> <p>Abstrakt+poster konf. <i>Gisslinger 2018c</i>: średnia dawka wynosiła 226,8 µg (mediana liczby dawek: 71,5).</p> <p>W przypadku skuteczności terapii (uzyskania odpowiedzi na leczenie) po co najmniej rocznej terapii RoPeg, dozwolona była zmiana częstości dawkowania na co 4 tygodnie. mediana ekspozycji na RoPeg podawany co 2 tygodnie wynosiła blisko 2 lata (98,9 tyg.; Q1; Q3: 69,0; 117,4 tyg.), a co 4 tygodnie – 4 lata (207,1 tyg.; Q1; Q3: 158,6; 242,0 tyg.) – abstrakt+poster konf. <i>Gisslinger 2018c</i>.</p> <p>Abstrakt+poster konf. <i>Buxhofer-Ausch 2017</i>: oceniano 29 chorych, u których dawkowano RoPeg co 2 tyg., a następnie, po 104 tyg. (Q1; Q3: 69; 124 tyg.; mediana), RoPeg podawano co 4 tyg. przez kolejne 2 lata. Miesięczna mediana dawki RoPeg wynosiła 308 µg przed oraz 165 µg po zmianie częstości dawkowania leku.</p> <p>Dokument <i>EMA 2018</i>: mediana dawki wynosiła 236,6 µg^{##}.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:	
<ul style="list-style-type: none"> • hematologiczna odpowiedź na leczenie; • stosowanie upustów krwi; • molekularna odpowiedź na leczenie; 	

PEGINVERA-PV (publikacja *Gisslinger 2015*, publikacja *Them 2015*, abstrakt+poster konf. *Gisslinger 2018c*, abstrakt+poster konf. *Buxhofer-Ausch 2017*, abstrakt+poster konf. *Gisslinger 2015*, *EMA 2018*)

- zależność między molekularną a hematologiczną odpowiedzią na leczenie;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe oceniane w ramach I fazy badania;
- punkty końcowe przedstawione na wykresach, których niska jakość uniemożliwiła wiarygodny odczyt (publikacja *Gisslinger 2015* – fig. 1-4);
- punkty końcowe analizowane jako dane jednostkowe, ocena aberracji chromosomowych w czasie leczenia RoPeg (publikacja *Them 2015* – fig. 1-3, tabela 2);
- punkty końcowe przedstawione dla poszczególnych wybranych przedziałów czasowych, np. bezpieczeństwo w odstępach co 3 miesiące (ekstrahowano jedynie skumulowane dane dla najdłuższych okresów obserwacji w publikacji);
- punkty końcowe nieopublikowane w postaci pełnotekstowej lub materiałów konferencyjnych (nie ekstrahowano wyników z rejestrów badań klinicznych).

#w publikacji *Them 2015* i *EMA 2018* nie podano informacji nt. utraty chorych

##w dokumencie *EMA 2018* podano również drugą medianę: 226,8 µg

^w posterze konf. *Gisslinger 2018c* i *Buxhofer-Ausch 2017* podano medianę: 13,2 cm

^^w posterze konf. *Buxhofer-Ausch 2017* podano medianę: 11,8 x10⁹/l

^^^w posterze konf. konf. *Gisslinger 2018c* i *Buxhofer-Ausch 2017* podano medianę: 42% (zakres: 0; 99), w publikacji *Them 2015*: 41% (zakres: 0; 99)

*poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmowały: zatorowość płucną (6 (11,8%) chorych), zdarzenia naczyniowo-mózgowe (2 (3,9%) chorych), zawał mięśnia sercowego (2 (3,9%) chorych) oraz zakrzepica żyły wrotnej (1 (2,0%) chory)

**jeden chory został zastąpiony innym ze względu na wystąpienie w pierwszym cyklu zdarzenia niedokrwiennego, niezwiązanego z lekiem

7.6.1.3. Badanie PEN-PV

PEN-PV (abstrakt konf. *Gisslinger 2017b*, *NCT02523638*, *EUCTR 2014-001356-31*, *EMA 2018*)

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe, nieopublikowane w pełnym tekście

Badanie, w którym uczestniczyli chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu *PROUD-PV* lub którzy brali udział w badaniu *CONTI-PV**

Z uwagi na niewielką ilość odnalezionych wyników, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wszystkie wyniki oceny RoPeg stosowanego samodzielnie przez chorych (RoPeg PEN), również dane nieopublikowane.

Przydział chorych do grupy: po podpisaniu formularza świadomej zgody na udział w badaniu, chorych włączano kolejno zgodnie z kryteriami włączenia do badania*;

Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego**;

Skala NICE: 7/8 (wyników nie przedstawiono w podziale na podgrupy chorych);

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: AOP Orphan Pharmaceuticals AG (Co-sponsor w Stanach Zjednoczonych: PharmaEssentia)*;

Liczba ośrodków: 18 (w 8 krajach w Europie; w badaniu uczestniczyło 4 chorych z Polski**);

Okres obserwacji: 3 mies. (całkowity czas leczenia RoPeg wynosił u chorych 18,8 mies. (zakres 14,9; 24,5) – *EMA 2018*);

Analiza statystyczna: w celu oceny jednego z pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. oceny łatwości samodzielnej aplikacji leku na podstawie kwestionariusza A i B, zastosowano statystykę opisową. Dla każdego z pierwszorzędowych punktów końcowych zaplanowano przeprowadzenie co najmniej 1 analizy statystycznej. W przypadku oceny pozostałych pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. wskaźnika niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza na podstawie kwestionariusza A i B zaplanowano analizę na podstawie statystyki opisowej po spełnieniu następujących warunków: uzyskanie <34,0% wskaźnika niepowodzeń podczas pierwszej

PEN-PV (abstrakt konf. Gisslinger 2017b, NCT02523638, EUCTR 2014-001356-31, EMA 2018)

nadzorowanej wizyty w badaniu w przypadku obu kwestionariuszy, uzyskanie <17,0% wskaźnika niepowodzeń podczas drugiej nadzorowanej wizyty w badaniu w przypadku obu kwestionariuszy oraz uzyskanie <50,0% wskaźnika niepowodzeń podczas każdej kolejnej wizyty w badaniu w przypadku obu kwestionariuszy**;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia*:

- wiek ≥ 18 . r.ż.;
- ukończenie 12-miesięcznego okresu leczenia RoPeg w badaniu *PROUD-PV* lub trwający udział w badaniu *CONTI-PV* oraz spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów w momencie zakończenia badania *PROUD-CV* lub w czasie 2 tygodni po ostatniej wizycie kontrolnej w badaniu *CONTI-PV*:
 - normalizacja co najmniej 2 z 3 głównych parametrów krwi (hematokryt, płytki krwi, leukocyty), w przypadku gdy parametry te były umiarkowanie podwyższone (hematokryt <50%, płytki krwi <600 x 10⁹/l i leukocyty <20 x 10⁹/l) na początku badania *PROUD-PV* lub;
 - >35% spadek w wynikach co najmniej 2 z 3 głównych parametrów krwi (hematokryt, płytki krwi, leukocyty), w przypadku gdy parametry te były znacznie podwyższone (hematokryt >50%, płytki krwi >600 x 10⁹/l i leukocyty >20 x 10⁹/l) na początku badania *PROUD-PV* lub;
 - normalizacja rozmiaru śledziony, jeśli była ona powiększona na początku badania *PROUD-PV* lub;
 - jednoznaczne, medycznie udowodnione korzyści ze stosowania RoPeg (tj. normalizacja objawów mikronaczyniowych związanych z chorobą, znaczne obniżenie obciążenia allelem genu *JAK2*).

Kryteria wykluczenia*:

Kryteria wykluczenia określone w badaniu *PROUD-PV* i *CONTI-PV*, które nakazują przerwanie leczenia, tj.:

- nieodwracalne objawy toksyczności związane z RoPeg w stopniu nasilenia (zazwyczaj stopień I), który umożliwia kontynuację leczenia;
- wynik w kwestionariuszu HADS wynoszący ≥ 11 punktów w jednej lub obu podskalach i/lub rozwój lub pogorszenie klinicznie istotnej depresji lub myśli samobójczych;
- postępujący i klinicznie istotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych pomimo zmniejszenia dawki leku lub – jeśli wzrósłoby temu towarzyszy zwiększone stężenie bilirubiny – jakiegokolwiek oznaki lub objawy klinicznie istotnej choroby autoimmunologicznej;
- klinicznie istotny rozwój nowego zaburzenia okulistycznego lub pogorszenie wcześniej istniejącego zaburzenia podczas badania;
- utrata skuteczności RoPeg lub jakakolwiek porównywalna sytuacja, w której w opinii badacza nie można oczekiwać dalszych korzyści z kontynuacji terapii.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (RoPeg PEN)	
Liczba chorych	36	
Mężczyźni, n (%)	23 (63,9)	
Wiek, średnia (zakres/SD) [lata]	58,5 (37; 77 / 9,99**)	
Wiek, n (%)**	<65. r.ż.	24 (66,7)
	≥ 65 . r.ż.	12 (33,3)
Czas trwania terapii RoPeg w momencie rozpoczęcia badania, średnia (SD) [mies.]	15,65 (2,596)**	

INTERWENCJA

Interwencja badana: ropeginterferon alfa-2b podawany s.c. we wstrzykiwaczu z możliwością dostosowania dawki (ang. *pre-filled, dose-adjustable pen*), stosowany samodzielnie przez chorych w domu. Lek podawano co 2 tyg.**

Chorzy kontynuowali stosowanie ropeginterferonu alfa-2b w dawce, która zapewnia optymalną odpowiedź na leczenie (hematokryt <45%, płytki krwi <400 x 10⁹/l i leukocyty <10 x 10⁹/l), jak określono w badaniu *PROUD-PV* (i kontynuowano w badaniu *CONTI-PV***), w miarę możliwości na poziomie docelowych wartości parametrów krwi*.

15 (41,7%) z 36 chorych otrzymywało RoPeg PEN w dawce 500 µg na początku badania.

PEN-PV (abstrakt konf. Gisslinger 2017b, NCT02523638, EUCTR 2014-001356-31, EMA 2018)

W celu podania odpowiedniej dawki leku 26 (72,2%) chorych zastosowało 2 wstrzykiwacze (dawka >250 µg), natomiast 10 (27,8%) chorych zastosowało 1 wstrzykiwacz (dawka ≤250 µg).

Wg EMA 2018 całkowity czas leczenia RoPeg wynosił u chorych 18,8 mies. (zakres 14,9; 24,5).

Leczenie wspomagające: przez cały czas trwania badania chorym można było podawać niskie dawki kwasu salicylowego (100 mg/dobę), chyba że istniały przeciwwskazania do jej zastosowania**.

PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena łatwości samodzielnego podania leku;
- wskaźnik niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza;
- hematologiczna odpowiedź na leczenie;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- brak.

*informacje ze strony clinicaltrials.gov NCT02523638

**informacje ze strony EUCTR: 2014-001356-31

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 70.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Porównanie bezpośrednie			
<i>Bose 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa, przegląd niesystematyczny.	Bose P., Verstovsek S., <i>Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia</i> , Ther Adv Hematol 2019, 10:1-13
<i>Bose 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa, przegląd niesystematyczny.	Bose P., Masarova L., Verstovsek S., <i>Novel treatment strategies for myeloproliferative neoplasms</i> , Rinsho Ketsueki 2019, 60(9): 1176-118
<i>Wagner 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa, przegląd niesystematyczny.	Wagner S.M., Melchardt T., Greil R., <i>Ropeginterferon alfa-2b for the treatment of patients with polycythemia vera</i> , Drugs of Today 2020, 56(3): 195-202
<i>Buxhofer-Ausch 2013 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania PEGINVERA-PV przedstawiony przed datą publikacji pełnotekstowej. Abstrakt nie zawiera dodatkowych wyników względem głównej publikacji do badania.	Buxhofer-Ausch V., Greil R., Thaler J. i in., <i>AOP2014 shows promising efficacy and safety in a phase I/II study in patients with Polycythemia Vera</i> , OnkologieJahrestagung der Deutschen, Osterreichischen und Schweizerischen Gesellschaften fur Hamatologie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			und Onkologie 2013, Wien Austria, 36 (suppl. 7): 111
<i>Buxhofer-Ausch 2015 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PEGINVERA-PV</i> zawierający wyniki oceny zmiany częstości dawkowania RoPeg. W porównaniu z materiałami <i>Buxhofer-Ausch 2017</i> zawiera mniej szczegółowe wyniki oraz o krótszym okresie obserwacji.	Buxhofer-Ausch V., Gisslinger H., Thaler J. i in., <i>Four weeks administration schedule of ropeginterferon alfa-2b (AOP2014/P1101) in polycythemia vera patients allows maintaining of efficacy with favorable toxicity profile in the phase I/II peginvera stud</i> , Blood 2015, 126:1603
<i>Chen 2019 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący programu pilnego dostępu do leków dla chorych m.in. na PV. Chorzy rozpoczęli leczenie od 250 mikrogramów RoPeg. W badaniu brało udział tylko 9 chorych z PV.	Chen C.C., Kuo M.C., Su Y.J. i in., <i>Compassionate use of ropeginterferon to treat myeloproliferative neoplasms in Taiwan</i> , HemaSphere 2019, 3(S1):999
<i>Foucar 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa, przegląd niesystematyczny.	Foucar C.E., Stein B.L., <i>Novel therapeutic approaches in polycythemia vera</i> , Clinical Advances in Hematology & Oncology, 16(11):750-757
<i>Gisslinger 2011 ab. konf.</i>	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania I/II fazy. W badaniu testowano różne dawki leku (50, 100, 150, 225, 300, 360 i 450 mikrogramów). Nie przedstawiono wyników z podziałem na konkretne dawki leku. Badanie miało na celu wyznaczenie maksymalnej tolerowanej dawki. Z uwagi na kryterium interwencji nie ekstrahowano wyników z I fazy badania.	Gisslinger H., Kralovics R., Schoder R. i in., <i>Open-label, prospective, multicentre, phase I/II study of AOP2014, a novel PEG-proline-interferon alpha-2b in patients with polycythemia vera: Update from an ongoing study</i> , Blood 2011, 118(21):1747
<i>Gisslinger 2012 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PEGINVERA-PV</i> przedstawiony przed datą publikacji pełnotekstowej. Obejmuje mniejszą grupę chorych niż zaplanowana.	Gisslinger H., Kralovics R., Gisslinger B. i in., <i>AOP2014, a novel peg-proline-interferon alpha-2B with improved pharmacokinetic properties, is safe and well tolerated and shows promising efficacy in patients with polycythemia vera (PV)</i> , Blood 2012, 120:175
<i>Gisslinger 2013 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PEGINVERA-PV</i> przedstawiony przed datą publikacji pełnotekstowej. Mediana okresu obserwacji wynosiła 365 dni. Abstrakt nie zawiera dodatkowych wyników względem głównej publikacji do badania.	Gisslinger H., Buxhofer-Ausch V., Thaler J. i in., <i>Efficacy and safety of AOP2014/P1101, a novel, investigational mono-pegylated proline-interferon alpha-2b, in patients with polycythemia vera (PV): Update on 51 patients from the ongoing phase I/II peginvera study</i> , Blood 2013, 122:4046

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Gisslinger 2014 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PEGINVERA-PV</i> zawierający wyniki oceny zmiany częstości dawkowania RoPeg. W porównaniu z materiałami <i>Buxhofer-Ausch 2017</i> zawiera mniej szczegółowe wyniki oraz o krótszym okresie obserwacji.	Gisslinger H., Buxhofer-Ausch V., Thaler J. i in., <i>Switch from every two weeks to every four weeks administration schedule of aop2014, an innovative pegylated interferon alpha, in polycythemia vera patients allows maintaining of efficacy with improved toxicity profile in phase I/II study</i> , Blood 2014, 124:3177
<i>Hatalova 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Rekomendacje CEMPO uwzględnione w APD, nie stanowią jednak przeglądu systematycznego	Hatalova A., Schwarz J., Gotic M. i in., <i>Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera</i> , Eur J Haematol. 2018
<i>Jäger 2019 ab. konf.</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny. Oceniano wpływ czynników genetycznej linii zarodkowej na odpowiedź molekularną u chorych z PV z badania <i>PROUD/CONTI-PV</i> . Abstrakt nie zawiera danych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji <i>Gisslinger 2020</i> .	Jäger R., Fuchs E., Bogner E. i in., <i>Germline genetic factors affecting interferon alpha therapy in polycythemia Vera</i> , Blood 2019, 134(Suppl.1):1685
<i>Kalmer 2019 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący badań komórkowych <i>in vitro</i> u chorych na MPN, w tym PV.	Kalmer M., Feldberg K., Gezer D. i in., <i>Stat1 transcriptional response predicts molecular responses of pb-derived clonogenic cells from MPN patients to interferon alpha</i> , Blood 2019, 134(Suppl.1):1679
<i>Kiladjian 2017 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący francuskiej populacji chorych z badania <i>PROUD-PV</i> . W grupie otrzymującej RoPeg było 5 chorych, a otrzymujących HU 8 chorych.	Kiladjian J.J., Cassinat B., Soret-Dulphy J. i in., <i>Molecular response to hydroxyurea and ropeginterferon alfa-2B in the proud-PV randomized phase 3 trial</i> , EMA Library 2017, 182074: S787
<i>Prochwicz 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa, przegląd niesystematyczny.	Prochwicz A., Szczepanek E., Krochmalczyk D., <i>Current views on the use of interferons in the treatment of polycythaemia vera (RCD code: VIII)</i> , Journal of Rare Cardiovascular Disease 2019, 4(2):34-36
<i>Roy 2018 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CONTI-PV</i> . Zawiera identyczne dane w stosunku do włączonego do analizy abstraktu konferencyjnego <i>Gisslinger 2017a</i> .	Roy L., Soret-Dulphy J., Rey J. i in., <i>Rpeginterferon Alfa-2b induces high rates of clinical, hematological and molecular responses in polycythemia vera: two-year results from the first prospective randomized controlled trial</i> , Fundamental & Clinical Pharmacology 2018, 32(Suppl. S1):50

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Roy 2018a ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący francuskiej populacji chorych z badania PROUD-PV. W grupie otrzymującej RoPeg było 5 chorych, a otrzymujących HU 8 chorych.	Roy L., Cassinat B., Sorcet-Dulphy J. i in., <i>Differential targeted impact of hydroxyurea and ropeginterferon alfa-2b on tumor clones in Polycythemia Vera</i> , <i>Fundamental & Clinical Pharmacology</i> 2018, 32(Suppl. S1):57
<i>Tremblay 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa, przegląd niesystematyczny.	Tremblay D., Mascarenhas J., <i>Novel Therapies in Polycythemia Vera</i> , <i>Curr Hematol Malig Rep</i> 2020
Porównanie pośrednie (wyszukiwanie dla Peg-IFN alfa-2a)			
<i>Ajzenberg 2016 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych z PV i ET.	Ajzenberg N., Faille D., Lamrani L. i in., <i>Pro-coagulant and pro-inflammatory effect of interferon alpha in myeloproliferative neoplasms</i> , <i>Blood</i> 2016, 128(22):1941
<i>Altavilla 2015 ab. konf.</i>	Niewłaściwa interwencja	Nie podano informacji, który interferon stosowano, jednakże ze względu na podane dawkowanie (3 MU trzy razy w tygodniu s.c.) z wysokim prawdopodobieństwem można przypuszczać, że stosowano niepegylowany IFN.	Altavilla G., Arrigo C., Santarpia M. i in., <i>Polycythemia vera and essential thrombocytemia treated with IFN-ALPHA2a: Evidence of a significant clinical activity and molecular response.</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015, 33(15)
<i>Bahcecioglu 2016 ab. konf.</i>	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny do badania dotyczącego chorych leczonych Peg-IFN w jednym ośrodku. Populacja obejmowała m.in. 12 chorych na PV. Nie przedstawiono schematu dawkowania interwencji. Zgodnie z kryteriami włączenia do niniejszej analizy nie włączano badań, dla których nieznany był zastosowany schemat dawkowania Peg-IFNA alfa-2a.	Bahcecioglu A.B., Egtul S., Aslan T. i in., <i>Experience with pegylated interferon alpha-2a in 30 patients diagnosed with hematologic neoplasms</i> , <i>Blood</i> 2016, 128(22):5483
<i>Bahcecioglu 2017 ab. konf.</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono schematu dawkowania interwencji. Zgodnie z kryteriami włączenia do niniejszej analizy nie włączano badań, dla których nieznany był zastosowany schemat dawkowania Peg-IFN alfa-2a.	Bahcecioglu A., Buyukasik Y. i in., <i>Use of pegylated interferon in hematologic neoplasms</i> , <i>Leukemia Research</i> 2017, 61(Suppl1): S21
<i>Crisà 2015 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, który nie zawiera bardziej szczegółowych danych względem włączonej	Crisà E., Garvey K., Benevolo G. i in., <i>Pegylated interferon treatment improves survival in polycythemia vera patients: a</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		publikacji pełnotekstowej <i>Crisà 2017</i> .	<i>single center experience</i> , Haematologica 2015, 100(S1):532
<i>Crisà 2015a ab. konf.</i>	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono schematu dawkowania interwencji. Zgodnie z kryteriami włączenia do niniejszej analizy nie włączano badań, dla których nieznany był zastosowany schemat dawkowania Peg-IFN alfa-2a.	Crisà E., Garvey K.B., Benevolo G. i in., <i>Pegylated interferon-alfa prolongs survival in patients with polycythemia vera: the turin experience</i> , Haematologica 2015, 100(S3):109
<i>Curto-Garcia 2018 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący charakterystyki chorych na PV. Nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a, podano jedynie informację o liczbie chorych stosujących Peg-IFN alfa-2a w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia.	Curto-Gracia N., Ianotto J.C., Mclornan D. i in., <i>Single center experience of polycythaemia vera management</i> , British Journal of Haematology 2018, 181(Suppl. 1):59
<i>Dueck 2017 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym zaprezentowano wyniki dotyczące jakości życia łącznie dla chorych na ET i PV.	Dueck A.C., Mascarenhas J., Kosiorek H.E. i in., <i>Single-arm phase II trial of pegylated interferon alpha 2a in patients with high-risk essential thrombocythemia or polycythemia vera resistant or intolerant to hydroxyurea: MPN symptom impact & quality of life results of the myeloproliferative disorders-research consortium (MPD-RC) Protocol 111 Global Phase II Trial</i> , Blood 2017, 130(Suppl1):4206
<i>Dunbar 2019 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników dla chorych na PV.	Dunbar A., Kosiorek H.E., Krishnan A. i in., <i>Identifying cytokine biomarkers of response to pegylated-interferon therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Correlative analysis from the MPD-RC 111/112 trials</i> , Blood 2019, 134(Suppl1):1661
<i>Ekinci 2019 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki zaprezentowane łącznie dla ET i PV. Jediną informacją dotyczącą chorych z PV był fakt, że 1 chory nie odpowiedział na leczenie.	Ekinci O., <i>Pegylated interferon alfa-2a is effective and decreases LDH levels in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera</i> , Leukemia Research 2019, 85S1:S27

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Faille 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono zbiorczo dla chorych na PV i ET.	Faille D., Lamrani L., Loyau S. i in., <i>Interferon Alpha Therapy Increases Pro-Thrombotic Biomarkers in Patients with Myeloproliferative Neoplasms</i> , <i>Cancers</i> 2020, 12(992)
<i>Foa 1995</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali produkt leczniczy Roferon®.	Foa P., Massaro P., Ribera S. i in., <i>Role of Interferon Alpha-2a in the Treatment of Polycythemia Vera</i> , <i>American Journal of Hematology</i> 1995, 48:55-57
<i>Foa 1998</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali produkt leczniczy Roferon®.	Foa P., Massaro P., Caldiera S. i in., <i>Long-term therapeutic efficacy and toxicity of recombinant interferon- alpha 2a in polycythaemia vera</i> , <i>Eur J Haematol</i> 1998, 60:273-277
<i>Gill 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbyt mała liczebność populacji, tylko 9 chorych z PV było leczonych Peg-IFN alfa-2a.	Gill H., Leung G.M.K., Yim R. i in., <i>Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality-of-life changes and safety in the real-world setting</i> , <i>Hematology</i> 2020, 25(1):247-257
<i>Gowin 2011 ab. konf.+ poster</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, który nie zawiera bardziej szczegółowych danych względem włączonej publikacji pełnotekstowych <i>Gowin 2012 i Gowin 2017</i> .	Gowin K., Thapaliya P., Samuelson J. i in., <i>Pegylated interferon alpha-2a in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN): International experience in 115 cases</i> , <i>Blood</i> 2011, 118(21): 2818
<i>Gowin 2015 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, który nie zawiera bardziej szczegółowych danych względem włączonej publikacji pełnotekstowych <i>Gowin 2012 i Gowin 2017</i> .	Gowin K.L., Jain T., Kosiorek H.E. i in., <i>Pegylated interferon alpha-2a in 75 patients with myeloproliferative neoplasms: a single center experience</i> , <i>Blood</i> 2015, 126(23):2818
<i>Hansen 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące częstości występowania wtórnych nowotworów w kohorcie chorych na MPN leczonych HU lub IFN lub terapią skojarzoną. W grupie chorych leczonych interferonem było 3 chorych, w tym 2 chorych na PV.	Hansen I.O., Sorensen A.L., Hasselbalch H.C., <i>Second malignancies in hydroxyurea and interferon-treated Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms</i> , <i>European Journal of Haematology</i> 2016, 98:75-84
<i>Ianotto 2018 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący chorych na MPN (w tym 13 chorych na PV). Nie podano wyników dla populacji chorych na PV.	Ianotto J.C., Kiladjian J.J., Sobas M.A. i in., <i>Myeloproliferative neoplasms in patients below 25 years old at diagnosis: A single centre</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>experience</i> , Blood 2018, 132(Suppl1):1759
<i>Kiladjian 2010 ab. konf.</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Prowadzono badania komórkowe na komórkach progenitorowych, genotypowanie JAK2 i TET2 pochodzących od 5 chorych na PV w stanie całkowitej molekularnej remisji.	Kiladjian J.J., Masse A., Cassinat B. i in., <i>Pegylated interferon-alfa (IFNA) 2A treatment targets JAK2V617F clones without affecting TET2 mutant cells in polycythemia vera (PV)</i> , Haematologica 2010, 95(S2):453
<i>Kissová 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku czeskim.	Kissova J., <i>Interferon-alpha in the treatment of myeloproliferative diseases</i> , Vnitr Lek 2019, 65(11):699-703
<i>Knudsen 2018 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono dla chorych ze względu na stosowaną terapię (HU lub IFN alfa-2a/alfa-2b). Nie przedstawiono wyników osobno dla chorych na PV stosujących Peg-IFN alfa-2a.	Knudsen T. A., Hansen D. L., Ocias L. F. i in., <i>Interim analysis of the daliah trial-a randomized controlled phase iii clinical trial comparing recombinant interferon alpha-2 vs hydroxyurea in MPN patients</i> , HamaSphere 2018, 2(S1):18-19
<i>Kovacsovics-Bankowski 2016</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu analizowano fenotyp i częstość występowania limfocytów krwi obwodowej u chorych leczonych Peg-IFN alfa-2a, a następnie porównano ich do próbek pochodzących od chorych leczonych HU. Liczbę chorych z odpowiedzią molekularną podano jedynie w kontekście podziału chorych na grupy odpowiadających i nieodpowiadających w celu pomiaru zmiany podzbiorów limfocytów. Włączano chorych z badania MPD-RC 112 (chorzy wcześniej nieleczeni), z badania MPD-RC 111 (chorzy z nietolerancją/opornością na HU) oraz grupę innych chorych.	Kovacsovics-Bankowski M., Kelley T.W., Efimova O. i in., <i>Changes in peripheral blood lymphocytes in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients treated with pegylated-interferon alpha and correlation with JAK2^{V617F} allelic burden</i> , Exp Hematol Oncol 2016, 5(28):1-9
<i>Leung 2017 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Chorzy z PV stanowili 22% populacji chorych w badaniu, wyniki przedstawiono łącznie dla chorych z MPN. Jedynie 7 chorych na PV stosowało Peg-IFN.	Leung G.M.K., Li J., Tang K. i in., <i>Predictors of vascular events and disease transformation in chinese patients with myeloproliferative neoplasms during long-term follow-up</i> , Blood 2017, 130(Suppl1):5273
<i>Lindgren 2014 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla PV i ET.	Lindgren M., Samuelsson J., Nilsson L i in., <i>A retrospective cohort study of interferon-alpha therapy in myeloproliferative</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>neoplasms; adverse events, thromboembolic incidence and causes of termination of therapy, Blood 2014, 124(21):1861</i>
<i>Lu 2011 ab. konf.</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące terapii skojarzonej.	Lu M., Tripodi J., Li Y. i in., <i>Treatment with Nutlin-3, a Small-Molecule Antagonist of MDM2, in Combination with Low Doses of Pegylated Interferon Alpha 2a Targets Hematopoietic Progenitor Cells from Polycythemia Vera (PV) Patients, Blood 2011, 118(21):796</i>
<i>Lu 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie <i>in vitro</i> . Pobierano próbki od chorych na PV leczonych krwiopustami i/lub aspiryną, następnie hodowano kolonie komórek na różnych podłożach (m.in. z dodatkiem Peg-IFN alfa-2a).	Lu M., Xia L., Li Y. i in., <i>The orally bioavailable MDM2 antagonist RG7112 and pegylated interferon α 2a target JAK2V617F-positive progenitor and stem cells, Blood. 2014, 124(5):771-779</i>
<i>Margolskee 2017</i>	Niewłaściwa populacja	List do edytora. Dokonywano oceny zmian morfologicznych szpiku kostnego, 13 chorych było leczonych Peg-IFN, a 2 chorych leczonych rekombinowanym IFN alfa-2b (wyniki prezentowane bez podziału na stosowaną interwencję). Ponadto nie jest znana charakterystyka chorych względem wcześniejszego leczenia.	Margolskee E.M., Krichevsky S., Orazi A., Silver R.T., <i>Evaluation of bone marrow morphology in addition to JAK2 allele burden is essential for assessing disease status in recombinant interferon alpha-treated polycythemia Vera patients, Haematologica 2017, 102(3):e97-e99</i>
<i>Masarova 2015 ab. konf.</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki przedstawiono łącznie dla PV i ET.	Masarova L., Verstovsek S., Patel K.P. i in., <i>Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: Results after a median 7-year follow-up of a phase 2 study, Blood 2015, 126(23):60</i>
<i>Masarova 2016 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny histomorfologicznej (odpowiedzi) szpiku kostnego bez podziału na wyniki dla chorych na PV i ET.	Masarova L., Yin C.C., Cortes J.E. i in., <i>Histomorphological response after therapy with ppegylated interferon Alpha-2a in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV), Blood 2016, 128(22)</i>
<i>Masarova 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie dotyczy histomorfologicznej oceny szpiku kostnego.	Masarova L., Cameron Yin C., Cortes J.E. i in., <i>Histomorphological responses after therapy with pegylated interferon α-2a in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV),</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Exp Hematol Oncol 2017, 6(30):1-13
<i>Masarova 2017b ab. konf.</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy mutacji molekularnych w celu identyfikacji potencjalnych czynników predykcyjnych wpływających na odpowiedź na leczenie u chorych na PV i ET leczonych Peg-IFN.	Masarova L., Patel K., Mallampathi S. i in., <i>Correlation of mutational profile and response in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia treated with pegylated interferon Alfa 2a as part of a prospective phase ii study</i> , Blood 2017, 130(Suppl1):1640
<i>Mascarenhas 2016 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych na PV i ET.	Mascarenhas J.O., Prchal J.T., Rambaldi A. i in., <i>Interim analysis of the myeloproliferative disorders research consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial of front line pegylated interferon alpha-2a Vs. Hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia</i> , Blood 2016, 128(22):479
<i>Mascarenhas 2019</i>	Niewłaściwa populacja	List do edytora. Badanie dotyczące kohorty chorych na ET i PV z zakrzepicą żył trzewnych. Wyniki badania zostały przedstawione łącznie dla PV i ET.	Mascarenhas J., Kosiorek H., Prchal J. i in., <i>A prospective evaluation of pegylated interferon alfa-2a therapy in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia with a prior splanchnic vein thrombosis</i> , Leukemia 2019, 33(3)
<i>Mesa 2011 ab. konf.</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania <i>Gowin 2012</i> z udziałem chorych leczonych peg-IFN poza badaniami klinicznymi w USA i Europie, zawiera dane dla mniejszej liczby chorych niż publikacja pełnotekstowa, dlatego odstąpiono od prezentacji wyników tej wczesnej analizy.	Mesa R., Thapaliya P., Samuelson S. i in., <i>Pegylated interferon alpha-2a in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN): international experience in 90 cases</i> , Haematologica 2011, 96(S2):379
<i>Mesa 2016 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Wyniki zaprezentowano łącznie dla chorych na PV i ET.	Mesa R.A., Hoffman R., Kosiorek H.E. i in., <i>Impact on MPN symptoms and quality of life of front line pegylated interferon alpha-2a vs. hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia: Interim analysis results of myeloproliferative disorders research consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial</i> , Blood 2016, 128(22):4271

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mikkelsen 2015 ab. konf.</i>	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny do badania, w którym chorzy stosowali terapię skojarzoną.	Mikkelsen S.U., Kiær L. i in., <i>Safety and efficacy of combination therapy of interferon-alpha2 + JAK1-2 Inhibitor in the philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Preliminary results from the danish combi-trial-an open label, single arm, non-randomized multicenter phase II study</i> , Blood 2015, 126(23):824
<i>Mikkelsen 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali produkt leczniczy Pegasys® lub PegIntron® w skojarzeniu z ruksolitynibem.	Mikkelsen S.U., Kjær L., Bjorn M.E. i in., <i>Safety and efficacy of combination therapy of interferon-alpha2 and ruxolitinib in polycythemia vera and myelofibrosis</i> , Cancer Medicine. 2018, 7:3571-3581
<i>Nascimento 2018 ab. konf. + poster</i>	Niewłaściwa metodyka	Nie przedstawiono wyników osobno dla chorych stosujących Peg-IFN alfa-2a, 1 chory na PV był leczony IFN.	Nascimento T., Luis D., Simoes A.T. i in., <i>Second malignancies in hydroxyurea and interferon treated patients</i> , HemaSphere 2018, 2(S1):PS1372
<i>Patel 2019 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy post-hoc do badania DELILAH. Przedstawiono wyniki łączne obciążenia allelem JAK2 dla chorych na PV, ET i PMF z podziałem na palących i niepalących.	Patel D., Alma Knudsen T., Lund Hansen D. i in., <i>Impact of smoking on JAK2V617F allele burden among patients with myeloproliferative neoplasms treated with pegylated interferon alpha-2 or hydroxyurea in the daliah trial</i> , HemaSphere 2019, 3:S1
<i>Quintas-Cardama 2011 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Oceniano dynamikę występowania mutacji w grupie chorych z odpowiedzią na leczenie oraz czy aberracje genetyczne w dodatku do obciążenia allelem JAK2 przed lub po leczeniu korelują z odpowiedzią na leczenie. Ponadto wyniki podano łącznie dla chorych na PV i ET.	Quintas-Cardama A., Abdel-Wahab O., Levine R.L. i in., <i>Dynamics of mutant alleles in patients with advanced Essential Thrombocythemia (ET) or Polycythemia (PV) during pegylated interferon-alpha-2A (PEG-IFN-alpha-2A; Pegasys) therapy</i> , Blood 2011, 118(21):281
<i>Salim 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki nie są przedstawione w podziale na stosowaną terapię. Nie jest jasne ilu chorych i w jakiej dawce stosowało produkt leczniczy Pegasys®. Wyniki przedstawiono ogółem jako „przed terapią” i „po terapii”.	Salim M., Salar Z., <i>Treatment outcome of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms: Experience of a single developing country's hematology-oncology centre</i> , African Health Sciences 2019, 19(3):2462-2467

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Skov 2019 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Celem analizy było wykorzystanie nowego narzędzia modelowania kinetyki obciążenia allelem JAK2 i liczby krwinek w czasie leczenia HU.	Skov V., Dam M.J.B., Pedersen R.K. i in., <i>Superiority of IFN versus hu using a novel biomarker-based tool for assessment of disease burden in MPNS</i> , Blood 2019, 134(Suppl1):2972
<i>Sørensen 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali terapię skojarzoną peginterferonu alfa-2a lub alfa-2b z ruxsolutynibem.	Sørensen A.L., Mikkelsen S.U., Knudsen T.A. i in., <i>Ruxolitinib and interferon-α2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study</i> , Haematologica 2019
<i>Stauffer Larsen 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy byli leczeni Peg-IFN alfa-2a i/lub Peg-IFN alfa-2b. Nie przedstawiono wyników w podziale na rodzaj stosowanego interferonu.	Larsen T.S., Iversen K.F., Hansen E. i in., <i>Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha</i> , Leukemia Research 2013, 37:1041-1045
<i>Tashi 2019 ab. konf.</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania pilotażowego, wyniki podane łącznie dla PV i ET. Analizowano próbki krwi od 7 chorych na PV.	Tashi T., Luetkens T., Avila S. i in., <i>Pegylated interferon-alfa suppresses clonal hematopoiesis in polycythemia vera and essential thrombocythemia and is associated with immune responses to tumor antigens</i> , Blood 2019, 134(Suppl1):1691
<i>Turri 1991</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali interferon niepegylowany.	Turri D., Mitra M.E., Di Trapani R. i in., <i>Alpha-interferon in polycythemia vera and essential thrombocythemia</i> , Haematologica 1991, 76(1):75-77
<i>Tutaeva 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	Nie jest jasne jaki rodzaj interferonu stosowano w badaniu. Badanie dotyczyło poziomu ekspresji mRNA PRV-1.	Tutaeva V., Misurin A.V., Michiels J.J. i in., <i>Application of PRV-1 mRNA expression level and JAK2V617F mutation for the differentiating between polycythemia vera and secondary erythrocytosis and assessment of treatment by interferon or hydroxyurea</i> , Hematology 2007, 12(6):473-479
<i>Quintas-Cardama 2010 ab. konf.</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania opublikowanego w pełnym tekście, tj. <i>Quintas-Cardama 2013</i> , niezawierający dokładniejszych danych	Quintas-Cardama A., Levine R., Manshoury T. i in., <i>High rated of molecular response after long-term follow-up of patients with advanced essential thrombocythemia (ET) or polycythemia vera (PV)</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		względem publikacji pełnotekstowej.	<i>treated with pegylated interferon-alfa-2a (PEG-IFN-α-2a; Pegasys)</i> , Blood 2010, 116(21):461
Scherber 2012 ab. konf.	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Oceniano wpływ stosowania konwencjonalnych terapii na poszczególne objawy MPN z wykorzystaniem kwestionariusza MPN-SAF TSS. Wśród terapii interferon/pegylowany interferon stosowało 9,4% chorych, nie jest jasne ilu chorych stosowało Peg-IFN alfa-2a.	Scherber R., Dueck A., Kiladjian J. i in., <i>Conventional therapeutic options have limited impact on MPN symptoms: insights from a prospective analysis of the MPN-SAF TSS</i> , Haematologica 2012, 97(S1):147-148
Yacoub 2019 ab. konf.	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania MPN 111 RC, niezawierający dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Yacoub A., Mascarenhas J., Mesa R. i in., <i>Final Results of Prospective Treatment with Pegylated Interferon Alfa-2a for Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia in First and Second-Line Settings</i> , Blood 2019, 134 (Supplement_1): 2943
Porównanie pośrednie (wyszukiwanie dla BSC)			
Barbui 1995	Niewłaściwa populacja	Nie podano informacji, że chorzy nie odpowiadali na leczenie HU i Peg-IFN alfa-2a.	Barbui G. Finazzi G. De Gaetano i in., <i>Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years.</i> , Ann Intern Med. 1995; 123: 656-664
Barbui 2002	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Barbui T., <i>The Leukemia Controversy in Myeloproliferative Disorders: Is It a Natural Progression of Disease, a Secondary Sequela of Therapy, or a Combination of Both?</i> , Semin Hematol 2002; 41(suppl 3): 15-17
Finazzi 2005	Niewłaściwa interwencja	Chorzy bez niepowodzenia leczenia HU i terapii interferonami. Większość chorych była leczona upustami krwi lub/i hydroksymocznikiem.	Finazzi G., Caruso V., Marchioli R. i in., <i>G Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study.</i> , BLOOD 2005; volume 105, number 7: 2664-2670
Kessler 1982	Niewłaściwa populacja	Nie podano informacji, że chorzy nie odpowiadali na leczenie HU i Peg-IFN alfa-2a.	Kessler C.M., Klein H.G., Havlik R.J. <i>Uncontrolled thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorder.</i> , British Journal of Haematology 1982; 50: 157-167
Michiels 1997	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy oraz opis serii przypadków.	Michiels J.J., <i>Erythromelalgia and Vascular Complications in</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Polycythemia Vera., Seminars In Thrombosis And Hemostasis 1997; vol. 23, no. 5: 441-454
<i>Michiels 2000</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący rozpoznawania, leczenia oraz projektów przyszłych badań klinicznych z udziałem populacji chorych na PV.	Michiels J.J., Barbui T., Finazzi G. i in., Diagnosis and Treatment of Polycythemia Vera and Possible Future Study Designs of the PVSG., Leukemia & Lymphoma 2000. Val. 36 (3-4I, pp. 230-253
<i>Najean 1988</i>	Niewłaściwa populacja	Nie jest jasne czy u analizowanej populacji chorych odnotowano wcześniej niepowodzenie terapii HU i Peg-IFN alfa-2a.	Najean Y., Deschamps A., Dresch C. i in., Acute Leukemia and Myelodysplasia in Polycythemia Vera. A Clinical Study With Long-Term Follow-Up., Cancer 1988; 61: 89-95
<i>Pardanani 2008</i>	Niewłaściwa populacja	Oceniano retrospektywnie chorych z zakrzepicą lub udarem, bez obecnych klinicznych cech charakterystycznych dla MPN.	Finazzi G., Caruso V., Marchioli R. i in., G Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study., BLOOD 2005; volume 105, number 7: 2664-2670
<i>Sever 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Nie przedstawiono charakterystyki chorych względem wcześniejszego leczenia.	Sever M., Quintás-Cardama A., Pierce S. i in., Significance of cytogenetic abnormalities in patients with polycythemia vera., Leukemia & Lymphoma, December 2013; 54(12): 2667–2670
<i>Stein 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny stanowiący przewodnik dla hematologów i onkologów w zakresie podejmowania decyzji w trakcie terapii chorych na PV.	Stein B.L., Oh S.T., Berenson D. i in., Polycythemia Vera: An Appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F., J Clin Oncol 33. © 2015 by American Society of Clinical Oncology
<i>Szuber 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Nie przedstawiono informacji na temat wcześniejszej terapii analizowanych chorych.	Szuber N., Mudireddy M., Nicolosi M. i in., 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups., Mayo Clin Proc. n XXX 2019; nn(n): 1-12

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 71.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 72.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 73.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 74.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	

Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 75.

Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 76.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *333randomized controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 79.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdział: 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział: 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział: 3.11, 3.15, 3.19, 3.20
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział: 0
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdział: 7.2 i 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdział: 0 i 7.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdział: 7.6, 3.6.2
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział: 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział: 7.6, 3.6.2
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział: 7.6, 3.6.2
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział: 7.6, 3.6.2
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział: 7.6, 3.6.2
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział: 7.6, 3.6.2
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział: 7.6, 3.6.2
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdział: 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.16, 3.17, 3.18
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział: 3.23 i 3.24

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie bezpośrednie	28
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie.....	31
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie.....	33
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla RoPeg.....	46
Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla Peg-IFN alfa-2a.....	49
Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla Peg-IFN alfa-2a, cz.2.....	58
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	63
Tabela 8. Ocena homogeniczności badań dla RoPeg względem badań dla IFN alfa.....	84
Tabela 9. Ocena homogeniczności badań dla RoPeg względem badań dla IFN alfa, cz.2 ...	90
Tabela 10. Ocena homogeniczności badań dla RoPeg względem badań dla IFN alfa, cz.3	95
Tabela 11. Ocena homogeniczności badań dla RoPeg względem badań dla IFN alfa, cz.4	98
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>PROUD-PV</i> wg zaleceń Cochrane	107
Tabela 13. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	109
Tabela 14. Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie.....	116
Tabela 15. Częstość występowania poszczególnych wyników badań diagnostycznych	123
Tabela 16. Wyniki badań diagnostycznych.....	126

Tabela 17. Czas do pierwszej hematologicznej odpowiedzi na leczenie.....	129
Tabela 18. Czas wolny od progresji choroby	130
Tabela 19. Czas utrzymywania się hematologicznej odpowiedzi na leczenie	132
Tabela 20. Konieczność stosowania upustów krwi	133
Tabela 21. ██████████	134
Tabela 22. Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie	136
Tabela 23. Zmiana w ilościowym obciążeniu allelem <i>JAK2 V617F</i>	141
Tabela 24. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L	143
Tabela 25. Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie.....	145
Tabela 26. Wyniki badań diagnostycznych.....	148
Tabela 27. Wyniki zmiany wyników badań diagnostycznych.....	148
Tabela 28. Czas utrzymania hematologicznej odpowiedzi na leczenie	149
Tabela 29. Czas do uzyskania hematologicznej odpowiedzi na leczenie.....	150
Tabela 30. Konieczność stosowania upustów krwi	150
Tabela 31. Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie	151
Tabela 32. Ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>	153
Tabela 33. Czas do uzyskania molekularnej odpowiedzi na leczenie	154
Tabela 34. Zależność uzyskania odpowiedzi molekularnej od odpowiedzi hematologicznej	156
Tabela 35. Częstość występowania całkowitej hematologicznej odpowiedzi na leczenie ...	157
Tabela 36. Zmiana w ilościowym obciążeniu allelem <i>JAK2 V617F</i>	158
Tabela 37. Częstość występowania redukcji obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>	158

Tabela 38. Częstość przerywania leczenia.....	159
Tabela 39. Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie.....	161
Tabela 40. Częstość występowania molekularnej odpowiedzi na leczenie	167
Tabela 41. Ilościowe obciążenie allelem <i>JAK2 V617F</i>	170
Tabela 42. Częstość występowania braku konieczności stosowania upustów krwi.....	171
Tabela 43. Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie.....	173
Tabela 44. Częstość występowania zgonów	230
Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem	231
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	233
Tabela 47. Częstość występowania zgonu	235
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	236
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	239
Tabela 50. Częstość występowania działań niepożądanych.....	242
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	244
Tabela 52. Częstość występowania pełnego powodzenia w samodzielnym podaniu leku ..	253
Tabela 53. Wskaźnik niepowodzeń w użyciu wstrzykiwacza	254
Tabela 54. Częstość występowania hematologicznej odpowiedzi na leczenie.....	255
Tabela 55. Wyniki parametrów laboratoryjnych	256
Tabela 56. Wyniki zmiany wyników badań diagnostycznych.....	256
Tabela 57. Częstość występowania zgonów	257

Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z badanym lekiem i ciężkich)	258
Tabela 59. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Besremi® na podstawie dokumentu <i>EMA RMP 2019</i>	262
Tabela 60. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lekiem Besremi®	266
Tabela 61. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Besremi®	270
Tabela 62. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Besremi®	272
Tabela 63 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla RoPeg w populacji docelowej	295
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – RoPeg (interwencja badana)	296
Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – RoPeg (interwencja badana).....	296
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – BSC (komparator) ...	299
Tabela 67. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	299
Tabela 68. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	301
Tabela 69. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	303
Tabela 70. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	316
Tabela 71. Kryteria Cook.....	329
Tabela 72. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	329

Tabela 73. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	329
Tabela 74. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	330
Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	331
Tabela 76. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	333
Tabela 77. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	334
Tabela 78. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	334
Tabela 79. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	335

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie	36
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie	38
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie	40

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Besremi® (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
Barosi 2015	Barosi G., <i>Ruxolitinib for patients with polycythemia vera who have had an inadequate response or are intolerant to hydroxyurea: a critical appraisal</i> , Clin. Invest. (Lond.) 2015, 5 (7): 643-651
Kralovics 2020 ab konf	Kralovics R., Klade C., Georgiev P. i in., <i>EP1085 ROPEGINTERFERON ALPHA-2B IS EFFICACIOUS AND REDUCES VARIANT TET2 ALLELE BURDEN IN PATIENTS WITH POLYCYTHAEMIA VERA AND TET2 MUTATION: GENETIC ANALYSIS OF PHASE III PROUD-PV/CONTINUATION-PV STUDIES</i> , Hemasphere 25 th Congress of the European Hematology Association 2020
Huang 2020	Huang C.-E., Wu Y.-Y., Chia-Chen H. i in., <i>Real-world experience with Ropoginterferon-alpha 2b (Besremi) in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms</i> , Journal of the Formosan Medical Association 2020, 1-11
ChPL Hydroxyurea medac	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydroxyurea medac®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Hydroxyureamedac_kaps_twar.pdf (data dostępu: 24.07.2020 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017 (v5.0)
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6</i> , The Cochrane Collaboration 2019, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 28.10.2020 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jager 2016	Jager R., Bogner E., Trenker K. i in., <i>Monitoring molecular response, minimal residual disease and clonal structures in polycythemia vera patients treated with interferon alpha</i> , Blood 2016, 128: 1944
Mikkelsen 2018	Mikkelsen S. U., Kjaer L., Bjorn M. E. i in., <i>Safety and efficacy of combination therapy of interferon-alfa 2 and ruxolitinib in polycythemia vera and myelofibrosis</i> , Cancer Medicine 2018, 7: 3571-3581
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 24.07.2020 r.)
Passamonti 2017	Passamonti F., Maffioli M., Mora B., , <i>Therapy of polycythemia vera: is it time to change?</i> Oncotarget 2017, 8 (61): 102759-102760
Raedler 2014	Raedler L. A., <i>Diagnosis and management of polycythemia vera: Proceedings from a multidisciplinary roundtable</i> , Am Health Drug Benefits. 2014 7 (7 Suppl 3): S36-47

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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 zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sever 2014	Sever M., Newberry K. J., Verstovsek S., <i>Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea</i> , Leuk Lymphoma 2014, 55 (12): 2685-2690
Szczeklik 2018	Szczeklik A., Gajewski P., <i>Interna Szczeklika 2018</i> . Medycyna Praktyczna, Kraków, wydanie 9
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of 344onrandomized studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 24.05.2019 r.)
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Buxhofer-Ausch 2017 ab konf + poster	Buxhofer-Ausch V., Grohmann-Izay B., Thaler J. i in., <i>Successful long-term maintenance of PV patients with a monthly schedule of ropeginterferon ALFA-2B-an update from the pegivera study</i> , Haematologica 22th Congress of the European Hematology Association. Spain.102 Supplement 22842017June 2017
Betti 2014 ab konf + poster	Betti S., Rossi E., Za T. i in., <i>Treatment Of Patients With Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms With Pegylated Interferon Alpha2a: A Prospective Monocenter Cohort Study.</i> , 19thCongress of the European Hematology Association; Haematologica 2014
Betti 2017 ab konf	Betti S., Rossi E., Za T. i in., <i>Therapy With Pegylated Interferon Alpha-2a In Patients With Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms: Long Term Follow-Up Of A Prospective Monocenter Cohort Study.</i> , 46° Congress of the Italian Society of Hematology, Rome, Italy; Haematologica 2017
Crisà 2017	Crisà E., Cerrano M., Beggato E. i in., <i>Can pegylated interferon improve the outcome of polycythemia vera patients?.</i> , Crisà et al. Journal of Hematology & Oncology (2017); 10: 15
[REDACTED]	[REDACTED]
EUCTR 2014-001356-31	EUCTR 2014-001356-31, <i>An open-label, single arm, Phase III study to assess the self-administration of AOP2014 using a pre-filled pen, developed for the treatment of Polycythemia Vera patients</i> , https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001356-31/results (data dostępu: 24.06.2020 r.)
Gisslinger 2015	Gisslinger H., Zagrijtschuk O., Buxhofer-Ausch V. i in., <i>Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFNα-2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera</i> , Blood 2015, 126 (15): 1762-1769
Gisslinger 2015 ab konf + poster	Gisslinger H., Buxhofer-Ausch V., Thaler J. i in., <i>Long term efficacy and safety results and analysis of dose correlations from the phase I/II pegivera study of ropeginterferon ALFA-2b, a novel IFNA-2b, in polycythemia vera patient</i> , Blood 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2015, San Diego, CA United States.(var.pagings).126234056201503 Dec 2015
Gisslinger 2017a ab konf + prezentacja	Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. i in., <i>Ropeginterferon Alfa-2b induces high rates of clinical, hematological and molecular responses in polycythemia vera:</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>Two-year results from the first prospective randomized controlled trial</i> , Blood 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States.130 Supplement 1no pagination 2017, December 2017
Gisslinger 2017b ab konf	Gisslinger H., Grohmann-Izay B., Georgiev P. i in., <i>Final results from PEN-PV study, a single-arm phase 3 trial assessing the ease of self-administrating ropeginterferon ALFA-2B using a pre-filled PEN in polycythemia vera patients</i> , Haematologica 22th Congress of the European Hematology Association. Spain. 102 Supplement 2816-8172017June 2017
Gisslinger 2018a ab konf + prezentacja	Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. i in., <i>Comparison of long-term efficacy and safety of ropeginterferon ALFA-2B vs HU in polycythemia vera patients aged below or above 60 years: Two-year analysis from the proud/continuation phase III trials</i> , HemaSphere 23rd Congress of the European Hematology Association, EHA 2018. Sweden.2Supplement 2192018 June 2018
Gisslinger 2018b ab konf	Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. i in., <i>Evidence for Superior Efficacy and Disease Modification after Three Years of Prospective Randomized Controlled Treatment of Polycythemia Vera Patients with Roppeginterferon Alfa-2b Vs. HU/BAT</i> , American Society of Hematology 2018, 60th ASH Annual Meeting, December 1-4, San Diego Convention Center, Session 634. Myeloproliferative Syndromes: Clinical Poster II
Gisslinger 2018c ab konf + poster	Gisslinger H., Buxhofer-Ausch V., Thaler J. i in., <i>Long-Term Efficacy and Safety of Roppeginterferon Alfa-2b in Patients with Polycythemia Vera — Final Phase I/II Pegivera Study Results</i> , Blood 2018, 132:3030, 60th ASH Annual Meeting, December 1-4, 2018, 634. Myeloproliferative Syndromes: Clinical: Poster II
Gisslinger 2020	Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. i in., <i>Roppeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV) a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study</i> , Lancet Haematol 2020, 7:2196-208
[REDACTED]	[REDACTED]
Gowin 2012	Gowin K., Thapaliya P., Samuelson J. i in. Experience with pegylated interferon α-2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients., Haematologica 2012; 97(10): 1570–1573
Gowin 2017	Gowin K., Jaina T., Kosiorek H. i in., Pegylated interferon alpha – 2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial., Leukemia Research 54 (2017): 73–77
Kiladjian 2006	Kiladjian J-J., Cassinat B., Turlure P. i in., High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon α–2a., Blood. 2006 Sep 15; 108(6): 2037-40
Kiladjian 2008	Kiladjian J-J., Cassinat B., Chevret S. i in., Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera., Blood. 2008 Oct 15; 112(8): 3065-72
Kiladjian 2019 ab konf	Kiladjian J.J., Klade C., Georgiev P. i in., <i>Thromboembolic risk reduction and high rate of complete molecular response with long-term use of ropeginterferon alpha-2b in polycythemia vera: results from a randomized controlled study</i> , Blood 2019, 134(Suppl_1):553
Kuriakose 2012	Kuriakose E., Vandris K., Wang Y.L. i in., Decrease in JAK2V617F allele burden is not a prerequisite to clinical response in patients with polycythemia vera., Haematologica. 2012 Apr; 97(4): 538–542
Lindgren 2018	Lindgren M., Samuelsson J., Nilsson L. i in., Genetic variation in IL28B (IFNL3) and response to interferon-alpha treatment in myeloproliferative neoplasms., Eur J Haematol. 2018; 100(5): 419-425

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Masarova 2017	Masarova L., Patel K.P., Newberry K.J. i in., Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial., <i>Lancet Haematol</i> 2017; 4(4): e165-e175
Masarova 2017 erratum	Masarova L., Patel K.P., Newberry K.J., i in., Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Haematol</i> 2017; 4: e165–75
NCT02523638	NCT02523638, <i>Study to Assess the Self-administration of AOP2014 Using a Pen, Developed for the Treatment of Polycythemia Vera Patients (PEN-PV)</i> , https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02523638 (data dostępu: 24.06.2020 r.)
Quintás-Cardama 2009	Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshour T. i in., Pegylated Interferon Alfa-2a Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients With Advanced Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera., <i>J Clin Oncol</i> . 2009; 27(32): 5418-24
Quintás-Cardama 2013	Quintás-Cardama A., Abdel-Wahab O., Manshour T. i in., Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a., <i>Blood</i> 2013; 122 (6): 893-901
Riley 2016	Riley C.H., Brimnes M.K., Hansen M. i in., Interferon-a induces marked alterations in circulating regulatory T cells, NK cell subsets, and dendritic cells in patients with JAK2V617F-positive essential thrombocythemia and polycythemia vera., <i>Eur J Haematol</i> . 2016; 97(1): 83-92
Them 2015	Them N. C., Bagienski K., Berg, i in., <i>Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2b</i> . <i>American journal of hematology</i> 2015, 90 (4): 288-294
Turlure 2011 ab konf	Turlure P., Cambier N., Rouse M. i in., Complete Hematological, Molecular And Histological Remissions Without Cyto-reductive Treatment Lasting After Pegylated-Interferon A2a (Peg-Ifn α -2a) Therapy In Polycythemia Vera (Pv): Long Term Results Of A Phase 2 Trial., <i>Blood</i> (2011); 118 (21): 280
Yacoub 2017 ab konf	Yacoub A., Mascarenhas J., Kosiorek H.E. i in., Single-Arm Salvage Therapy with Pegylated Interferon Alfa-2a for Patients with High-Risk Polycythemia Vera or High-Risk Essential Thrombocythemia Who Are Either Hydroxyurea-Resistant or Intolerant: Final Results of the Myeloproliferative Disorders-Research Consortium (MPD-RC) Protocol 111 Global Phase II Trial., <i>The American Society of Hematology</i> 2017
Yacoub 2019	Yacoub A., Mascarenhas J., Kosiorek H. i in., Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea., <i>Blood</i> 2019; 134(18): 1498-1509
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Bewersdorf 2020	Bewersdorf J. P., Giri S., Wang R. i in., <i>Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera - a systematic review and meta-analysis</i> , <i>Leukemia</i> 2020
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ChPL Besremi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besremi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 24.07.2019 r.)
EMA 2018	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Besremi (international non-proprietary name: ropeginterferon alfa-2b)</i> , 13 December 2018, <i>EMA/11025/2019, Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA RMP 2019	European Medicines Agency, <i>Summary of risk management plan for Besremi (pegylated-proline-interferon alfa-2b)</i> , 2019

