



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 06.11.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis wytycznych klinicznych; • Opis praktyki klinicznej i finansowania; • Opis wyboru komparatora; • Opis kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych klinicznych; • Opis rekomendacji; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.

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	5
Streszczenie.....	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny.....	12
3.1. Wybór populacji docelowej.....	12
3.2. Definicja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	13
3.4. Rozpoznawanie	13
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	16
3.5.2. Rokowanie i powikłania.....	17
3.5.3. Monitorowanie postępów leczenia	18
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	22
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.7.1. Wytyczne kliniczne opcje terapeutycznych stosowanych w leczeniu czerwienicy prawdziwej	26
3.7.2. Rekomendacje AOTMiT	38
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	42
4. Interwencja – ropeginterferon alfa-2b	43

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania.....	45
4.1.1. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	46
5. Komparatory	47
5.1. Opis komparatorów	49
6. Efekty zdrowotne	51
7. Rodzaj i jakość dowodów	53
8. Kierunki analiz.....	54
8.1. Analiza kliniczna	54
8.2. Analiza ekonomiczna	58
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	59
9. Załączniki	61
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiem opisanyymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	61
10. Spis tabel	62
11. Bibliografia.....	63

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
³² P	radioaktywny fosfor
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – służba zdrowia kanadyjskiej prowincji Alberta
AJH	ang. <i>American Journal of Hematology</i> – amerykańskie czasopismo w dziedzinie hematologii
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
ANA	anagrelid
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AP	ang. <i>aquagenic pruritus</i> – świąd wodny
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASA	ang. <i>acetylsalicylic acid</i> – kwas acetylosalicylowy
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWSOZ	analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BAT	ang. <i>best available treatment</i> – najlepsza dostępna terapia
BSH	ang. <i>British Society for Haematology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne
CEMPO	ang. <i>Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation</i> – organizacja zajmująca się nowotworami mieloproliferacyjnymi w Europie centralnej
CHMP	ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CML	ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> – przewlekła białaczka szpikowa
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 Leków
EPO	erytropoetyna
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FAG	fosfataza zasadowa granulocytów
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
HADS	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scal</i> – Szpitalna Skala Depresji i Lęku
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
Hb	hemoglobina
Ht	hematokryt
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HU	ang. <i>hydroxyurea</i> – hydroksymocznik
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Skrót	Rozwinięcie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon
INFAR	ang. <i>interferon-alfa receptor</i> – receptor dla interferonu alfa
ItchyQoL	ang. <i>Itch – specific Quality of life questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych ze świądem
IWG-MRT	ang. <i>International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy
j.m.	jednostki międzynarodowe
JAK	ang. <i>Janus-activated kinase</i> – kinaza janusowa
JAK1	ang. <i>Janus-activated kinase 1</i> – kinaza janusowa 1
JAK2	ang. <i>Janus-activated kinase 2</i> – kinaza janusowa 2
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> – zespół mielodysplastyczny
MF	ang. <i>myelofibrosis</i> – mielofibroza
MPN	ang. <i>Myeloproliferative neoplasm</i> – nowotwór mieloproliferacyjny
MPN-SAF TSS	ang. <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i> – kwestionariusz oceny objawów związanych z nowotworem mieloproliferacyjnym – punktowy wskaźnik nasilenia objawów klinicznych
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
NMPM	ang. <i>Nordic study group on myeloproliferative neoplasms</i> – nordycka grupa badawcza nad nowotworami mieloproliferacyjnymi
OB	opad Biernackiego
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
Peg-IFN	pegylowany interferon
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
post-PV	ang. <i>post polycythemia vera</i> – w następstwie czerwieńcy prawdziwej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PV	ang. <i>polycythemia vera</i> – czerwieńca prawdziwa
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RoPeg	ropeginterferon alfa-2b
RP	Rekomendacja Prezesa
RTG	rentgenogram
SaO ₂	ang. <i>oxygen saturation</i> – wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
STAT	ang. <i>signal transducer and activator of transcription</i> – przekaźnik i aktywator białek transkrypcyjnych

Skrót	Rozwinięcie
TYK2	ang. <i>tyrosine kinase 2</i> – kinaza tyrozynowa 2
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VRS	ang. <i>Verbal Rating Scale</i> – skala oceny werbalnej
WBC	ang. <i>White Blood Cells</i> – krwinki białe
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WPAI-SHP	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Specific Health Problem</i> – kwestionariusz produktywności oraz ograniczeń aktywności w pracy dla danej jednostki chorobowej

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Dorośli chorzy na czerwieńcę prawdziwą bez objawów splenomegalii.

INTERWENCJA

Ropoginterferon alfa-2b stosowany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* (ChPL) *Besremi*®:

Faza dostosowania dawki

Dawka jest dostosowywana indywidualnie dla każdego chorego począwszy od zalecanej dawki 100 µg (lub 50 µg u chorych otrzymujących inne leczenie cytoredukcyjne). Dawkę należy stopniowo zwiększać o 50 µg co dwa tygodnie (przy jednoczesnym, stopniowym zmniejszaniu innego leczenia cytoredukcyjnego, jeżeli jest to uzasadnione) aż do osiągnięcia stabilizacji parametrów hematologicznych (hematokryt <45%, płytki krwi <400 x 10⁹/l i leukocyty <10 x 10⁹/l). Maksymalna zalecana dawka wynosi 500 µg wstrzykiwana co dwa tygodnie.

Faza podtrzymania dawki

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 podaniami leku do maksymalnie czterech tygodni. Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć podawaną dawkę lub czasowo przerwać leczenie aż do ustąpienia działań niepożądanych. Następnie leczenie należy wznowić, stosując mniejszą dawkę niż dawka, która spowodowała wystąpienie działania niepożądanego.

W przypadku zwiększenia się parametrów hematologicznych (hematokryt, płytki krwi, leukocyty) należy indywidualnie dostosować dawkę i (lub) odstępy między kolejnymi dawkami.

Sposób podania

Produkt leczniczy *Besremi*® jest podawany w formie wstrzyknięć podskórnych. Wskazaniem do stosowania jest długookresowe leczenie. Może być podawany przez lekarza, pielęgniarkę, członka rodziny lub chorego, znających zasady wykonywania wstrzyknięć podskórnych za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego.

Ropoginterferon alfa-2b należy do klasy interferonów typu I, które wykazują działanie komórkowe, wiążąc się z receptorem międzybłonowym nazywanym receptorem interferonu alfa (INFAR). Wiązanie z INFAR uruchamia zstępującą kaskadę sygnałową poprzez aktywację kinaz, w szczególności kinazy janusowej 1 (JAK1), kinazy tyrozynowej 2 (TYK2) oraz przekaźnika i aktywatora białek transkrypcyjnych (STAT). Translokacja jądrowa białek STAT kontroluje różne programy ekspresji genów i warunkuje różne odpowiedzi komórkowe. Interferon alfa wykazuje także hamujący wpływ na proliferację krwiotwórczych komórek progenitorowych i komórek progenitorowych fibroblastów w szpiku kostnym oraz antagonizm wobec czynników wzrostu i innych cytokin, które mają udział we włóknieniu szpiku. Mechanizmy te mogą uczestniczyć w działaniu leczniczym interferonu alfa u chorych z czerwieńcą prawdziwą. Ponadto wykazano, że interferon alfa może zmniejszyć zawartość zmutowanego allelu *JAK2 V617F* występującego u około 95% chorych.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPA-RATOR</p>	<p>W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnymi komparatorami dla ropeginterferonu alfa-2b w leczeniu chorych na czerwienicę prawdziwą są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymocznik; • peginterferon alfa-2a; • najlepsze leczenie wspomagające.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa: odpowiedź na leczenie, jakość życia związana ze zdrowiem, profil bezpieczeństwa.</p> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • 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); • Publikacje pełnotekstowe¹; • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie; • Publikacje w językach: polskim i angielskim. <p>W ramach wstępnego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie <i>PROUD-PV/CONTI-PV</i>, w którym bezpośrednio porównywano wnioskowaną interwencję z hydroksymocznikiem (HU). Nie odnaleziono natomiast badań porównujących RoPeg względem peginterferonu alfa-2a i najlepszego leczenia wspomagającego². W analizie klinicznej zatem prawdopodobnie wykonana zostanie próba porównania pośredniego RoPeg względem Peg-IFN alfa-2a i najlepszej dostępnej terapii.</p>

¹do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej. Jeżeli badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście, wówczas włączano wszystkie abstrakty konferencyjne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

²w odnalezionym badaniu *CONTI-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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Besremi® (RoPeg, ropeginterferon alfa-2b), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czerwieńcę prawdziwą bez objawowej splenomegalii, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
-

- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla preparatu Besremi® (RoPeg, ropeginterferon alfa-2b), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) *Besremi®* [ChPL Besremi®], stanowią dorośli chorzy na czerwienicę prawdziwą (PV) bez objawowej splenomegalii. Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane szczegółowo przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (AWSOZ). Biorąc pod uwagę powyższe, uznano, iż liczba chorych, u których może być zastosowany lek Besremi® będzie wynosiła około 5 588 chorych w I roku refundacji oraz około 6 053 chorych w II roku refundacji.

3.2. Definicja

Czerwienica prawdziwa należy do nowotworów mieloproliferacyjnych cechujących się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone tworzenie się leukocytów i płytek krwi [Szczeklik 2018, PTOK 2020].

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) czerwienicę prawdziwą klasyfikuje się do grupy ICD-10: D45 [MKChiPZ].

Nowotwory mieloproliferacyjne jest to grupa nowotworów związana z zaburzeniami hematopoetycznymi komórek macierzystych, których wspólną cechą jest występowanie mutacji prowadzącej do aktywacji fizjologicznego szlaku odpowiedzialnego za hemopoezę [Spivak 2017]. Do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych należy m.in. przewlekła białaczka szpikowa, przewlekła białaczka neutrofilowa, pierwotne włóknienie szpiku czy nadpłytkowość samoistna [Szczeklik 2018].

Splenomegalię definiuje się jako powiększony rozmiar śledziony:

- długość śledziony: 11-20 cm (splenomegalia), >20 cm (masywna splenomegalia);

- masa śledziony: 400-500 g (splenomegalia), >1000 g (masywna splenomegalia) [Chapman 2019].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia czerwienicy prawdziwej nie została do końca poznana [Szczeklik 2018]. Jedynym znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania jest promieniowanie jonizujące. Istnieje predyspozycja genetyczna, ponieważ zachorowalność wśród członków rodzin chorych z PV jest około 5-krotnie wyższa [PTOK 2020].

Choroba rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wywodzącego się z wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. 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 (EPO). U większości pozostałych chorych JAK2 V617F-ujemnych (3-4%) można zidentyfikować mutacje eksonu 12. kinazy genu JAK2 [Szczeklik 2018, PTOK 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie czerwienicy prawdziwej stawia się na podstawie kryteriów diagnostycznych wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2016 roku przedstawionych w poniższej tabeli [Szczeklik 2018].

Tabela 1.
Kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej wg WHO

Kryteria diagnostyczne WHO 2016	
Kryteria większe	Hb >16,5 g/dl u mężczyzn, >16 g/dl u kobiet lub Ht >49% u mężczyzn, >48% u kobiet lub zwiększona masa erytrocytów (o >25% średniej wartości prawidłowej)
	W trepanobiopsji zwiększona komórkowość szpiku w stosunku do wieku z rozrostem wszystkich 3. linii krwiotworzenia (panmielozą): erytropoetycznej, neutrofilopoetycznej i megakariopoetycznej oraz obecność pleomorficznych, dojrzałych megakariocytów (różnej wielkości)*
	Obecność mutacji V617F genu JAK2 lub mutacji w eksonie 12 genu JAK2
Kryterium mniejsze	Zmniejszone stężenie erytropoetyny w surowicy
Do rozpoznania muszą być spełnione wszystkie 3 kryteria większe albo 2 pierwsze kryteria większe i kryterium mniejsze.	

Hb – hemoglobina; Ht – hematokryt

*kryterium to może nie być wymagane w przypadku utrzymującej się bezwzględnej erytrocytozy: Hb>15,5 g/dl u mężczyzn (Ht >55,5%) lub Hb >16,5 g/dl u kobiet (Ht >49,5%), jeśli są spełnione kolejne kryterium większe i kryterium mniejsze

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Szczeklik 2018*

Diagnostyka obejmuje następujące obszary badań:

- morfologia krwi obwodowej:
 - zwiększone stężenie hemoglobiny, hematokryt, liczba i masa erytrocytów;
 - często zwiększona liczba płytek krwi (>400 000/ μ l u około 60% chorych), często nieprawidłowe wielkość i kształt oraz upośledzona funkcja płytek;
 - może wystąpić leukocytoza (>10 000/ μ l u około 40% chorych), głównie zwiększona liczba neutrofilów, czasem z towarzyszącą bazofilią;
 - biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku;
 - badania cytogenetyczne: nie ma wskazań do ich wykonywania z uwagi na brak charakterystycznych aberracji chromosomowych. U 10-20% chorych można stwierdzić w chwili rozpoznania aberracje chromosomowe, najczęściej trisomie chromosomu 8 lub 9, delecje 20q, 13q i 1p oraz utratę heterozygotyczności ramienia krótkiego chromosomu 9;
 - badania molekularne: mutacja genu JAK2: V617F (około 96%) lub eksonu 12. (3-4%). Niestwierdzenie tych mutacji niemal wyklucza rozpoznanie czerwienicy prawdziwej;
 - inne badania laboratoryjne:
 - zwolnienie opadu Biernackiego (OB);
 - zmniejszone stężenie erytropoetyny w surowicy;
 - zazwyczaj zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej granulocytów (FAG);
 - hiperurykemia;
 - zmniejszone stężenie żelaza w surowicy;
 - często zwiększone stężenie witaminy B₁₂ w surowicy;
 - samoistny, niezależny od erytropoetyny wzrost kolonii erytroidalnych;
 - zmniejszona aktywność czynnika von Willebranda w przypadku nabytego zespołu von Willebranda;
 - inne badania pomocnicze: badania wykonywane w celu ustalenia etiologii czerwienicy wtórnej (izolowanej): wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej (SaO₂), Rentgenogram (RTG) klatki piersiowej, spirometria, echokardiografia, polisomnografia, ultrasonografia (USG) jamy brzusznej [Szczeklik 2018].
-

Konieczne jest również wykonanie rozpoznania różnicowego względem:

- czerwienicy wrodzonej (nadkrwistości);
- czerwienicy wtórnej wywołanej niedotlenieniem i zwiększonym wydzielaniem erytropoetyny (w przebiegu chorób płuc i serca, w przebiegu zespołu obturacyjnego bezdechu sennego, w wyniku przebywania na dużych wysokościach, u palaczy tytoniu w wyniku obecności hemoglobiny tlenkowej);
- czerwienicy wtórnej spowodowanej zwiększonym wytwarzaniem erytropoetyny niezależnie od niedotlenienia tkanek (torbiel nerek, zespół Cushinga, hiperaldosteronizm pierwotny, przyjmowanie steroidów anabolicznych, stosowanie leków stymulujących erytropoezę, nowotwory wydzielające erytropoetynę);
- czerwienicy wtórnej o nieznanym etiologii – po przeszczepieniu nerki;
- nadkrwistości rzekomej w następstwie: odwodnienia, otyłości, zwiększonego spożycia alkoholu, zwiększonej utraty białka [Szczeklik 2018].

W poniższej tabeli przedstawiono cechy różnicujące czerwienicę prawdziwą od wtórnej i rzekomej.

Tabela 2.
Kryteria różnicowe czerwienicy

Kryteria różnicowe czerwienicy			
Cecha	Czerwienica prawdziwa	Czerwienica wtórna	Czerwienica rzekoma
Masa krążących erytrocytów	↑	↑	Norma
Liczba leukocytów	Norma lub ↑	Norma	Norma
Liczba płytek krwi	Norma lub ↑	Norma	Norma
Mielogram	Rozrost 3 linii	Rozrost linii erytropoetycznej	Norma
Powiększenie śledziony	+++	-	-
Świąd skóry	+/-	-	-
SaO ₂	Norma	Norma lub ↓	Norma
Stężenie witaminy B12 w surowicy	Norma lub ↑	Norma	Norma
FAG	↑	Norma	Norma
Stężenie EPO w surowicy	↓	↑	Norma
Mutacja genu JAK2	+	-	-
Samoistny wzrost kolonii erytroidalnych	+	-	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Szczeklik 2018*

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny

Objawy zależą od zaawansowania choroby, parametrów morfologicznych (liczby krwinek, objętości krwi), powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Często PV przebiega bezobjawowo, a rozpoznanie jest przypadkowe podczas badań laboratoryjnych [Szczeklik 2018].

Wyróżnia się następującej objawy podmiotowe:

- objawy związane z zespołem nadmiernej lepkości krwi: ból i zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia widzenia, erytromelalgie;
- świąd skóry (30-70% chorych) nasilający się po gorącej kąpieli, przypuszczalnie wywołany degranulacją bazofilów, u 15% chorych o dużym nasileniu, pogarsza znacznie jakość życia;
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (często) – w wyniku upośledzenia krążenia w błonie śluzowej, zaburzonej funkcji płytek krwi i degranulacji bazofilów;
- zakrzepica tętnicza lub żylna związana z nadmierną lepkością krwi oraz zwiększoną liczbą płytek krwi i ich zaburzoną funkcją; przeważa zakrzepica tętnicza (udar mózgu, zawał serca). Zakrzepica żylna występuje rzadziej, najczęściej pod postacią żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych, zakrzepicy żył trzewnych (wrotnej, śledzionowej, krezkowych, wątrobowych);
- krwawienia, najczęściej z błon śluzowych, także z przewodu pokarmowego (u około 20% chorych) – są wynikiem zaburzonej funkcji płytek krwi, czasami nabytego zespołu von Willebranda, zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwplatekcyjnych;
- objawy dny moczanowej (5-20% chorych);
- nadciśnienie tętnicze;
- objawy nieswoiste w zaawansowanej fazie choroby, tj. osłabienie, utrata masy ciała czy uczucie pełności w jamie brzusznej, ból brzucha spowodowany powiększeniem śledziony [Szczeklik 2018].

Objawami przedmiotowymi są natomiast:

- powiększenie śledziony (w badaniu palpacyjnym u około 70% chorych), powiększenie wątroby (u około 40% chorych);
- ciemnoczerwone zabarwienie skóry twarzy (*plethora*), małżowin usznych, sinica obwodowa (akrocjanoza), bolesny rumień rąk i stóp (erytromelalgia);
- przekrwienie, zaczerwienienie błon śluzowych jamy ustnej i spojówek (u około 60% chorych);
- siatka zastoinowych naczyń żylnych widoczna w badaniu dna oka (czerwienicze dno oka u około 45% chorych) [Szczeklik 2018].

Przebieg naturalny

Przez wiele lat choroba może mieć przebieg bezobjawowy, a następnie zauważyć można objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością oraz pozaszpikową hematopoezą prowadzącą do powiększenia śledziony i wątroby [Szczeklik 2018].

U chorych na PV obserwuje się 10-letnie ryzyko zakrzepicy na poziomie >20%. Ponadto u 25% chorych w ciągu 20 lat dochodzi do transformacji we włóknienie szpiku (mielofibroza), a 20-letnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS) wynosi >10% [Szczeklik 2018].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

W zależności od występowania czynników ryzyka ustalono przewidywaną medianę przeżycia u chorych na PV. W przypadku braku poniższych czynników ryzyka medianę przeżycia szacuje się na 28 lat, 1-2 pkt – 19 lat, a w sytuacji uzyskania co najmniej 3 punktów – 11 lat. Czynnikiem ryzyka złego rokowania są:

- wiek:
 - ≥67 lat (5 pkt);
 - 57-66 lat (2 pkt);
- leukocytoza >15 000/ μ l (1 pkt);
- zakrzepica żylna w wywiadzie (1 pkt) [Szczeklik 2018].

Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest zbliżona jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, jednakże w przypadku młodszych chorych przeżycie jest krótsze, głównie ze względu na ryzyko transformacji PV na wtórną mielofibrozę lub AML/MDS czy rozwinięcie zakrzepicy [Szczeklik 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów leczenia

W celu osiągnięcia skuteczności działań terapeutycznych niezbędne jest monitorowanie postępów leczenia.

Podstawowym parametrem do monitorowania chorych jest ocena poziomu hematokrytu (odpowiedź hematologiczna). Badania należy wykonywać okresowo (np. co 2-6 miesięcy) wraz z monitorowaniem morfologii krwi oraz występowania powikłań (np. narastające powiększanie śledziony) [Szczeklik 2018].

Ponadto ocenie poddaje się ciężkość objawów, ogólną odpowiedź na leczenie oraz funkcjonowanie i jakość życia chorych. W ramach odpowiedzi na leczenie w przypadku wnioskowanej populacji wyróżnia się odpowiedź hematologiczną oraz odpowiedź molekularną.

Do oceny funkcjonowania chorego na czerwienicę prawdziwą są używane poniższe skale i kwestionariusze.

Ocena ciężkości objawów

Do oceny ciężkości objawów występujących u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne, do których należy czerwienica prawdziwa służy zwalidowany kwestionariusz oceny objawów związanych z nowotworem mieloproliferacyjnym – punktowy wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (MPN-SAF TSS), umożliwiający ocenę nasilenia 10 najbardziej istotnych klinicznie i typowych objawów choroby (zmęczenie, problemy z koncentracją, wczesne uczucie sytości, brak aktywności, nocna potliwość, świąd skóry, ból kości, dyskomfort w jamie brzusznej, gorączka, niezamierzona utrata masy ciała) w skali od 0 (brak) do 10 (najgorsze możliwe). Określenie ciężkości występowania objawu przez chorego na czerwienicę prawdziwą dokonywane jest według poniższego klucza:

- 0 oznacza brak występowania objawu;
- od 1 do 3 oznacza łagodne nasilenie objawu;

- od 4 do 6 oznacza umiarkowane nasilenie objawu;
- ≥ 7 ciężkie nasilenie objawu [Sacha 2014, Mesa 2018].

Wynik stanowi suma punktów uzyskanych po ocenie nasilenia 10 objawów, w związku z czym zakres oceny mieści się od 0 do 100. Im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów. [Mesa 2018]. Ogólną jakość życia uznano za obniżoną, jeśli wartość jej oceny wynosi 4 lub mniej punktów w skali 0-10 punktów [Sacha 2014].

Kryteria odpowiedzi na leczenie (odpowieź hematologiczna)

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria uzyskania odpowiedzi na prowadzoną terapię u chorych na PV wg Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN) i Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (IWG-MRT).

Tabela 3.
Kryteria odpowiedzi na leczenie wg ELN i IWG-MRT

Kryteria odpowiedzi na leczenie	
Odpowiedź całkowita (konieczność spełnienia wszystkich kryteriów)	Trwające co najmniej 12 tygodni ustąpienie objawów przedmiotowych (w tym stwierdzonego palpacyjnie powiększenia śledziony i wątroby) oraz duża poprawa w zakresie objawów podmiotowych (zmniejszenie o co najmniej 10 pkt wyniku w skali MPN-SAF TSS).
	Trwająca co najmniej 12 tygodni remisja morfologii krwi obwodowej (Ht<45% bez upustów krwi, liczba płytek krwi $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$, liczba leukocytów $< 10\ 000/\mu\text{l}$).
	Niewystąpienie progresji choroby (transformacji do włóknienia szpiku, AML czy MDS), zakrzepicy i krwawienia.
	Remisja histologiczna szpiku kostnego (prawidłowa komórkowość w stosunku do wieku, ustąpienie trójliniowej hiperplazji, nieobecność włóknienia retikuliny > 1 stopnia).
Odpowiedź częściowa	Spełnienie pierwszych 3 kryteriów odpowiedzi całkowitej bez remisji szpikowej.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2018

Odpowiedź molekularna

U chorych na PV obserwować można uzyskanie odpowiedzi molekularnej, która określana jest jako oznaczenie ilościowego obciążenia allelem zmutowanego genu JAK2. W badaniach klinicznych zaobserwowano wpływ stosowania peginterferonów na redukcję obciążenia zmutowanym genem JAK2, a tym samym na podłoże choroby [Crisà 2017]. Całkowita odpowiedź molekularna jest stwierdzana, gdy u chorego obciążenie allelem JAK2 V617F jest niewykrywalna (%V617F $< 1\%$), częściowa odpowiedź, gdy obciążenie allelem zmniejszyło się o $> 50\%$ w stosunku do ilości początkowej oraz niewielka odpowiedź w przypadku, gdy

obciążenie allelem *JAK2 V617F* zmniejszyło się o 20-49% [Kiladjian 2008, Quintas-Cardama 2013].

Obecność mutacji genu *JAK2* analizuje się na podstawie badań tj. łańcuchowa reakcja polimerazy biopsjatu szpiku kostnego. Następnie przeprowadzana jest analiza ilościowa (np. metodą pyrosekwencjonowania) [Them 2015, Quintas-Cardama 2013].

Skale służące do oceny ogólnego funkcjonowania chorego / jakości życia

Do oceny ogólnego funkcjonowania chorego oraz jakości życia stosuje się różnorodne skale i kwestionariusze. Charakterystycznym objawem dla czerwienicy prawdziwej jest świąd wodny (AP), który ma istotny wpływ na jakość życia chorego. Natężenie świądu ocenia się za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS), skali oceny werbalnej (VRS) i czteropunktowego kwestionariusza do oceny świądu (*4-item Itch Questionnaire*). Psychospołeczne aspekty choroby ocenia się przy zastosowaniu Szpitalnej Skali Depresji i Lęku (HADS) oraz kwestionariusza oceny jakości życia u chorych ze świądem (ItchyQoL).

W odniesieniu do VAS chorzy oceniają i zaznaczają na 10-punktowej skali natężenie danego objawu. Ocena objawów w skali VAS jest następująca: łagodne (<3 punkty), umiarkowane (≥3 do 7 punktów), ciężkie (≥7 do 9 punktów) i bardzo ciężkie (≥9 punktów). W ramach VRS chorzy oceniają intensywność dolegliwości jako „łagodną”, „umiarkowaną”, „ciężką” lub „bardzo ciężką”. Metody oceny VRS i VAS stanowią użyteczne narzędzie do oceny natężenia bólu związanego z szerokim spektrum chorób i dolegliwości. Objawy choroby charakteryzuje się także przy użyciu czteropunktowego kwestionariusza do oceny świądu, który szacuje rozległość (1-3 punkty), intensywność (1-5 punktów), częstotliwość (1-5 punktów) objawów i zaburzenia snu (0-6 punktów). Punkty z wymienionych kategorii sumuje się. Im większa suma punktów tym bardziej nasilone objawy: skala od 3 punktów (łagodny świąd) do 17 punktów (bardzo ciężki świąd) [Lelonek 2018].

Jakość życia chorych ocenia się także za pomocą kwestionariusza ItchyQoL, który składa się z 22 elementów dotyczących objawów, funkcji, emocji i postrzegania siebie. Kwestionariusz stanowi pierwsze narzędzie przeznaczone wyłącznie do oceny wpływu świądu na jakość życia chorych. Składa się z 22 pytań, ocenianych w 5-punktowej skali (1 – nigdy, 5 – cały czas), zaś suma punktów mieści się w granicach 22-110 punktów. Wynik 0-30 punktów świadczy o niewielkim wpływie świądu na jakość życia, wynik 31-50 punktów o łagodnym wpływie, 51-80 punktów o umiarkowanym wpływie, a wynik 81-110 punktów o ciężkim wpływie [Lelonek 2018].

Na podstawie badań przeprowadzonych w populacji chorych na PV stwierdzono, że depresja oraz uczucie zaniepokojenia występują stosunkowo często w tej grupie chorych. W celu oceny szerokiego spektrum aspektów psychospołecznych chorzy wypełniają kwestionariusze tj. HADS czy ww. kwestionariusz ItchyQoL. Kwestionariusz HADS, opracowany przez Zigmunda i Snaita jest stosowany jako skala oceny 14 elementów przeznaczonych do pomiaru podskali lęku i depresji (po 7 elementów w podskali). Każdy element oceniany jest przez chorego na czteropunktowej skali Likerta, w zakresie od 0 do 3. W związku z tym, każda podskala może zostać oceniona od 0 do 21 punktów (wysokie wyniki wskazują więcej objawów). Graniczny wynik ≥ 11 punktów dla danej podskali świadczy o znacznej liczbie objawów lęku lub depresji [Lelonek 2018].

Do oceny produktywności chorego na czerwieńcę prawdziwą w pracy i osłabienia aktywności zawodowej związanej z chorobą służy kwestionariusz produktywności oraz ograniczeń aktywności w pracy dla danej jednostki chorobowej (WPAI-SHP). Oceniany jest absenteizm (odsetek czasu pracy, kiedy chory był nieobecny z powodu dolegliwości związanych z PV), prezenteizm (odsetek nieefektywnej obecności w pracy chorego na PV) oraz ogólny procent ograniczeń w pracy będących konsekwencją choroby. Dla wszystkich składowych kwestionariusza wyższy odsetek występowania danego problemu odpowiada wyższemu poziomowi ograniczeń chorego w miejscu pracy [Mesa 2018].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ocena nasilenia objawów choroby (m.in. wynik kwestionariusza MPN-SAF TSS);
- ocena odpowiedzi na leczenie – ocena hematologiczna (poziom Ht w surowicy, odpowiedź na leczenie wg kryteriów ELN i IWG-MRT);
- ocena odpowiedzi na leczenie – ocena molekularna (ocena obciążenia allelem *JAK2 V617F*);
- ocena jakości życia;
- profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Wskaźnik zapadalności na czerwieńcę prawdziwą wynosi 2,5/100 000 osób/rok, przy czym obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności mężczyzn [PTOK 2020]. W publikacji *Wagner 2020* wskazano, że zapadalność na PV w Europie mieści się w zakresie ok. 0,4 do 2,8/100 000 osób/rok, co klasyfikuje czerwieńcę prawdziwą do chorób rzadkich [Wagner 2020]. Mediana wieku zachorowania wynosi 60-65 lat, a tylko u około 5% chorych PV rozpoznawana jest przed 40. r.ż. [PTOK 2020]. Wskaźnik chorobowości na PV wg organizacji Orphanet wynosi 1-5/10 000 osób [Orphanet 2020]. Natomiast w badaniu przeprowadzonym na podstawie europejskich rejestrów chorych na PV wskazano, że chorobowość wynosi 5-30/100 000 osób [Moulard 2014]. Mediana całkowitej długości życia chorego na PV jest niższa w porównaniu do generalnej populacji [Burgstaller 2018].

Populację docelową dla leku Besremi® stanowią dorośli chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana, tj. chorzy na czerwieńcę prawdziwą bez objawowej splenomegalii. Nie odnaleziono danych literaturowych określających odsetek chorych bez objawowej splenomegalii. Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono na podstawie szczegółowych wyliczeń przedstawionych w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia niniejszego raportu [AWSOZ].

Społeczne obciążenie chorobą

W ostatniej przekrojowej ankiecie MPN Landmark przeprowadzonej z udziałem populacji amerykańskich chorych wynika, że najczęściej zgłaszanym objawem wśród chorych na PV jest zmęczenie (73%), w tym u 49% określano jako bardzo ciężkie. Wielu chorych zgłaszało również świąd (55%), nocne poty (45%) oraz trudności z koncentracją (36%). Najwięcej chorych na PV zgłaszało uczucie zaniepokojenia i zmartwienia o swój stan zdrowia (78%) oraz obniżenie jakości życia związanej z objawami choroby (66%). Wielu chorych zgłaszało problemy w życiu rodzinnym i społecznym (63%) i w codziennych aktywnościach (48%) [Mesa 2018].

E. Lelonek i wsp. są autorami pierwszej analizy dotyczącej świądu wodnego (ang. *aquagenic pruritus*, AP) wśród chorych na PV. Badanie koncentruje się na wpływie AP na kwestie związane z jakością życia. Wielu respondentów określiło AP jako jeden z najgorszych objawów czerwienicy, powodujący znaczny dyskomfort. Na podstawie badań stwierdzono, że występowaniu swędzących dermatoz często współtowarzyszą różne zaburzenia psychiczne (depresja), które z kolei mogą nasilać objawy świądu. Wyniki badań wykazały, że u chorych z czerwienicą prawdziwą, depresja i zaburzenia lękowe są stosunkowo częste. Częstość występowania stanów depresyjnych i lękowych wyniosła odpowiednio 24% oraz 10% (badania przeprowadzono na grupie 102 chorych w wieku 30-90 lat). Uznano zatem, że AP jest czynnikiem izolacji społecznej, co powoduje większe prawdopodobieństwo rozwoju objawów depresyjnych (ostatnie dane wskazują, że u 12,5% chorych z nowotworem mieloproliferacyjnym i brakiem mutacji genu BCR-ABL występuje depresja wg kwestionariusza HADS). Na podstawie wyników badania stwierdzono u chorych na PV ogólne obniżenie jakości życia i obserwowalne związane z tym wyraźne zmęczenie i ból, jak również większą częstość występowania duszności i zmniejszonej roli i funkcjonowania poznawczego (u niektórych chorych czerwienica doprowadziła nawet do fobii związanej z kąpielą) [Lelonek 2018].

Ekonomiczne obciążenie chorobą

W amerykańskim obserwacyjnym retrospektywnym badaniu dotyczącym nowotworów mieloproliferacyjnych wykorzystano dane pochodzące z bazy agencji ubezpieczeń zdrowotnych. Oceniono wykorzystywanie zasobów opieki zdrowotnej oraz koszty u chorych z MPN, w tym PV w porównaniu z dopasowaną pod względem wieku i płci grupą osób niechorujących na te nowotwory. Dane pochodziły z 2010 roku. Chorzy na PV istotnie statystycznie częściej byli hospitalizowani (16% chorych) oraz przyjmowani na pogotowiu (42% chorych) niż osoby niechorujące na PV (odpowiednio 8% i 25% osób). Czas pobytu w szpitalu był u chorych na PV istotnie statystycznie dłuższy i wynosił 1,67 dni (a wśród dopasowanej kohorty 0,76 dnia). U chorych odnotowano także więcej przyjęć do szpitala (0,27 vs 0,12 przyjęć), wizyt lekarskich (30,65 vs 17,58 wizyt) oraz wizyt na pogotowiu (0,81 vs 0,59 wizyt) [Mehta 2014].

Koszty leczenia oraz koszty związane z zakupem leków w aptece były niemal dwa razy większe u chorych na PV niż u osób z dopasowanej kohorty (odpowiednio 12 006\$ vs 6188\$ oraz 2897\$ vs 1724\$), co prowadziło do wyższych średnich rocznych kosztów w 2010 roku u chorych na PV (odpowiednio 14 903\$ vs 7913\$) [Mehta 2014].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Sposób leczenia czerwieńcy prawdziwej zależy od występowania czynników ryzyka powikłań zakrzepowych: wiek >60 lat, przebyte powikłanie zakrzepowe [Szczeklik 2018].

Standardowym postępowaniem u wszystkich chorych jest stosowanie upustów krwi, jak również terapii przeciwplatekowej (np. kwas acetylosalicylowy (ASA)). Natomiast chorzy z grupy wysokiego ryzyka (co najmniej 1 czynnik ryzyka) wymagają rozpoczęcia leczenia cytoredukcyjnego [Szczeklik 2018].

Upusty krwi

W celu uregulowania poziomu Ht upusty krwi zaliczane są do podstawowego postępowania. Początkowo wykonuje się je 1-2 razy/tydzień po 300-450 ml krwi. Celem jest uzyskanie Ht <45%. Następnie częstość upustów dostosowuje się indywidualnie w celu utrzymania odpowiedniego poziomu Ht, a w przypadku osób w starszym wieku i z chorobami układu krążenia upusty wykonuje się rzadziej i mniejszej objętości 100-150 ml krwi [Szczeklik 2018].

Leczenie przeciwplatekowe

Podstawowym lekiem stosowanym u chorych jest ASA w dawce 81-100 mg/dobę, przy czym w niektórych grupach chorych rozważa się stosowanie ASA 2 razy/dobę. Natomiast u chorych z nadwrażliwością na ASA podaje się tiklopidynę lub klopidogrel [Szczeklik 2018].

Leki cytoredukcyjne

Wskazaniem do rozpoczęcia terapii cytoredukcyjnej jest:

- występowanie dużego ryzyka powikłań zakrzepowych (w wieku >60 lat lub z przebyłym zdarzeniem zakrzepowym);
- nietolerancja lub zależność od częstych upustów krwi;
- objawowe i postępujące powiększenie śledziony;
- ciężkie objawy podmiotowe;
- utrzymująca się liczba płytek >1,5 mln/ μ l;
- narastająca leukocytoza >15 000/ μ l [Szczeklik 2018].

Jako leczenie w pierwszej linii wskazuje się interferony alfa (IFN alfa) w dawce 3 mln j.m. s.c. 3 razy/tydzień lub pegylowany interferon (Peg-IFN, peginterferon) alfa-2a stosowane

pozarejestacyjnie, lub też hydroksymocznik (HU). Natomiast w drugiej linii leczenia zazwyczaj stosuje się zamiennie drugi lek z ww. (HU lub IFN alfa). Warto dodać, iż leczenie cytoredukcyjne może prowadzić do zmniejszenia lub całkowitego uniezależnienia od konieczności stosowania upustów krwi [Szczeklik 2018].

Hydroksymocznik stosuje się w dawce początkowej w przeliczeniu na masę ciała 15-20 mg/kg/dobę do uzyskania normalizacji Ht i płytek krwi, następnie w dawce podtrzymującej 0,5-1,5 g/dobę. Niemniej jednak istnieje szereg przypadków wskazujących na oporność lub nietolerancję na ten lek, wymagająca zastosowania innej terapii, tj. ruksolitynib (10 mg, 2 razy/dobę). Należy dodać, że lek ten nie jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu (a jedynie w mielofibrozie (włóknieniu szpiku)). Dodatkowo wskazuje się giwinostat, nad którym aktualnie prowadzone są badania kliniczne [Szczeklik 2018].

Jako oporność lub nietolerancję terapii hydroksymocznikiem definiuje się:

- potrzebę upustów krwi do utrzymania hematokrytu <45% po 3 mies. leczenia HU w dawce co najmniej 2g/dobę;
- niekontrolowaną mieloproliferację (liczba płytek krwi >400 000/ μ l i liczba leukocytów >10 000/ μ l) po 3 mies. leczenia HU w dawce co najmniej 2g/dobę;
- brak zmniejszenia o >50% masywnego (>10 cm spod łuku żebrowego) powiększenia śledziony w badaniu palpacyjnym lub brak całkowitego ustąpienia objawów podmiotowych zależnych od splenomegalii po 3 mies. leczenia HU w dawce co najmniej 2g/dobę;
- bezwzględną liczbę neutrofilów <1000/ μ l lub liczbę płytek krwi <100 000/ μ l, lub stężenie hemoglobiny <10 g/dl przy najmniejszej dawce HU potrzebnej do uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi kliniczno-hematologicznej;
- występowanie owrzodzeń podudzi lub innych niemożliwych do zaakceptowania niehematologicznych objawów toksyczności HU (objawy śluzówkowo-skórne, ze strony przewodu pokarmowego, śródmiąższowe zapalenie płuc, gorączka), przy jakiegokolwiek dawce HU [Szczeklik 2018].

Dodatkowo u chorych >70 lat lub u których spodziewany czas przeżycia jest krótki (<10 lat) rozważa się zastosowanie busulfanu 4-6 mg/dobę lub pipobromanu. Jednakże z uwagi na wysokie ryzyko transformacji w AML jako działania niepożądanego, podawanie tych terapii jest ograniczone [Szczeklik 2018].

Pozostałe terapie

Oprócz leczenia podstawowego choroby, u części chorych konieczne jest również zastosowanie terapii hiperurykemii, leczenia objawowego świądu czy erytromelalgii, a także leczenia modyfikującego czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, leczenia zakrzepicy czy powikłań krwotocznych. W sytuacji transformacji choroby we włóknienie szpiku postępowanie jest analogiczne jak w pierwotnym włóknieniu szpiku [Szczeklik 2018].

W poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 4.1.1) przedstawiono informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu czerwienicy prawdziwej przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich dostępność i sposób finansowania w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu czerwienicy prawdziwej

W niniejszym rozdziale przedstawiono zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia czerwienicy prawdziwej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 1 publikację wydaną przez polską organizację oraz 10 dokumentów wydanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe³, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu czerwienicy prawdziwej. W celu przedstawienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane po 2015 roku.

Celem terapii u chorych na PV jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, przy ograniczeniu ryzyka transformacji PV do AML i post-PVMPN. Ponadto wśród celów leczenia należy uwzględnić zmniejszenie ryzyka krwawienia oraz eliminację objawów ogólnych towarzyszących chorobie [PTOK 2020].

W odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę na ocenę stopnia ryzyka powikłań zakrzepowych u chorego przed rozpoczęciem leczenia (PTOK 2020, AHS 2020, NCCN 2020, NHS 2020, AJH 2019, BSH 2019, Burgstaller 2018, CEMPO 2018, ELN 2018, NMPM 2017, ESMO 2015). W leczeniu czerwienicy prawdziwej podstawową metodą terapeutyczną jest

³austrackie wytyczne autorstwa S. Burgstaller nie są sygnowane żadną z organizacji, jednak opisują konsensus ekspercki zaleceń austriackich

zastosowanie leczenia upustami krwi i/lub małą dawką kwasu acetylosalicylowego (PTOK 2020, AHS 2020, NCCN 2020, NHS 2020, BSH 2019, Burgstaller 2018, CEMPO 2018, ELN 2018, NMPM 2017, ESMO 2015).

Wytyczne wskazują na konieczność dobrania leczenia cytoredukcyjnego na podstawie klasyfikacji chorego do grupy ryzyka. W grupie zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych są chorzy ≥ 60 -70. r.ż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie. Wytyczne wskazują również, jako docelowe do terapii cytoredukcyjnej, inne grupy chorych, u których stwierdza się m.in. konieczność przeprowadzania częstych upustów krwi, objawową lub postępującą splenomegalię, niekontrolowane objawy choroby, trombocytozę czy postępującą leukocytozę (PTOK 2020, AHS 2020, NCCN 2020, NHS 2020, BSH 2019, Burgstaller 2018, CEMPO 2018, ELN 2018, NMPM 2017, ESMO 2015.).

We wszystkich wytycznych w leczeniu chorych z grupy zwiększonego ryzyka zaleca się stosowanie terapii cytoredukcyjnej, do której zalicza się przede wszystkim interferon alfa oraz hydroksymocznik (leczenie I. linii). Spośród interferonów alfa wymieniane są niepegylowane lub pegylowane IFN alfa-2a i alfa-2b.

W ramach II. linii leczenia należy zastosować zmianę terapii odpowiednio na interferon alfa lub hydroksymocznik, w zależności od tego, który lek został zastosowany w ramach I. linii leczenia. Jako opcja terapeutyczna wymieniany jest także ruksolitynib jako alternatywa dla hydroksymocznika, w przypadku wystąpienia przeciwwskazań lub braku jego skuteczności (PTOK 2020, AHS 2020, NCCN 2020, NHS 2020, AJH 2019, BSH 2019, Burgstaller 2018, CEMPO 2018, ELN 2018, NMPM 2017, ESMO 2015).

Ropoginterferon alfa został wskazany w wytycznych CEMPO 2018 jako bezpieczniejsza i skuteczniejsza opcja w porównaniu z hydroksymocznikiem.

Ponadto wśród innych terapii znajdujących zastosowanie w specyficznych populacjach chorych wymienia się busulfan, anagrelid, radioaktywny fosfor (^{32}P), pipobroman, czy terapię skojarzoną (hydroksymocznik + anagrelid, hydroksymocznik + interferon, interferon + anagrelid) oraz udział w badaniach klinicznych (PTOK 2020, AHS 2020, NCCN 2020, NHS 2020, AJH 2019, BSH 2019, CEMPO 2018, NMPM 2017, ESMO 2015).

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia czerwienicy prawdziwej

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
Zalecenia ogólne	
PTOK 2020	Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg) [IA].
AHS 2020	Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu osiągnięcia hematokrytu <45%. Wszyscy chorzy powinni być leczeni niskimi dawkami ASA, jeśli nie występują przeciwwskazania do stosowania. U chorych z grupy wysokiego ryzyka (> 60 r.ż. i/lub epizodem zakrzepowym w wywiadzie) powinno zastosować się terapię cytoredukcyjną z lub bez stosowania krwiopustów w skojarzeniu z niskimi dawkami ASA. W przypadku występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia) należy rozpocząć ich agresywne leczenie. Chorzy powinni także zaprzestać palenia.
NCCN 2020	Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz stosować kwas acetylosalicylowy (81–100 mg/dzień). Chory powinien być monitorowany w kierunku obecności nowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień. Należy oceniać wskazania do leczenia cytoredukcyjnego i monitorować objawy (subiektywne bądź obiektywne) postępu choroby co 3 do 6 miesięcy lub częściej, jeżeli są ku temu wskazania kliniczne [2A]. W przypadku chorych z grupy niskiego ryzyka leczenie cytoredukcyjne nie jest zalecane jako leczenie początkowe [2A].
NHS 2020	Chorzy powinni stosować 75 mg/dzień ASA (z wyłączeniem chorych z krwotokiem, astmą, chorobą wrzodową w wywiadzie oraz u chorych z płytkami krwi >1000 x 10 ⁹ /l). Alternatywą dla ASA jest klopidogrel.
AJH 2019	Chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz kwasem acetylosalicylowym w dawce 81mg/dobę (zakres dawek 40-100 mg/dobę). W przypadku pojawienia się objawów oporności kwasu acetylosalicylowego można zastosować klopidogrel w dawce 75 mg/dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z ASA (w tym przypadku należy ściśle kontrolować chorego pod kątem wystąpienia działań niepożądanych).

⁴ AHS – Alberta Health Services; AJH – American Journal of Hematology; BSH – Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne; CEMPO – organizacja zajmująca się nowotworami mieloproliferacyjnymi w Europie centralnej; NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; NHS – North Central and East London Cancer Alliance; ESMO – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; NMPM – nordycka grupa badawcza nad nowotworami mieloproliferacyjnymi; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
BSH 2019	U wszystkich chorych należy zredukować ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (głównej przyczyny zgonów). Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg). W przypadku wystąpienia niedoboru żelaza spowodowanego upustami krwi należy podawać żelazo pod ścisłą kontrolą lekarza.
Burgstaller 2018	Według austriackich wytycznych podstawową opcją terapeutyczną w leczeniu chorych na PV jest upust krwi w celu utrzymania hematokrytu <45%. Wszyscy chorzy z PV powinni być leczeni małą dawką kwasu acetylosalicylowego (100 mg/dzień) i monitorowani pod względem sercowo-naczyniowych czynników ryzyka.
CEMPO 2018	Wszyscy chorzy z grupy niskiego ryzyka powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego, o ile nie ma przeciwwskazań. U chorych z grupy wysokiego ryzyka powinno się stosować terapię cytoredukcyjną.
ELN 2018	Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego.
NMPM 2017	Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz stosować kwas acetylosalicylowy (75-100 mg/dzień), o ile nie ma przeciwwskazań [A, IB]. Dodatkowo chorzy powinni być intensywnie leczeni pod względem redukcji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
ESMO 2015	Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego. To postępowanie może opóźnić potrzebę zastosowania terapii cytoredukcyjnej [IA].
I linia leczenia	
PTOK 2020	<p>Chorzy z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (>60. r.ż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie), a także chorzy nietolerujący upustów krwi, wymagający bardzo częstych upustów, mający progresywną lub objawową splenomegalię lub progresywną leukocytozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>hydroksymocznik</u> – lek pierwszego wyboru [IA], dawka początkowa wynosi zazwyczaj 0,5 g 2 razy/dobę. Następnie należy zmodyfikować dawkę tak, aby hematokryt utrzymywał się na poziomie <45%; • <u>interferon alfa</u> – lek preferowany przez część autorów do stosowania u chorych poniżej 40 r.ż. [IIB]. Podkreślono jednak, że opublikowane dotychczas badania z zastosowaniem interferonu alfa nie były randomizowane, a także zostały przeprowadzone z udziałem niewielkiej liczby chorych, z zastosowaniem różnych produktów leczniczych zawierających interferon alfa, a ponadto przy ocenie odpowiedzi na leczenie kierowano się różnymi kryteriami. Zazwyczaj lek jest stosowany podskórnym w dawce 3 mln j. trzy razy w tygodniu, a w formie pegylowanej w dawce 45-180 µg raz w tygodniu. <p>W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia pierwszej linii należy zmienić terapię odpowiednio na <u>interferon alfa</u> lub <u>hydroksymocznik</u>.</p>
AHS 2020	<p>Chorzy z grupy niskiego ryzyka (<60 r.ż. oraz bez epizodu zakrzepowego w wywiadzie), u których pomimo stosowania krwiopustów oraz ASA występują niepoddające się kontroli objawy choroby lub objawowa splenomegalia, skrajna trombocytoza (liczba płytek krwi >1500 x 10⁹/l), postępująca leukocytoza lub źle tolerujący krwiopusty powinni zacząć otrzymywać <u>leczenie cytoredukcyjne</u>.</p> <p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka (≥60 r.ż. i/lub z pierwotną zakrzepicą żylną lub tętniczą) powinni zostać poddani terapii cytoredukcyjnej:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>hydroksymocznikiem</u> – dawka początkowa zazwyczaj stosowana to 15-20 mg/kg/dzień (ok. 1000 mg/dzień). Po uzyskaniu odpowiedzi kontynuuje się stosowanie dawki podtrzymującej w celu upewnienia się, że całkowita liczba krwinek pozostaje w prawidłowym zakresie lub • <u>interferonem alfa</u> – interferon krótkodziałający oraz pegylowany interferon-alfa są rozważane jako pierwsza linia terapii szczególnie u chorych <40 r.ż. IFN jest zazwyczaj stosowany podskórnie w dawce początkowej 3 mln j. dziennie, dopóki nie zostanie osiągnięta odpowiedź. Pegylowany IFN stosowany jest w dawce początkowej 45 µg raz w tygodniu, a w przypadku braku odpowiedzi po 12 tygodniach wskazane jest zwiększenie dawki (90-135 µg/tydzień). Dawka powinna zostać dobrana indywidualnie na podstawie oceny skuteczności i toksyczności monitorując co miesiąc całkowitą liczbę krwinek.
NCCN 2020	<p>Chorzy z grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek <60 lat oraz brak epizodu zakrzepowego w wywiadzie): W tej grupie chorych należy stosować <u>ASA</u> (81-100 mg/dobę) lub <u>krwiopustę</u>. U chorych, u których wystąpi zdarzenie zakrzepowe lub inne związane z chorobą poważne krwawienie, a także u chorych z częstą i/lub stałą potrzebą krwiopustów oraz złą tolerancją krwiopustów, u chorych ze splenomegalią, trombocytozą, leukocytozą, objawami choroby (np. świądem, zmęczeniem) należy rozpocząć leczenie cytoredukcyjne opisane poniżej.</p> <p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka (wiek ≥60 lat i/lub epizod zakrzepowy w wywiadzie): Oprócz stosowania <u>ASA</u> (81-100 mg/dobę) oraz <u>krwiopustów</u> w tej grupie chorych preferowane jest zastosowanie terapii <u>HU</u> lub <u>peginterferonem alfa-2a</u> w zależności od wieku i innych zmiennych specyficznych dla chorego – Peg-IFN alfa-2a można rozważyć u młodszych chorych lub u kobiet w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego lub u chorych, którzy wymagają terapii cytoredukcyjnej wstrzymujących się od stosowania HU.</p>
NHS 2020	<p>Chorzy z grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych [IV]: Pierwszą linią leczenia powinny być <u>krwiopusty</u>. U chorych, u których rozwinęło się włóknienie szpiku w przebiegu PV należy zastosować <u>ruksolitynib</u>. U chorych z niskim ryzykiem powikłań zakrzepowych, którzy mają postępującą trombocytozę (płytki krwi >1000), leukocytozę (WBC >15), niekontrolowany poziom hematokrytu, objawy ogólnoustrojowe oraz objawy krwotoczne należy rozważyć <u>rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego</u>.</p> <p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych w wieku >65 i <65 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>hydroksymocznik</u> – leczenie HU należy rozpocząć od dawki 500-1000 mg dziennie, zwiększając ją powoli w celu osiągnięcia odpowiedzi na leczenie [IB] lub • <u>pegylowany interferon</u> – standardowa dawka początkowa pegylowanego IFN-alfa to 45-90 µg podawanego podskórnie raz w tygodniu. Dawka może być powoli zwiększana do 180 µg raz w tygodniu. U niektórych chorych może być wymagane zastosowanie dawki niższej niż 90 µg [IB] lub • udział w badaniach klinicznych.
AJH 2019	<p>Chorzy z grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek ≤60 lat, brak zakrzepicy w wywiadzie, w przypadku niedostatecznej kontroli chorób mikrokrążeniowych lub obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub obecności leukocytozy): Należy rozważyć stosowanie ASA dwa razy dziennie.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek >60 lat lub zakrzepica w wywiadzie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>hydroksymocznik</u> – leczenie HU należy rozpocząć od dawki 500 mg dwa razy na dobę; • <u>kwasy acetylosalicylowe</u> – należy rozważyć stosowanie ASA dwa razy dziennie u chorych z zakrzepicą tętniczą w wywiadzie, jeśli są w starszym wieku lub jeśli występuje mutacja <i>JAK2</i> lub czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; • <u>antykoagulant</u> – u chorych z zakrzepicą żylną w wywiadzie, jeśli są w starszym wieku lub jeśli występuje mutacja <i>JAK2</i> lub czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo uzasadnione jest podawanie raz dziennie małej dawki ASA.
BSH 2019	<p>U wszystkich chorych powinno dążyć się do osiągnięcia hematokrytu <0,45 [1A] oraz stosować niskie dawki <u>ASA</u> (75-100 mg) [1A].</p> <p>Chorzy z grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych:</p> <p>W tej grupie chorych należy rozważyć rozpoczęcie <u>leczenia cytotoredukcyjnego</u> w przypadku wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienia tętniczego, niedokrwiennej choroby serca lub cukrzycy w wywiadzie [IA]; • przewlekłej leukocytozy (liczba białych krwinek >15 x 10⁹/l) [IA]; • braku kontroli poziomu hematokrytu <45% (lub słabej tolerancji na upust krwi); • skrajnej/postępującej trombocytozy (liczba płytek krwi ≥1500 x 10⁹/l) i/lub objawów krwotoku [IB]; • postępującej/objawowej splenomegalii [IB]; • nieleczonych lub postępujących objawów związanych z PV (np. utrata masy ciała, nadmierna potliwość) [IB]. <p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HU</u> lub • <u>interferon</u> (preferowany jest <u>pegylowany interferon</u>) [IA].
Burgstaller 2018	<p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych, którzy nie tolerują krwiopustów, z występującą splenomegalią, objawami choroby, trombocytozą, leukocytozą (>15 G/l):</p> <p>Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia cytotoredukcyjnego, które zostało opisane poniżej.</p> <p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych (>60 r.ż. i/lub epizodem zakrzepowym w wywiadzie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>interferon alfa</u> (preferowane leczenie dla chorych, u których nie występują poważne choroby współistniejące lub przeciwwskazania np. depresja, choroby autoimmunologiczne); • <u>hydroksymocznik</u> (powinien być przeznaczony dla chorych nietolerujących IFN lub chorych z poważnymi chorobami współistniejącymi).
CEMPO 2018	<p>Chorzy z grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych:</p> <p>Ogólnie chorzy z tej grupy w ramach I linii terapii powinni być leczeni <u>ASA</u> i <u>krwiopustami</u>.</p> <p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku <70. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących: <u>interferon alfa</u> (np. pegylowany IFN alfa); • chorzy w wieku ≥ 70. r.ż. lub z poważnymi chorobami współistniejącymi: <u>interferon alfa</u> (np. pegylowany IFN alfa) lub <u>HU</u>.

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
ELN 2018	<p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka:</p> <p>Chorzy z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. r.ż. lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie), a także chorzy nietolerujący upustów krwi, z niedoborem żelaza, z objawową lub postępującą splenomegalią (>10 cm), ciężkimi objawami związanymi z chorobą, z liczbą płytek krwi >1500×10⁹/l lub liczbą leukocytów >15×10⁹/l.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>interferon alfa</u> lub • <u>hydroksymocznik</u> u osób w każdym wieku. Jednakże należy zachować zasady ostrożności i rozważyć konieczność stosowania <u>HU</u> u chorych w młodym wieku.
NMPM 2017	<p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych (>60. r.ż. lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie lub liczbą płytek krwi >1500×10⁹) i chorzy z grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych z niską tolerancją lub z dużą częstością upustów krwi, z postępującą lub objawową splenomegalią, z innymi objawami świadczącymi o postępie choroby, tj. utrata masy ciała, nocne poty, z postępującą leukocytozą i/lub trombocytozą, z kilkoma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych tj. palenie, cukrzyca i hipercholesterolemia, w przypadku osobistej motywacji chorego do podjęcia leczenia objawowego PV opartej na indywidualnej ocenie możliwych działań niepożądanych i rokowania):</p> <p>W przypadku tych chorych należy rozważyć leczenie cytoredukcyjne.</p> <p>Chorzy < 60. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>interferon alfa</u> (np. pegylowany IFN alfa) [B, IIA] – dawka początkowa peg-IFN alfa-2a wynosi 45-90 µg/tydzień podskórnie. • <u>HU</u> [A, IB] – dawka początkowa to 500-1000mg/dzień (15-20 mg/kg/dzień); zalecany u chorych <60 r.ż., którzy nie tolerują IFN; wysoki współczynnik transformacji białaczkowej w niektórych badaniach sugeruje, że hydroksymocznik należy stosować ostrożnie u chorych <60 r.ż. <p>Chorzy > 60. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>hydroksymocznik</u> [A, IB] – dawka początkowa to 500-1000 mg/dzień (15-20 mg/kg/dzień); chorzy >70 r.ż. dawka początkowa 500 mg/dzień, w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako dawkę początkową 1500-2000 mg/dzień lub • <u>Peg-IFN alfa-2a</u> [B, IIA] – dawka początkowa 45-90 µg/tydzień podskórnie <p>Chorzy w wieku > 75. r.ż. lub z krótszą oczekiwaną długością życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>hydroksymocznik</u> [A, IIIB] – dawka początkowa 500 mg/dzień, w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako dawkę początkową 1500-2000 mg/dzień
ESMO 2015	<p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka</p> <p>Chorzy z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. r.ż. lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie).</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Interferon-alfa</u> [IIIB] i <u>hydroksymocznik</u> [IIIA].

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
II. linia leczenia	
PTOK 2020	<p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka (>60 r.ż. i/lub z dodatnim wywiadem zakrzepowym): W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia I linii należy zastosować zmianę terapii odpowiednio na <u>interferon alfa</u> lub <u>hydroksymocznik</u>.</p> <p>Chorzy powyżej 70. r.ż.: Można rozważyć terapię <u>busulfanem</u> – dawka początkowa wynosi zazwyczaj 4 mg/dobę.</p> <p>Chorzy z opornością/nietolerancją HU: Na podstawie wyników badania <i>RESPONSE</i> do terapii chorych na PV, opornych lub nietolerujących HU zarejestrowano <u>ruksolitynib</u> [IA].</p>
AHS 2020	<p>W drugiej linii leczenia należy zastosować <u>hydroksymocznik</u> lub <u>interferon alfa</u>, zamiennie względem zastosowanej I linii leczenia cytotoredukcyjnego lub <u>ruksolitynib</u> lub <u>busulfan</u> lub <u>anagrelid</u>.</p>
NCCN 2020	<p>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi na dotychczasowe leczenie należy zmienić schemat terapeutyczny. Potencjalnymi wskazaniami do zmiany terapii cytotoredukcyjnej są: nietolerancja lub oporność na HU lub peg-INF alfa-2a, wystąpienie nowego epizodu zakrzepicy lub poważnego krwawienia związanego z chorobą, częsta lub stała potrzeba wykonywania krwioupuśców z małą tolerancją krwioupuśców, splenomegalia, trombocytoza, leukocytoza oraz objawy choroby (np. świąd, zmęczenie).</p> <p>Preferowane wówczas są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym lub • <u>ruksolitynib</u> lub • <u>hydroksymocznik</u> (jeśli nie był stosowany wcześniej) lub • <u>peginterferon alfa-2a</u> (jeśli nie był stosowany wcześniej) [2a]; • <u>busulfan</u> – znajdujący zastosowanie w pewnych okolicznościach, zwłaszcza u starszych chorych [2b].
NHS 2020	<p>Chorzy oporni/nietolerujący leczenia I linii lub w przypadku rozwoju pierwotnego włóknienia szpiku lub postępującej splenomegalii po terapii hydromocznikiem [III]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy >75 r.ż.: <u>busulfan</u> lub <u>terapia skojarzona HU i ANA</u> lub <u>pegylowany interferon</u>; • chorzy <75 r.ż.: należy rozważyć <u>pegylowany interferon</u> lub <u>terapię skojarzoną HU i ANA</u>; • nowe substancje takie jak inhibitory JAK w warunkach badań klinicznych lub programów dostępu do leków; • leczenie mielofibrozy u chorych, u których się rozwinęła. <p>Chorzy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych [IV]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy >65 r.ż.: udział w badaniu klinicznym lub <u>pegylowany interferon</u>. Dla chorych w wieku >75 lat <u>busulfan</u> lub ³²P; • chorzy <65 r.ż.: należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub <u>pegylowany interferon</u> lub <u>hydroksymocznik</u>.

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
AJH 2019	<p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek >60 lat lub zakrzepica w wywiadzie): W przypadku nietolerancji lub oporności na leczenie HU należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pegylowany interferon alfa</u> – u chorych <65 r.ż. Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 45 µg/tydzień s.c., następnie w przypadku tolerancji należy dawkę zwiększyć do 180 µg raz w tygodniu; • <u>busulfan</u> – u chorych ≥65 r.ż. w dawce początkowej 2-4 mg/dobę, stosowanie należy wstrzymać w przypadku, gdy liczba płytek krwi wynosi <200 x 10⁹/L lub leukocytów <3 x 10⁹/L, a po wznowieniu leczenia dawkę należy zmniejszyć do 2 mg/dobę; • <u>ruksolitynib (inhibitor JAK2)*</u> – w przypadku niepowodzenia leczenia powyższymi produktami leczniczymi; u chorych nie reagujących na HU, Peg-IFN-alfa, busulfan oraz w przypadku trudnego do wyleczenia świądu lub opornej na leczenie objawowej splenomegalii
BSH 2019	<p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HU</u> lub <u>interferon</u> zamiennie względem I linii leczenia [IA] lub • <u>pegylowany interferon</u>, u chorych, którzy otrzymywali niepegylowany interferon w ramach I linii leczenia i go nie tolerowali [IA] lub • <u>ruksolitynib</u> u chorych z opornością lub nietolerancją HU [IA]; • <u>busulfan*</u> lub ³²P* lub <u>pipobroman*</u> u chorych o krótszej spodziewanej długości życia [1B]; • zastosowanie <u>ANA w terapii skojarzonej z HU*</u> może być korzystne u chorych, u których osiągnięcie kontroli poziomu trombocytów jest utrudnione [2C].
Burgstaller 2018	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ruksolitynib</u> (inhibitor JAK1 i JAK2).
CEMPO 2018	<p>Chorzy z grupy niskiego ryzyka, którzy nie tolerują krwiopustów lub wymagają ich często, a także w przypadku występowania objawów choroby o ciężkim nasileniu (świad, utrata masy ciała, nocne poty), postępującej splenomegalii, erytrocytozy wykazującej nadmierną proliferację erytrocytów, co skutkuje niewystarczającą kontrolą choroby, postępującej leukocytozy, występowaniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (w szczególności nadciśnienia tętniczego): W tej grupie chorych wskazane jest rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego – <u>IFN-alfa</u> (np. <u>pegylowany IFN-alfa</u>).</p> <p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku <70. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących: <u>HU</u> lub <u>inhibitor JAK1/JAK2</u> – leczenie wskazane dla chorych, którzy nie tolerują lub są oporni na leczenie I linii; • chorzy z wieku ≥ 70. r.ż. lub z poważnymi chorobami współistniejącymi: <u>inhibitor JAK1/JAK2</u> – leczenie wskazane dla chorych, którzy nie tolerują lub są oporni na leczenie I linii; <p>Ponadto w szczególnych grupach chorych wytyczne wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>busulfan</u> – możliwe zastosowanie u chorych powyżej 70 r.ż., którzy odnotowali niepowodzenie leczenia HU. Stosowanie busulfanu zaleca się tylko u starszych chorych z grupy wysokiego ryzyka, u których zastosowanie pozostałych opcji nie przyniosło satysfakcjonującego efektu terapeutycznego;

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>anagrelid</u> – w leczeniu chorych w celu kontrolowania trombocytozy, gdy nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła nietolerancja na HU lub interferon-alfa. • <u>Ropoginterferon</u> – na podstawie ostatnich badań klinicznych oraz praktyki lekarskiej ropeginterferon może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną dla HU o lepszej skuteczności i większym bezpieczeństwie.
ELN 2018	<p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hydroksymocznik</u> jako substytut IFN alfa; <u>IFN alfa</u> jako substytut HU. <u>IFN alfa</u> preferowany jest u chorych w młodym wieku wymagających długotrwałego leczenia. • <u>Ruksolitynib</u> (inhibitor JAK1 i JAK2) – rekomendowany jest dla chorych z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na HU.
NMPM 2017	<p>Chorzy w wieku < 60. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>hydroksymocznik [C, IIIB]</u> – początkowa dawka 500-1000 mg/dzień (15-20 mg/kg/dzień); w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako początkową dawkę 1500-2000 mg/dzień; udokumentowany wysoki współczynnik transformacji białaczkowej pomimo długotrwałego leczenia HU w niektórych badaniach sugeruje, że HU należy stosować z dużą ostrożnością u chorych <60r.ż. • <u>ruksolitynib*</u> – 10mg dwa razy dziennie doustnie. <p>Chorzy w wieku > 60. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pegylowany interferon-alfa-2a</u> – dawka początkowa 45-90µg/tydzień podskórnie • <u>hydroksymocznik [A, IB]</u> – zalecana dawka początkowa to 500-1000mg/dzień (15-20 mg/kg/dzień), u chorych >70 r.ż. dawka początkowa to zazwyczaj 500 mg/dzień, w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako dawkę początkową 1500-2000 mg/dzień; • <u>ruksolitynib*</u> – 10 mg dwa razy dziennie doustnie. <p>Chorzy w wieku > 75. r.ż. lub z krótszą oczekiwaną długością życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>busulfan</u> – w terapii przerywanej [B, IIA] – dawka początkowa 2-4 mg/dzień aż do uzyskania odpowiedzi (zwykle 2-6 tygodni). • <u>radioaktywny fosfor (³²P)*</u> [A, IA]. <p>Alternatywne leczenie – terapia skojarzona (jeśli podczas monoterapii wystąpią ograniczające dawkę działania niepożądane):</p> <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hydroksymocznik + anagrelid [C, IIIB]</u> – HU (dawka początkowa to 500-1000mg/dzień (15-20mg/kg/dzień); chorzy >70 r.ż. dawka początkowa 500 mg/dzień, w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako dawkę początkową 1500-2000 mg/dzień) + anagrelid (dawka początkowa 0,5mg dwa razy dziennie. Zwiększenie dawki nie powinno przekraczać 0,5 mg/dzień/tydzień. Średnia dawka podtrzymująca wynosi 1,5-2,5 mg/dobę podzielona na 2-4 dawek dziennie w celu zmniejszenia efektów niepożądanych) • <u>Hydroksymocznik + interferon-alfa [C, IIIB]</u> - HU (dawka początkowa to 500-1000mg/dzień (15-20mg/kg/dzień); chorzy >70 r.ż. dawka początkowa 500 mg/dzień, w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako dawkę początkową 1500-2000 mg/dzień) + IFN-alfa (lek z wyboru u chorych <60 r.ż.; dawka początkowa 45-90 µg/tydzień podskórnie)

Organizacja i rok wydania wytycznych ⁴	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Interferon-alfa + anagrelid [C, IIIB]</u> – IFN-alfa (lek z wyboru u chorych <60 r.ż; dawka początkowa 45-90 µg/tydzień podskórnie) + anagrelid (dawka początkowa 0,5mg dwa razy dziennie. Zwiększenie dawki nie powinno przekraczać 0,5 mg/dzień/tydzień. Średnia dawka podtrzymująca wynosi 1,5-2,5 mg/dobę podzielona na 2-4 dawek dziennie w celu zmniejszenia efektów niepożądanych)
ESMO 2015	<p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Interferon alfa</u> lub • <u>hydroksymocznik</u>. • <u>Ruksolitynib</u> (inhibitor JAK1 i JAK2) – może być opcją jako terapia drugiej linii dla chorych z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na <u>HU</u> [IA]; • .Busulfan – w leczeniu chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie pierwszej linii lub mają przeciwwskazania [IIIC].

*opcje terapeutyczne wymienione przez autorów wytycznych jako leczenie III lub dalszych linii

NCCN 2020

Siła zaleceń

Kategoria 1: Na podstawie dowodów o wysokiej wiarygodności istnieje jednoznaczna zgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższego poziomu wiarygodności istnieje jednoznaczna (ogólna) zgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższego poziomu wiarygodności istnieje zgoda NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Kategoria 3: W oparciu o dowolny poziom dowodów, istnieje poważna niezgodność NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

(Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej)

BSH 2019:

1A – Silna rekomendacja (stosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący z badania randomizowanych (RCT) bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych.

1B – Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych.

2C – Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążeń lub korzyści, ryzyko i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków.

ESMO 2015

Siła zaleceń

A – (zdecydowanie zalecane) Silne dowody świadczące o skuteczności ze znaczącymi korzyściami klinicznymi;

B – (ogólnie zalecane) Silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności z ograniczonymi klinicznymi korzyściami;

C – (opcjonalnie) Niewystarczające dowody świadczące o skuteczności oraz przewagi korzyści klinicznych nad ryzykiem m.in. wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub kosztami;

Poziom dowodów

I – dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego randomizowanego badania o wysokiej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo obarczenia wyników błędem systematycznym) lub z meta-analazy badań przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi bez heterogeniczności;

II – małe lub duże badania randomizowane z podejrzeniem o obecność obciążonych wyników błędem systematycznym (niższa jakość w kontekście metodologicznym) lub meta-analazy takich badań lub meta-analazy z heterogenicznością;

III – prospektywne badania kohortowe;

NMPM 2017 i NHS 2020

Poziom dowodów

Ib – Dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego kontrolowanego badania.

III – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne.

IV – Dowody uzyskane z raportów komitetu ekspertów i/lub doświadczeń klinicznych uznanych organów.

Siła zaleceń/Pozom dowodów/Rekomendacja

A Ia, Ib – Wymagania: przynajmniej jedno randomizowane badanie kontrolowane o dobrej jakości i spójności w odniesieniu do konkretnych zaleceń

B IIa, IIb, III – Wymagania: dostępność dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale brak randomizowanych badań klinicznych na temat zaleceń

C IV – Wymagania: dowody uzyskane z raportów komitetu ekspertów lub opinii i / lub doświadczeń klinicznych uznanych władz. Wskazuje na brak bezpośrednio stosowanych badań dobrej jakości

3.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁵ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków w leczeniu chorych na czerwieńcę prawdziwą. Łącznie odnaleziono 5 dokumentów.

AOTMiT wydał 5 dokumentów dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na czerwieńcę prawdziwą, w tym 3 rekomendacje Prezesa AOTMiT i 2 opinie Rady Przejrzystości. Prezes AOTMiT wydał jedną pozytywną rekomendację w roku 2013 dla pipobromanu oraz 2 negatywne rekomendacje w roku 2014 dla peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2b (obie decyzje dotyczyły usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej). Rada Przejrzystości w 2014 roku wydała jedną opinię pozytywną dla anagrelidu oraz w 2019 roku jedną opinię negatywną dla peginterferonu alfa-2b.

Przyczyną rekomendacji dotyczącej usunięcia peginterferonu alfa-2a we wskazaniu czerwieńca prawdziwa z wykazu świadczeń gwarantowanych, była dostępność i stosowanie w praktyce lekarskiej innych opcji terapeutycznych w Polsce. Ponadto 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. Dodatkowo międzynarodowe rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pegylowanego interferonu alfa-2a uznano za niejednolite, a ocenianą technologię za niefinansowaną powszechnie ze środków publicznych.

W przypadku interferonu alfa-2b przyczyną rekomendacji dotyczącej jego usunięcia we wskazaniu czerwieńca prawdziwa z wykazu świadczeń gwarantowanych, była jego obecność w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ), w części „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

⁵ w tym również opinie (w przypadku braku rekomendacji)

Negatywna opinia dotycząca finansowania peginterferonu alfa-2a i alfa-2b m.in. we wskazaniu czerwieńca prawdziwa wydana przez Radę Przejrzystości w 2019 roku, została uzasadniona brakiem wystarczających dowodów naukowych potwierdzających pozytywny związek między skutecznością a ryzykiem stosowania produktu leczniczego. Oprócz tego ówczasie chorzy mieli dostęp do interferonu alfa niepegylowanego, który ma uzasadnioną skuteczność i jest finansowany ze środków publicznych.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Peginterferon alfa-2a oraz Peginterferon alfa-2b	Opinia Rady Przejrzystości 2019 [ORP 2019]	Negatywna	Inna niż we wskazaniu rejestracyjnym (czerwienica prawdziwa)	Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w poszczególnych wskazaniach wymienionych w zleceniu. Rada bierze pod uwagę fakt, że niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu w wyniku pozytywnej decyzji. W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.
Anagrelid (Thromboreductin®)	Opinia Rady Przejrzystości 2014 [ORP 2014]	Pozytywna	Inna niż we wskazaniu rejestracyjnym (czerwienica prawdziwa)	Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Thromboreductin® (anagrelid) we wskazaniu czerwienica prawdziwa, na podstawie badań naukowych średniej jakości, wskazujących na skuteczność leku Thromboreductin® w obniżaniu liczby płytek u chorych na czerwienicę lub nadpłytkowość innego typu. Pozytywną opinią poparto odnalezionymi sześcioma rekomendacjami klinicznymi, wskazującymi anagrelid jako lek drugiej linii w leczeniu cytoredukcyjnym u chorych z trombocytozą w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Ponadto RP wzięła pod uwagę aktualne rekomendacje francuskiej agencji oceny technologii medycznych (HAS) oraz Szkockiego Konsorcjum ds. Leków (SMC) zalecają refundację preparatu anagrelid u chorych wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.
Peginterferon alfa-2a	Rekomendacja Prezesa 2014 [RP 2014a]	Negatywna	Inna niż we wskazaniu rejestracyjnym (czerwienica prawdziwa)	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej. Ponadto, międzynarodowe rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pegylowanego interferonu alfa-2a nie są jednolite, a oceniana technologia nie jest powszechnie finansowana ze środków publicznych w innych krajach.
Interferon alfa-2b	Rekomendacja Prezesa 2014 [RP 2014b]	Negatywna	Inna niż we wskazaniu rejestracyjnym (czerwienica prawdziwa)	Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu czerwienicy prawdziwej, realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej,

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				ze względu na obecność ocenianej technologii medycznej w wykazie refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia, w części „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.
Pipobroman (Vercyte®)	Rekomendacja Prezesa 2013 [RP 2013]	Pozytywna	Czerwienica prawdziwa	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości uznał za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte® we wskazaniu czerwienica prawdziwa. Zostało podkreślone, że lek jest stosowany w kolejnych cyklach leczenia po nieskutecznych upustach krwi, terapii hydroksymocznikiem, interferonem alfa lub w przypadkach przeciwwskazań do takiego leczenia.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Podstawowym zadaniem terapii u chorych na czerwienicę prawdziwą jest zapobieganie powikłaniom zakrzepowym i kontrolowanie objawów choroby [AHS 2020]. Jednym z głównych celów leczenia jest osiągnięcie i utrzymanie hematokrytu <45% – brak osiągnięcia tej granicy zwiększa znacząco ryzyko wystąpienia zagrażających życiu chorego zakrzepicy oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych [Griesshammer 2015]. Ważnym aspektem terapii jest także redukcja ryzyka transformacji choroby do mielofibrozy i ostrej białaczki [BSH 2019].

Niskie dawki kwasu acetylosalicylowego oraz stosowanie upustów krwi są podstawą terapii wszystkich chorych na PV, która w pewnym stopniu umożliwia kontrolę choroby. Pomimo to częstość zdarzeń naczyniowych w populacji chorych na czerwienicę prawdziwą i nieobarczonych wysokim ryzykiem powikłań jest dwa razy większa niż w populacji ogólnej i wynosi 2,5/100 chorych/rok [Barosi 2014, AHS 2020]. Należy też mieć na uwadze, że u części chorych poddawanych długotrwałemu leczeniu upustami krwi może dojść do nietolerancji zabiegów prowadzącej do braku przestrzegania schematu leczenia. U niektórych chorych obserwuje się także niedobory żelaza, skutkujące nasilonym zmęczeniem. Terapia cytoredukcyjna stosowana w dłuższej perspektywie prowadzi często do nabycia oporności na leczenie lub wykształceniem braku tolerancji dla stosowanej terapii [Griesshammer 2015].

Oczekiwana długość życia wśród chorych na czerwienicę prawdziwą jest krótsza niż w dopasowanej pod względem wieku i płci populacji ogólnej. Szacowane 10-cio letnie przeżycie jest wśród chorych na czerwienicę krótsze o 28% względem osób zdrowych [AHS 2020]. Natomiast mediana czasu przeżycia wynosi około 14 lat, zaś w grupie chorych w wieku powyżej 60 lat i/lub z historią zdarzeń zakrzepowych wynosi tylko 8,3 lat. Ryzyko zgonu jest bowiem 1,6-krotnie wyższe u chorych na PV niż w populacji ogółem [Griesshammer 2015]. Około 45% zgonów wśród chorych na czerwienicę prawdziwą jest związanych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi wynikającymi z choroby. Czynniki ryzyka zmniejszające szanse przeżycia obejmują zaawansowany wiek, leukocytozę, zakrzepicę oraz nieprawidłowy kariotyp [AHS 2020]. Szacuje się, że w czasie 10 lat następujących po rozpoznaniu, około 40-60% chorych doświadcza epizodów choroby zakrzepowej [Raedler 2014].

Jakość życia chorych na czerwienicę prawdziwą jest obniżona ze względu na objawy choroby obejmujące zmęczenie, krwawienia, świąd, zaburzenia mikrokrążenia i inne. Objawy te dotyczą większości, tj. około 70% chorych. Zachorowanie na czerwienicę prawdziwą niesie ze sobą ryzyko transformacji choroby do ostrej białaczki szpikowej, a dostępne terapie mają

charakter łagodzący objawy i redukujący ryzyko najgroźniejszych dla życia następstw choroby. Na jakość życia osób chorych na czerwienicę prawdziwą istotny wpływ ma obecność towarzyszącego chorobie świądu, który występować może pod wpływem kontaktu z wodą, zmian temperatury, spożycia alkoholu lub wysiłku fizycznego, a którego nasilenie skutkuje często agresją, drażliwością, występowaniem zaburzeń depresyjnych, a nawet prób samobójczych [Griesshammer 2015].

Obecnie dostępne terapie pozwalają na ograniczenie ryzyka zdarzeń naczyniowych i zakrzepowych wywołanych przez chorobę, jednakże nadal brak jest skutecznej w perspektywie długoterminowej oraz dobrze tolerowanej opcji terapeutycznej [Griesshammer 2015].

Wspomniane powyżej kwestie wskazują na istnienie niezaspokojonej potrzeby leczniczej w populacji osób chorych na czerwienicę prawdziwą. Dodatkowo, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 06.11.2020 r., preparat leczniczy Pegasys® (peginterferon alfa-2a), będący jedną z zasadniczych opcji leczenia cytoredukcyjnego, zagrożony jest brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, co może stanowić trudność w utrzymaniu ciągłości terapii osób chorych [Obwieszczenie MZ 2020].

4. Interwencja – ropeginterferon alfa-2b

Charakterystyka ropeginterferonu alfa-2b została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Besremi®* [ChPL Besremi®].

Produkt leczniczy Besremi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 13 grudnia 2018 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Technologia ta uzyskała status leku sierociego 9 grudnia 2011 roku [EMA CHMP 2018].

Produkt leczniczy Besremi® dostępny jest w postaci 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu w dwóch dawkach: zawierającego 250 µg ropeginterferonu alfa-2b lub 500 µg ropeginterferonu alfa-2b w roztworze.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Besremi®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, Kod ATC⁶</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony kod ATC: L03 AB 15</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Substancja czynna produktu Besremi®, ropeginterferon alfa-2b, należy do klasy interferonów typu I, które wykazują działanie komórkowe, wiążąc się z receptorem międzybłonowym nazywanym receptorem interferonu alfa (INFAR). Wiązanie z INFAR uruchamia zstępującą kaskadę sygnałową poprzez aktywację kinaz, w szczególności kinazy janusowej 1 (JAK1), kinazy tyrozynowej 2 (TYK2) oraz przekaźnika i aktywatora białek transkrypcyjnych (STAT). Translokacja jądrowa białek STAT kontroluje różne programy ekspresji genów i warunkuje różne odpowiedzi komórkowe. Interferon alfa wykazuje także hamujący wpływ na proliferację krwiotwórczych komórek progenitorowych i komórek progenitorowych fibroblastów w szpiku kostnym oraz antagonizm wobec czynników wzrostu i innych cytokin, które mają udział we włóknieniu szpiku.</p> <p>Mechanizmy te mogą uczestniczyć w działaniu leczniczym interferonu alfa u chorych z czerwienicą prawdziwą. Ponadto wykazano, że interferon alfa może zmniejszyć zawartość zmutowanego allelu <i>JAK2 V617F</i> występującego u około 95% chorych.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Besremi® jest wskazany do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Faza dostosowania dawki</u> Dawka jest dostosowywana indywidualnie dla każdego chorego począwszy od zalecanej dawki 100 µg (lub 50 µg u chorych otrzymujących inne leczenie cytoredukcyjne). Dawkę należy stopniowo zwiększać o 50 µg co dwa tygodnie (przy jednoczesnym, stopniowym zmniejszaniu innego leczenia cytoredukcyjnego, jeżeli jest to uzasadnione) aż do osiągnięcia stabilizacji parametrów hematologicznych (hematokryt <45%, płytki krwi <400 x 10⁹/l i leukocyty <10 x 10⁹/l). Maksymalna zalecana dawka wynosi 500 µg wstrzykiwana co dwa tygodnie.</p> <p><u>Faza podtrzymania dawki</u> 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 podaniami leku do maksymalnie czterech tygodni. Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć podawaną dawkę lub czasowo przerwać leczenie aż do ustąpienia działań niepożądanych. Następnie leczenie należy wznowić, stosując mniejszą dawkę niż dawka, która spowodowała wystąpienie działania niepożądanego.</p> <p>W przypadku zwiększenia się parametrów hematologicznych (hematokryt, płytki krwi, leukocyty) należy indywidualnie dostosować dawkę i (lub) odstępy między kolejnymi dawkami.</p> <p><u>Sposób podania</u> Produkt leczniczy Besremi® jest podawany w formie wstrzyknień podskórnych. Wskazaniem do stosowania jest długookresowe leczenie. Może być podawany przez lekarza, pielęgniarkę, członka rodziny lub chorego, znających zasady wykonywania wstrzyknień podskórnych za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.</p>

⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Lek Besremi® ma być dostępny w ramach katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne (szczegółowy opis w rozdziale 3.7.1) nie ograniczają czasu stosowania ropeginterferonu. Wskazaniem do stosowania jest długookresowe leczenie.</p> <p>Lek należy stosować w monoterapii.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem Besremi® należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu czerwienicy prawdziwej.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku.</p> <p>Produktu Besremi® nie należy stosować w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Besremi®.</p> <p>Istotne jest poinformowanie chorego o zgłaszaniu lekarzowi prowadzącemu bądź personelowi medycznemu podejrzewanych działań niepożądanych.</p>
<p>Monitorowanie stosowanej technologii</p>	<p>W celu zapewnienia właściwej opieki, chorego należy monitorować, szczególnie podczas etapu dostosowania dawki. Należy regularnie wykonywać badanie krwi, łącznie z określeniem hematokrytu oraz liczby erytrocytów i płytek krwi, również po określeniu indywidualnej optymalnej dawki.</p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane podczas terapii RoPeg to leukopenia (ICD-10 D70), małopłytkowość (ICD-10 D69), ból stawów (ICD-10 M25.5), zmęczenie (ICD-10 R53), zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (ICD-10 R74.0), objawy grypopodobne (ICD-10 J11), ból mięśni (ICD-10 M79.1), podwyższona temperatura ciała (ICD-10 R50.9), świąd (ICD-10 L.29), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ICD-10 R74.0), niedokrwistość (ICD-10 D.64), ból kończyn (ICD-10 M79.6), łysienie (ICD-10 L65.9), neutropenia (ICD-10 D70), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (ICD-10 R74.0), ból głowy (ICD-10 R51), biegunka (ICD-10 K52.9), dreszcze (ICD-10 R50) zawroty głowy (ICD-10 R42) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8).</p> <p>Ciężkie działania niepożądane to depresja (ICD-10 F32), migotanie przedsionków (ICD-10 I48) i ostra reakcja na stres (ICD-10 F43.0).</p> <p>Produkt leczniczy Besremi® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Besremil® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Besremi® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. [ChPL Besremi, Wykaz leków refundowanych]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania

W czasie przeszukiwania rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania ropeginterferonu alfa.

4.1.1. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Obecnie w Polsce istnieją następujące opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych we wskazaniu czerwienica prawdziwa:

- hydroksymocznik;
- peginterferon alfa-2a;
- anagrelid (w przypadku chorych z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie).

Dodatkowo na liście leków refundowanych w katalogu C znajdują się: melfalan, dekarbazyna oraz etopozyd, których finansowanie również obejmuje wskazanie D.45 (czerwienica prawdziwa). Niemniej jednak, ponieważ leków tych nie wskazano w wytycznych klinicznych nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie, a także przy wyborze komparatora dla RoPeg.

W tabeli poniżej na podstawie odnalezionych wytycznych przedstawiono leki rekomendowane do stosowania w leczeniu czerwienicy prawdziwej wraz z opisem finansowania tych leków w Polsce.

Tabela 7.
Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce leków stosowanych w terapii PV

Lek (nazwa handlowa)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
Hydroksymocznik (Hydroxyurea medac®, Hydroxycarbamid Teva®)	Bezpłatny do limitu	Nowotwory złośliwe
	Bezpłatny	Załącznik C.29, w tym D.45 (czerwienica prawdziwa)
Interferon alfa-2a (Roferon-A®)	Niefinansowany w Polsce.	
Interferon alfa-2b (IntronA®)	Niefinansowany w Polsce.	
Peginterferon alfa-2a (Pegasys®)	Bezpłatny	Załącznik B.1: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) Załącznik C.79a, w tym D.45 (czerwienica prawdziwa) oraz załącznik C.79b
Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)	Niefinansowany w Polsce.	

Lek (nazwa handlowa)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
Ruksolitynib (Jakavi®)	Bezpłatny	Załącznik B.81: Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)
Busulfan (Myleran®)	Bezpłatny do limitu	Nowotwory złośliwe
	Bezpłatny	Załącznik C4 (niefinansowany w ramach kodu D.45)
Anagrelid (np. Thromboreductin®)	Bezpłatny	Załącznik C.72, w tym D.45 (czerwienica prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie)
Kwas acetylosalicylowy (np. Aspirin®)		Niefinansowany w Polsce.
Radioaktywny fosfor (³² P)		Niefinansowany w Polsce.
Pipobroman (Vercyte®)		Niefinansowany w Polsce.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.*

5. Komparatory

W *Wytycznych AOTMiT* zaleca się, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy o refundacji* w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Przy wyborze opcji terapeutycznej leczenia PV kluczowa jest ocena chorych pod kątem ryzyka zakrzepowego. Do grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych kwalifikuje się chorych poniżej 60. r.ż. bez epizodu zakrzepowo-zatorowego w wywiadzie, natomiast wysokie ryzyko powikłań stwierdza się w przypadku wieku chorych >60 lat i/lub dodatnim wywiadem zakrzepowym. Jako podstawową metodę terapeutyczną leczenia wszystkich chorych na PV wytyczne kliniczne wymieniają upusty krwi (w celu utrzymania hematokrytu poniżej 45%) oraz niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg). Dodatkowo chorzy z grupy

zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych kwalifikują się do rozpoczęcia terapii cytoredukcyjnej (takiej terapii wymagają także chorzy źle tolerujący krwiopusty, z bardzo częstą potrzebą krwiopustów, progresywną lub objawową splenomegalią lub progresywną leukocytozą). Wszystkie wytyczne kliniczne zalecają spójnie zastosowanie hydroksymocznika lub IFN alfa (I linia leczenia). W ramach II linii leczenia chorzy mogą być leczeni HU lub IFN alfa zamiennie względem pierwszej linii leczenia. W dalszej kolejności lub w szczególnych grupach chorych autorzy wytycznych klinicznych wymieniają terapie takie jak busulfan (chorzy >70 r.ż.), ruksolitynib w przypadku oporności lub nietolerancji HU, anagrelid, fosfor radioaktywny czy leczenie skojarzone.

Hydroksymocznik jest aktualnie finansowany w Polsce w czerwienicy prawdziwej w ramach załącznika C.29.

Jedynym refundowanym obecnie interferonem we wskazaniu czerwienica prawdziwa (ICD-10: D.45) jest pegylowany interferon alfa-2a (produkt leczniczy Pegasys®). Zgodnie z treścią załącznika C.79a jego zastosowanie jest ograniczone do:

- chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane;
- młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego;
- kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego.

Busulfan nie jest obecnie finansowany w Polsce w leczeniu czerwienicy prawdziwej (kod ICD-10 D.45). Ruksolitynib jest finansowany jedynie w ramach programu lekowego w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1). We wskazaniu czerwienica prawdziwa finansowany jest anagrelid. Niemniej jednak jego zastosowanie dotyczy wyłącznie współwystępowania nadpłytkowości odpornej na leczenie. Z tych powodów wymienione leki nie zostały uznane za komparatory dla ropeginterferonu alfa-2b.

Należy zauważyć, że pomimo iż zarówno hydroksymocznik, jak i interferony wskazane są obecnie w wytycznych klinicznych zamiennie odpowiednio jako I lub II linia leczenia, obecna specyficzna sytuacja refundacyjna w Polsce umiejscawia hydroksymocznik w I. linii leczenia czerwienicy prawdziwej, natomiast peg-INF 2a w II-giej linii leczenia (u większości chorych).

Dodatkowo warto zaznaczyć, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 12.06.2020 r. istnieje zagrożenie, że produkt leczniczy Pegasys® (peginterferon alfa-2a),

będący jedną z głównych opcji leczenia cytoredukcyjnego oraz obecnie jedynym finansowanym ze środków publicznych interferonem w leczeniu czerwienicy prawdziwej, nie będzie dostępny na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, co może pozbawić chorych opcji skutecznego leczenia [Obwieszczenie MZ 2020]. **Ograniczenie dostępności do IFN dla chorych jako brak jednego z podstawowych terapii na PV, stworzy potrzebę terapeutyczną, która może zostać zaspokojona przez zapewnienie chorym dostępu do produktu leczniczego Besremi®.**

Analiza dostępnych danych wskazuje, że chorzy z niepowodzeniem leczenia cytoredukcyjnego opartego o stosowanie HU lub interferonu alfa najprawdopodobniej otrzymają tzw. najlepszą dostępną terapię (BAT, ang. *best available treatment*)/najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) lub nie będą kontynuować żadnej terapii. Oznacza to, że pomimo niesatysfakcjonującej odpowiedzi na zastosowane dotychczas leczenie chory może nadal je otrzymywać, ponieważ inne opcje terapeutyczne są nieosiągalne. Prowadzi to do suboptymalnej terapii chorych na PV, a w związku z tym nieosiągnięcia celów terapeutycznych.

Pegylowany interferon alfa-2a nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu PV, zatem finansowany jest pozarejestacyjnie. Za prawidłowe dawkowanie peg-IFN alfa-2a przyjęto dawkowanie wymienione w wytycznych klinicznych jako zazwyczaj stosowane: 45-180 µg raz w tygodniu.

Na podstawie wszystkich powyższych informacji stwierdzono, że zgodnie z aktualną praktyką kliniczną i obecną sytuacją refundacyjną w Polsce potencjalnymi komparatorami dla ropeginterferonu alfa-2b w leczeniu chorych na czerwienicę prawdziwą są:

- **hydroksymocznik;**
- **peginterferon alfa-2a;**
- **najlepsza terapia wspomagająca (BSC).**

5.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji uznanych za komparatory dla leku Besremi® w analizowanym wskazaniu wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

Tabela 8.
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Peginterferon alfa-2a	Hydroksymocznik
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony Kod ATC: L03AB11	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe Kod ATC: L01 XX 05
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 20 czerwca 2002 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH	Data rejestracji: 15.01.1973 r., Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Działanie leku	Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys®) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksygliholu polietylenowego). Produkt leczniczy Pegasys® wykazuje w warunkach <i>in vitro</i> działanie przeciwwirusowej antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.	Hydroksykarbamid jest antymetabolitem, cytostatykiem fazowo swoistym, działającym wybiórczo na fazę S cyklu komórkowego. Lek powoduje zatrzymanie wzrostu komórek w interfazie G ₁ -S, co jest korzystne dla prowadzonej równocześnie radioterapii, gdyż wrażliwość komórek nowotworowych w fazie G ₁ na napromienianie jest zwiększona Działanie produktu leczniczego polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydowej - enzymu katalizującego przekształcenie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów, a w konsekwencji na hamowaniu syntezy DNA, bez zahamowania syntezy RNA i białek. Hydroksymocznik także bezpośrednio uszkadza DNA jako inhibitor odbudowy DNA.
Zarejestrowane wskazanie	<u>Produkt leczniczy Pegasys® wskazany jest w leczeniu:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B; • przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C. 	Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva® wskazany jest w leczeniu przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych takich jak: <ul style="list-style-type: none"> • czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, • przewlekła białaczka szpikowa (CML), • nadpłytkowość samoistna (trombocytemia), • zwłóknienie szpiku (osteomielifibroza).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecane jest stosowanie produktu leczniczego Pegasys® w dawce 180 mikrogramów raz w tygodniu. W niektórych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki do 135, 90 lub 45 mikrogramów. Produkt leczniczy	<u>Dawkowanie*</u> <u>Czerwienica prawdziwa</u> Leczenie czerwienicy prawdziwej należy rozpocząć od dawki dobowej 15-20 mg/kg mc. Dawkę hydroksykarbamidu należy dostosować indywidualnie, aby wartość hematokrytu utrzymywać poniżej 45 %, a liczbę płytek krwi poniżej 400 x 10 ⁹ /l. U większości pacjentów można to osiągnąć, stosując hydroksykarbamid w terapii ciągłej w przeciętnej dawce od 500 do

Komparator	Peginterferon alfa-2a	Hydroksymocznik
	Pegasys® podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym. ⁷	1000 mg na dobę. Jeżeli wartość hematokrytu i liczbę płytek krwi można dostatecznie kontrolować, terapię należy kontynuować przez czas nieokreślony. <u>Sposób przyjmowania</u> Lek podaje się doustnie.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny. Wskazanie: peginterferon alfa-2a jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach: <u>katalogu B.1: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.2)</u> <u>katalogu C.79: w tym D.45 (czerwienica prawdziwa)</u>	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny. Wskazanie: hydroksymocznik jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach: <u>nowotwory złośliwe katalog C.29: w tym D.45 (czerwienica prawdziwa)</u>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Pegasys®, ChPL Hydroxycarbamid Teva® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 [ChPL Pegasys®, ChPL Hydroxycarbamid Teva®, Wykaz leków refundowanych]

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

⁷ przedstawione dawkowanie nie odnosi się do analizowanego wskazania (czerwienica prawdziwa), ponieważ produkt leczniczy Pegasys® w leczeniu chorych na czerwienicę prawdziwą stosowany jest pozarejestacyjnie (*off-label*)

W ramach analizy klinicznej dla ropeginterferonu alfa-2b w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena odpowiedzi na leczenie – ocena hematologiczna (poziom Ht w surowicy, odpowiedź na leczenie wg kryteriów ELN i IWG-MRT);
- ocena odpowiedzi na leczenie – ocena molekularna (ocena obciążenia allelem *JAK2 V617F*);
- ocena jakości życia;
- ocena nasilenia objawów choroby;
- profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na nasilenie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą

uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ropeginterferonu alfa-2b oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS określonym w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zespoły mielodysplastyczne, nadpłytkowość samoistna (ET). Kobiety w ciąży.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Współwystępowanie zakażeń ogólnoustrojowych, tj. wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B, typu C, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).
Interwencja	<p>Ropoginterferon alfa-2b podawany we wstrzykiwaczu podskórnie (s.c.) w monoterapii, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Besremi®</i> [ChPL Besremi].</p> <p>Dawkowanie należy dostosować indywidualnie począwszy od dawki 100 µg (lub 50 µg u chorych 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>	Inna niż wymieniona.
Komparatory ⁸	<ol style="list-style-type: none"> Hydroksymocznik Peginterferon alfa-2a podawany podskórnie (produkt leczniczy Pegasys®); <p>Komentarz: Peginterferon alfa-2a zgodnie z danymi refundacyjnymi stosowany jest pozarejestacyjnie w populacji chorych na PV, wobec czego będą włączane badania niezależnie od zastosowanego schematu dawkowania⁹. 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"> 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 	Niezgodne z założonymi

⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>(ELN) i Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (IWG-MRT);</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	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 ¹⁰)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych 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.

¹⁰ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

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

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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 leków¹¹ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane.

¹¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla ropeginterferonu alfa-2b stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

- badanie RCT *PROUD-PV* wraz z przedłużeniem *CONTINUATION-PV*: otwarte badanie III fazy;
- badanie jednoramienne I/III fazy *PEGINVERA-PV*: długoterminowe badanie eksperymentalne;
- badanie jednoramienne *PEN-PV*: eksperymentalne badanie III fazy.

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Besremi® (ropeginterferon alfa-2b) u chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Besremi® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych liczby lat życia skorygowana jego jakością (QALY) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany

inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Dla porównania ocenianej technologii wnioskowanej oraz komparatora, dla którego nie zostaną wykazane różnice istotne statystycznie oraz klinicznie, przeprowadzona będzie analiza minimalizacji kosztów, polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji oraz komparatora.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości.

Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej. W przypadku analizy kosztów-użyteczności będzie to cena gwarantującą opłacalność kosztową, a dla analizy minimalizacji kosztów cena progowa, która oznacza taką cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej będzie równa zero.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Besremi® (ropeginterferon alfa-2b) u chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Besremi® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Besremi® ze środków publicznych w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 10.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej wg WHO.....	13
Tabela 2. Kryteria różnicowe czerwienicy.....	15
Tabela 3. Kryteria odpowiedzi na leczenie wg ELN i IWG-MRT.....	19
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia czerwienicy prawdziwej.....	28
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	40
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Besremi®	44
Tabela 7. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce leków stosowanych w terapii PV	46
Tabela 8. Charakterystyka komparatorów	50
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	54
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem</i> <i>MZ</i>	61

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AWSOZ	██████████, <i>Besremi® (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą – analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA, 2020 r.
Barosi 2014	Barosi G., Vannucchi A., De Stefano V. i in. <i>Identifying and addressing unmet clinical needs in Ph-neg classical myeloproliferative neoplasms: a consensus-based SIE, SIES, GITMO position paper</i> . <i>Leukemia Research</i> 2014, 38:155-160
Chapman 2019	Chapman J., Azevedo A., M., <i>Splenomegaly</i> , StatPearls [Internet], https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430907/ (data dostępu: 17.07.2020 r.)
ChPL Besremi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besremi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 30.06.2020 r.)
ChPL Hydroxycarbamid Teva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydroxycarbamid Teva®, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_HydroxycarbamidTEVA.pdf (data dostępu 05.08.2020 r.)
ChPL IntronA	Charakterystyka Produktu Leczniczego IntronA®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 26.08.2020 r.)
ChPL Pegasys	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys®, https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/pegasys_ampulkostrzykawka.pdf (data dostępu 05.08.2020 r.)
ChPL Roferon-A	Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-A®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9179 (data dostępu 26.07.2020 r.)
Crisà 2017	Crisà E., Cerrano M., Beggiato E. i in., <i>Can pegylated interferon improve the outcome of polycythemia vera patients?</i> , <i>Journal of hematology & oncology</i> , 2017 10 (1): 15
EMA CHMP 2018	European Medicines Agency, <i>Summary of opinion (initial authorisation), 13 December 2018, EMA/CHMP/867687/2018, Besremi ropeginterferon alfa-2b</i>
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> , <i>Blood</i> 2015, 126 (15): 1762-1769
Gisslinger 2016	Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. i in., <i>475 Final Results from PROUD-PV a Randomized Controlled Phase 3 Trial Comparing Ropeginterferon Alfa-2b to Hydroxyurea in Polycythemia Vera Patients</i> , 58th ASH Annual Meeting and Exposition 2016, 128 (22): 475
Griesshammer 2015	Griesshammer M., Gisslinger H., Mesa R., <i>Current and future treatment options for polycythemia vera</i> . <i>Ann Hematol</i> 2015, 94: 901-910
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> , Version 6, 2019, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 14.10.2020 r.)
Kiladjian 2008	Kiladjian J. J., Cassinat B., Chevret S. i in., <i>Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera</i> , <i>Blood</i> 2008, 112 (8): 3065-3072
Lelonek 2018	Lelonek E., Matusiak Ł., Wróbel T. i in., <i>Burden of aquagenic pruritus in polycythaemia vera</i> , <i>Acta dermato-venereologica</i> 2018, 98 (1-2): 185-190
Mehta 2014	Mehta J., Wang H., Fryzek J. i in., <i>Health resource utilization and cost associated with myeloproliferative neoplasms in a large United States health plan</i> , <i>Leukemia & Lymphoma</i> 2014, 55(10): 2368-2374

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Mesa 2018	Mesa R., Boccia R. V., Grunwald M. R. i in., <i>Patient-Reported Outcomes Data From REVEAL at the Time of Enrollment (Baseline): A Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States</i> , <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> 2018, 18 (9): 590-596
MKChiPZ	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://icd.who.int/browse10/2016/en#/D45 (data dostępu: 02.04.2019 r.)
Moulard 2014	Moulard O., Mehta J., Fryzek J., i in., <i>Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union</i> , <i>European journal of haematology</i> 2014, 92 (4): 289-297
Obwieszczenie MZ 2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2020 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
Orphanet 2020	Orphanet: czerwienica prawdziwa, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=8747&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=polycythemia-vera&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Czerwienica-prawdziwa&title=Czerwienica%20prawdziwa&search=Disease_Search_Simple (data dostępu 10.09.2020 r.)
Quintas-Cardama 2013	Quintas-Cardama A., Abdel-Wahab O., Manshouri T. i in., <i>Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α-2a</i> , <i>Blood</i> 2013, 122 (6): 893-901
Raedler 2014	Raedler L. <i>Diagnosis and management of polycythemia vera. Proceedings from a multidisciplinary roundtable</i> . <i>Am Health Drug Benefits</i> 2014, 7 (7 suppl3): S36-S47
Rozporządzenie MZ 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
Sacha 2014	Sacha T., <i>Jakość życia chorych na samoistne włóknienie szpiku jako istotny parametr oceny skuteczności terapii</i> . <i>Hematologia</i> 2014, 5 (2): 95-104
Spivak 2017	Spivak J., <i>Myeloproliferative Neoplasms</i> , <i>N Engl J Med</i> 2017, 376: 2168-2181
Szczeklik 2018	Szczeklik A., Gajewski P., <i>Interna Szczeklika 2018</i> . Medycyna Praktyczna, Kraków, wydanie 9
Them 2015	Them N. C., Bagiński 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
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
Wagner 2020	Wagner S.M., Melchardt T., Greil R., <i>Ropeginterferon alfa-2b for the treatment of patients with polycythemia vera</i> , <i>Drugs of Today</i> 2020, 56(3): 195-202
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Wytyczne i rekomendacje	
AHS 2020	Albert Health Services, <i>Polycythemia Vera (PV). Effective Date: February, 2020</i>
BSH 2019	McMullin M. F., Harrison C. N., Ali S. i in., <i>A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline</i> , <i>British Journal of Haematology</i> 2019, 184: 176-191

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Burgstaller 2018	Burgstaller S., Buxhofer-Ausch V., Sliwa T. i in., <i>Austrian recommendations for the management of polycythemia vera</i> . Wiener klinische Wochenschrift 2018, 130 (17-18): 535-542
CEMPO 2018	Hatalova A., Schwarz J., Gotic M. i in., <i>Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera</i> , European Journal of Haematology 2018, 101 (5): 654-664
ELN 2018	Barbui T., Tefferi A., Vannucchi A. M. I in., <i>Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet</i> , Leukemia 2018, 32 (5): 1057-1069
ESMO 2015	Vannucchi A. M., Barbui T., Cervantes F. i in., <i>Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Annals of Oncology 2015, 26: 85-99
NCCN 2020	Gerds A. T., Gotlib J., Bose P. i in., <i>Myeloproliferative neoplasms, version 1.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology</i> , Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2020
NHS 2020	North Central and East London Cancer Alliance, <i>Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines. Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms. Part 4: Myeloproliferative Neoplasms</i> , 2020
NMPM 2017	Andersen C. L., Andreasson B., Hasselbalch H. i in., <i>Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis</i> , Nordic MPN study group 2017
ORP 2014	AOTMiT, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> , 1-2
ORP 2019	AOTMiT, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnych peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych</i> , 1-3
PTOK 2020	Góra-Tybor J., <i>Czerwienica prawdziwa, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> , 2020: 55-65
RP 2013	AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 23/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: Czerwienica prawdziwa</i> , 1-5
RP 2014a	AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 56/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie peginterferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D45, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</i> , 1-5
RP 2014b	AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 127/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie produktu leczniczego interferonu alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</i> , 1-4