



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon  $\alpha$ -2b)  
w ramach katalogu chemioterapii**

w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu  
czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4232.1.2021

Data ukończenia: 21.07.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Alexion Europe SAS

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy Alexion Europe SAS

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Alexion Europe SAS

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASA</b>	kwas aminosalicylowy
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BCR-ABL</b>	chromosom Philadelphia (ang. the Philadelphia chromosome)
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	najlepsza opieka wspomagająca/najlepsze dostępne leczenie
<b>BSH</b>	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. British Society of Haematology)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHR</b>	całkowita odpowiedź hematologiczna
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>COVID-19</b>	ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2
<b>CR</b>	pełna odpowiedź na leczenie
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EAN</b>	europejski kod towarowy (ang. European Article Number)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EPO</b>	erytropoetyna
<b>ET</b>	nadpłytkowość samoistna
	The European Union reference dates
<b>EURD</b>	<i>to wyczerpujący wykaz substancji czynnych i połączeń substancji czynnych zawartych w produktach leczniczych podlegających różnym pozwoleniom na dopuszczenie do obrotu, wraz z odpowiednimi datami odniesienia w UE, częstotliwościami składania raportów PSUR i powiązаныmi punktami dostępu do danych</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GFR</b>	wskaźnik przesądzania kłębuszkowego
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny

<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>Hb/HGB</b>	hemoglobina
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem
<b>Ht/HCT</b>	hematokryt
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HU</b>	hydroksymocznik
<b>ICD-10</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IFN</b>	interferon
<b>INFAR</b>	receptor międzybłonowy interferonu alfa
<b>IPSS</b>	skala prognostyczna dla pierwotnej mielofibrozy (ang. International Prognostic Scoring System)
<b>JAK (1,2)</b>	kinaza janusowa (1,2)
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
<b>Lek</b>	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MDS</b>	zespół mielodysplastyczny
<b>MF</b>	mielofibroza
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	wskaźnik odpowiedzi na leczenie
<b>pegIFN</b>	pegylowany interferon alfa-2a (peginterferon)
<b>PESEL</b>	Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLT</b>	płytki krwi/trombocyty
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>post-ET MF</b>	mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej
<b>post-PV MF</b>	mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PV</b>	czerwieńca prawdziwa
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

<b>QoL</b>	jakość życia
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RMP</b>	Risk Management Plan
<b>ropegIFN</b>	ang. pegylated proline-interferon alpha-2b, ropeginterferon alfa-2b (ropeginterferon)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>STAT</b>	aktywator białek transkrypcyjnych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji</i>
<b>TYK</b>	kinaza tyrozynowa
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>WBC</b>	liczba białych krwinek/leukocyty
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji <i>podmiot odpowiedzialny, przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, wytwórcę wyrobów medycznych, jego autoryzowanego przedstawiciela, dystrybutora albo importera, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 186 i 1493 oraz z 2021 r. poz. 255), a także podmiot działający na rynku spożywczym</i>
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZW (B, C)</b>	wirusowe zapalenie wątroby (typu B, C)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	27
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51
4.2.1.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	55

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>56</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	56
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	56
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.2.1. Wyniki analizy progowej .....	58
5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	59
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	59
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	60
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	60
5.4. Komentarz Agencji .....	60
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>61</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	61
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	61
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	67
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	69
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>70</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>71</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>72</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>74</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>76</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>81</b>
<b>13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA</b> .....	<b>82</b>
<b>14. Źródła</b> .....	<b>83</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.05.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.255.2021.5.APR

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250  $\mu$ g/0,5 ml 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 09007653000976
  - Wnioskowane wskazanie:  
do stosowania w monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Wnioskodawca:

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstrasse, 91, IIL  
1160, Wiedeń,  
Austria

---

Podmiot odpowiedzialny:

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstrasse 91/II f  
1160 Wiedeń  
Austria

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17 maja 2021 r., znak PLR.4500.255.2021.5.APR (data wpływu do AOTMiT 17.05.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250  $\mu$ g/0,5 ml, 1, wstrzyk., kod EAN: 09007653000976,

w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7 czerwca 2021 r., znak OT.4232.1.2021.MKS.7. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 28 czerwca 2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii, [REDACTED], Wersja 1.0, Warszawa, 06.11.2020 r.
- Analiza kliniczna dla leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 25.06.2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 25.06.2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 25.06.2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 25.06.2021 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym, kod EAN: 09007653000976
<b>Kod ATC</b>	L03AB15 – ropeginterferon alfa-2b L – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L03A – leki immunostymulujące L03AB – interferony
<b>Substancja czynna</b>	ropeginterferon alfa-2b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	monoterapia u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Faza dostosowania dawki</b></p> <p>Dawka jest dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta począwszy od zalecanej dawki 100 mikrogramów (lub 50 mikrogramów u pacjentów otrzymujących inne leczenie cytoredukcyjne). Dawkę należy stopniowo zwiększać o 50 mikrogramów co dwa tygodnie (przy jednoczesnym, stopniowym zmniejszaniu innego leczenia cytoredukcyjnego, jeżeli jest to uzasadnione) aż do osiągnięcia stabilizacji parametrów hematologicznych (hematokryt &lt;45%, płytki krwi &lt;400 x 10<sup>9</sup>/l i leukocyty &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l). Maksymalna zalecana dawka pojedyncza wynosi 500 mikrogramów wstrzykiwana co dwa tygodnie.</p> <p><b>Faza podtrzymania dawki</b></p> <p>Dawkę, przy której ustabilizowano parametry hematologiczne, należy podawać przez co najmniej 1,5 roku w dwutygodniowych odstępach. Następnie, w zależności od reakcji pacjenta, można skorygować dawkę i (lub) wydłużyć odstępy między kolejnymi podawaniami leku do maksymalnie czterech tygodni.</p> <p>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>
<b>Droga podania</b>	<p>do podawania podskórnego</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Ten produkt leczniczy jest wskazany do długotrwałego leczenia i może być podawany przez lekarza, pielęgniarkę, członka rodziny lub chorego, znających zasady wykonywania wstrzyknięć podskórnych za pomocą napełnionego wstrzykiwacza półautomatycznego.</p> <p>Należy postępować zgodnie z instrukcją użycia zawartą w ulotce dla pacjenta.</p> <p>Zalecane miejsce wstrzyknięcia to skóra brzucha dookoła pępka, lecz w odległości co najmniej 5 cm od niego, lub udo. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejsca, w których skóra jest podrażniona, zaczerwieniona lub zakażona albo gdzie widoczne są wylewy podskórne lub blizny. Dawki podawane za pomocą wstrzykiwacza można zwiększać o 50 <math>\mu</math>g w zakresie 50–250 <math>\mu</math>g.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Rpeginterferon alfa-2b jest to kowalencyjnie sprzężony interferon alfa-2b, wytwarzany z użyciem technologii rekombinowanego DNA w komórkach Escherichia coli, z cząsteczką metoksyglukolu polietylenowego (mPEG).

	<p>Siła działania tego produktu leczniczego nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka z tej samej klasy terapeutycznej</p> <p>Ropoginterferon alfa-2b to rekombinowany interferon alfa-2b sprzężony z dwuramiennym glikolem metoksy polietylenowym (mPEG) przy podstawieniu jednego mola polimeru na mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 kDa, z czego cząsteczka PEG stanowi w przybliżeniu 40 kDa.</p> <p>Interferon alfa należy do klasy interferonów typu I, które wykazują działanie komórkowe, wiążąc się z receptorem międzybłonowym nazywanym receptorem interferonu alfa (INFAR). Wiązanie z INFAR uruchamia zstępującą kaskadę sygnałową poprzez aktywację kinaz, w szczególności kinazy janusowej 1 (JAK1), kinazy tyrozynowej 2 (TYK2) i aktywatora białek transkrypcyjnych (STAT). Translokacja jądrowa białek STAT kontroluje różne programy ekspresji genów i warunkuje różne odpowiedzi komórkowe. Interferon alfa wykazuje także hamujący wpływ na proliferację krwiotwórczych komórek progenitorowych i komórek progenitorowych fibroblastów w szpiku kostnym oraz antagonizm wobec czynników wzrostu i innych cytokin, które mają udział we włóknieniu szpiku. Mechanizmy te mogą uczestniczyć w działaniu leczniczym interferonu alfa u chorych z czerwienicą prawdziwą.</p> <p>Ponadto wykazano, że interferon alfa może zmniejszyć zawartość zmutowanego allela JAK2V617F u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (mutacja punktowa V617F w kinazie JAK2 jest cechą charakterystyczną czerwienicy prawdziwej i występuje u około 95 % chorych).</p>
--	--

Źródło: ChPL Besremi

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 2019 r. EMA pozwolenie nr: EU/1/18/1352/001
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Besremi jest wskazany do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nie <sup>1</sup>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Besremi, EMA

W ChPL Ultomiris w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), przedstawionym w dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków (EMA);
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek korzyści do ryzyka, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowo, w ChPL Ultomiris wspomniano, iż dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie wskazują szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ropeginterferonu alfa-2b na rozród i rozwój potomstwa. Wykazano, że interferon alfa

<sup>1</sup> Ten produkt nie jest już lekiem sierocym, pierwotnie został oznaczony jako lek sierocy decyzją z dnia 9 grudnia 2011 r.

Besremi zostało wycofane ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych, decyzja EMA/47444/2019, 19 grudnia 2018 r. na wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w momencie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/besremi-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/besremi-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)

ma działanie poronne na ssaki z rządu naczelnych i przewiduje się, że ropeginterferon alfa-2b ma podobny wpływ. Nie oceniono wpływu na płodność. Nie wiadomo, czy substancja czynna produktu leczniczego przenika do mleka zwierząt doświadczalnych lub mleka ludzkiego.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) nie dokonała na czas sporządzania niniejszej analizy rejestracji leku Besremi w leczeniu czerwienicy prawdziwej. Odnaleziono informację, że ostateczne zatwierdzenie produktu leczniczego Besremi w USA może nastąpić po pomyślnej inspekcji zakładów produkcyjnych PharmaEssentia przez urzędników FDA. Z powodu pandemii COVID-19 nie mogli jeszcze podróżować na Tajwan w celu inspekcji zakładów produkcyjnych, co jest wymogiem dla każdego nowego zatwierdzenia leku przez FDA<sup>2</sup>.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Besremi był dotychczas przedmiotem zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego w AOTMiT w 2020 r., ocena dotyczyła wskazania innego niż wnioskowane – mielofibroza (ICD10: C96.7) w przebiegu nadpłytkowości samoistnej w populacji pacjentów dorosłych po uprzednim zastosowaniu interferonu, interferonu pegylowanego oraz z przeciwwskazaniami do leczenia ruksolitynibem w ramach obowiązującego programu lekowego B.81, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Rada Przejrzystości uznała wówczas za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Besremi<sup>3</sup>. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważał również za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Besremi we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej<sup>4</sup>.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach chemioterapii, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	monoterapia u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii
--	---

<sup>2</sup> BESREMi (Rpeginterferon alfa-2b) deemed safe and efficacious by the US FDA, Wiedeń, 15.03.2021 r.  
<https://edomexaldia.com/2021/03/15/besremi-ropeginterferon%e2%80%afalfa-2b-deemed-safe-and-efficacious-by-the-us-fda/>

<sup>3</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/323/ORP/U\\_2\\_12\\_11012021\\_o\\_9\\_Besremi\\_ropeginterferon%20alfa-2b\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/323/ORP/U_2_12_11012021_o_9_Besremi_ropeginterferon%20alfa-2b_RDTL.pdf)

<sup>4</sup> Opinia Agencji nr 6/2021 z dnia 15 stycznia 2021 r.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/323/REK/BPOpinia%20RDTL\\_nr\\_6\\_2021\\_Besremi\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/323/REK/BPOpinia%20RDTL_nr_6_2021_Besremi_BIP.pdf)

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Ropoginterferon alfa-2b zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji jest wnioskowany jako lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń stosowania, czyli w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii u pacjentów dorosłych w postaci monoterapii. Treść wnioskowanego wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Analitycy Agencji po dokonanej analizie treści złożonej dokumentacji oraz wniosku nie mają zastrzeżeń zarówno co do kwalifikacji kategorii dostępności refundacyjnej jak i poziomu odpłatności.

Wątpliwości analityków wzbudza kwalifikacja do nowej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto zgodnie z ust. 2 do [wspólnej] grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający (...) podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. Według aktualnych ChPL dla peginterferonu i ropeginterferonu uznano, że produkty nie różnią się drogą podania (do podawania podskórnego), postacią farmaceutyczną (roztwór do wstrzykiwań), główną grupą farmakoterapeutyczną (leki immunostymulujące, interferony). Mechanizm działania w obydwu przypadkach odniesiono do mechanizmu działania klasy interferonów. Mając na uwadze powyższe zapisy oraz argumentację wnioskodawcy przedstawioną w rozdziale 8.1 AWB, mechanizmy działania ropeginterferonu alfa-2b oraz peginterferonu alfa-2a są do siebie zbliżone, jednak ze względu na odmienną budowę obu cząsteczek występują pewne różnice farmakokinetyczne (różny profil wchłaniania i wydalania leku – czas osiągnięcia maksymalnego czasu stężenia leku we krwi, okres półtrwania itd.), które mają wpływ na różnice w częstotliwości podawania obu leków. (...) Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RoPeg nad Peg-IFN alfa-2a, jednak leczenie produktem leczniczym Besremi w opinii wnioskodawcy może mieć potencjalny wpływ na poprawę jakości życia, (...) w opinii analityków Agencji nie przedstawiono dowodów pozwalających na wyodrębnienie nowej grupy limitowej.

Problem wydaje się analogiczny do oceny produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) oraz jego kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej z Solirisem (ekulizumab), postępowania prowadzone w 2021 r. nr BIP: 16/2021<sup>5</sup>, 92/2021<sup>6</sup>. Produkty również mają zbliżony mechanizm działania, rawulizumab ma dłuższy okres półtrwania niż ekulizumab, rawulizumab może przyczyniać się do poprawy jakości życia, brak wykazanej wyższości w badaniach. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie we wspólnej grupie limitowej, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją [redacted]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Kod ICD-10 D45 – czerwienica prawdziwa

Czerwienica prawdziwa (PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL(-). Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona liczba erytrocytów, przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi.

Źródło: PTOK 2020, Szczeklik 2018

<sup>5</sup> Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem, SRP nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/016/SRP/U\\_15\\_97\\_06042021\\_s\\_42\\_Ultomiris\\_rawulizumabum.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/SRP/U_15_97_06042021_s_42_Ultomiris_rawulizumabum.pdf)

<sup>6</sup> Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D 59.3 rawulizumabem

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/092/SRP/U\\_27\\_165\\_28062021\\_s\\_81\\_Ultomiris\\_rawulizumabum.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/092/SRP/U_27_165_28062021_s_81_Ultomiris_rawulizumabum.pdf)

## Rozpoznanie i klasyfikacja

U większości chorych na PV w momencie rozpoznania choroby występują objawy kliniczne. Do najczęstszych należą: ból głowy, świąd skóry (zwłaszcza po gorącej kąpiel), zmęczenie i wzmożona potliwość. U 50 – 80% chorych stwierdza się powiększenie śledziony, zaczerwienienie twarzy (plethora) i nastryknięcie spojówek, u 40% powiększenie wątroby. Około 30% chorych zgłasza zawroty głowy, zaburzenia widzenia, spadek masy ciała, ból brzucha, erytromelalgię (zaczerwienienie oraz bolesność dłoni i stóp). W przypadku 20% chorych rozpoznanie wiąże się z wystąpieniem powikłania zakrzepowego, takiego jak: przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu, zawał serca, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari). U około 15% pacjentów w okresie 2 lat poprzedzających rozpoznanie wystąpił epizod zakrzepicy tętniczej lub żyłnej. Część osób przy rozpoznaniu ma objawy krwotoczne: krwawienie z nosa (ok. 15%), krwawienie z przewodu pokarmowego (u 5%). Do rzadszych objawów należą owrzodzenia skóry i dna moczaniowa.

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się podwyższone stężenie hemoglobiny (Hb): powyżej 16,5 g/dl u mężczyzn i powyżej 16,0 g/dl u kobiet lub hematokrytu (Ht): powyżej 49% u mężczyzn i powyżej 48% u kobiet. U ponad 50% chorych obserwuje się zwiększoną liczbę płytek krwi (PLT, platelets), a u około 40% — zwiększoną liczbę leukocytów (głównie neutrofilów, może wystąpić bazofilia).

Charakterystyczna jest obecność nietypowych megakariocytów o różnej wielkości, z hiperlobulacją jąder. U 96% osób z PV stwierdza się mutację genu JAK2 V617F w eksonie 14. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji eksonu 12 genu JAK2. Badanie cytogenetyczne wykazuje zaburzenia kariotypu u około 15% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: trisomia 8, trisomia 9, del (13q), del (20q). Częstość zaburzeń zwiększa się z czasem, dochodząc do 80% u pacjentów chorujących ponad 10 lat.

**Tabela 5. Kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej**

Parametr	Norma	Wartość diagnostyczna
<b>Hemoglobina</b>	14-18 g/dl mężczyźni 12-16 g/dl kobiety	>16,5 g/dl mężczyźni >16,0 g/dl kobiety
<b>Hematokryt</b>	mężczyźni: 40-51% kobiety: 37-47%	>49% u mężczyzn >48% u kobiet
<b>Erytropoetyna</b>	4,3–29 IU/L	Poniżej normy
<b>Masa krwinek czerwonych</b>	27-31 pg	wzrost masy krwinek czerwonych >25% ponad średnią przewidzianą wartość prawidłową
<b>Szpik</b>	-	bogatokomórkowy z cechami trójukładowej proliferacji linii czerwonekrwinkowej, granulocytowej i megakariocytów
<b>Mutacje</b>	-	V617F JAK2 lub mutacja JAK2 w eksonie 12

Czerwienica prawdziwa wymaga różnicowania z czerwienicą względną (spowodowaną utratą osocza) oraz czerwienicą wtórną (spowodowaną nadmiernym wydzielaniem Epo). Czerwienicę względną obserwuje się w przypadku stanów odwodnienia, najczęściej w przebiegu biegunki, znacznych obrzęków i/lub wysięków, po lekach moczopędnych. Czerwienica wtórna może być następstwem podwyższonego stężenia Epo w przebiegu przewlekłego niedotlenienia tkanek lub produkcji Epo przez komórki guza. Bardzo rzadko ma tło genetyczne związane z mutacją prowadzącą do konstytutywnej aktywacji receptora Epo.

Źródło: PTOK 2020

## Epidemiologia

Zapadalność na PV wynosi około 2-3/100 000 osób/rok (komentarz analityka Agencji: w publikacjach źródłowych nie wskazano czy podana zapadalność odnosi się do populacji polskiej czy ogólnej). Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego, pod koniec grudnia 2020 r. ludność Polski liczyła



38 265 000 osób<sup>7</sup>. Zakładając stały wskaźnik zapadalności, oznaczałoby to około 957 nowych zachorowań rocznie. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn.

Zachorowania występują najczęściej między 40. a 80. r.ż., mediana wieku zachorowania wynosi 60-65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40 r.ż.

Źródło: PTOK 2020, Szczeklik 2018

### Rokowanie

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo. Następnie pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością i pozaszpikową hematopoezą prowadzącą do powiększenia śledziony i wątroby.

10-letnie ryzyko wystąpienia zakrzepicy wynosi >20%.

U 25% chorych na PV w okresie 20 lat dochodzi do transformacji we włóknienie szpiku (post-PV MF / PPV MF), rozwija się niedokrwistość. 20-letnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS) wynosi >10%.

Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, jednakże w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie z powodu transformacji czerwienicy we wtórne włóknienie szpiku lub w MDS/AML oraz zakrzepicy. Czas przeżycia chorych na PV rozpoznaną około 60. roku życia, leczonych krwiopustami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytoredukcyjną (HU lub IFN alfa) nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak u pacjentów poniżej 40. roku życia, mimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

U 1–3% pacjentów po około 10 latach obserwacji, PV transformuje do AML. Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe, ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U około 6% pacjentów po medianie obserwacji 10 lat następuje transformacja do MF. Mediana przeżycia w przypadku tych chorych wynosi około 3 lat.

Do prognozowania przeżycia w PV służy skala, w której przyznaje się punkty za obecność następujących czynników ryzyka: wiek  $\geq$  67 lat (5 pkt), wiek 57-66 lat (2 pkt), leukocytoza  $\geq$  15 000/ $\mu$ l (1 pkt), zakrzepica żylna w wywiadzie (1 pkt). Mediana przeżycia wynosi w zależności od sumy punktów: 0 pkt – 28 lat, 1-2 pkt – 19 lat,  $\geq$  3 pkt – 11 lat.

Tabela 6. Skala prognostyczna przeżycia chorych na czerwienicę prawdziwą [PTOK 2020]

Czynnik ryzyka	Liczba punktów	Grupa ryzyka	Mediana czasu przeżycia
Wiek $\geq$ 67 lat	5	Niskie – 1 pkt	26 lat
Wiek 57-66 lat	2	Pośrednie – 1-2 pkt	15 lat
WBC $\geq$ 15 G/l	1	Wysokie > 3 pkt	8,3 roku
Zakrzepica żylna w wywiadzie	1		

WBC – liczba krwinek białych (ang. white blood count)

Źródło: PTOK 2020, Szczeklik 2018

### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac nad analizą przeprowadzono badanie rzeczywistej praktyki klinicznej w oparciu o dane gromadzone w bazach płatnika publicznego – NFZ. Wyszukiwano danych dotyczących refundacji wybranych produktów leczniczych u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z klasyfikacją ICD-10 powiązanych z PESEL. Prace

<sup>7</sup> Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 grudnia.

<https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/29/1/ludnosc.stan.i.struktura.oraz.ruch.naturalny.w.przekroju.terytorialnym.na.31.12.2020.pdf>

prowadzono w kilku bazach w celu określenia u jakiej części pacjentów leczonych produktami z katalogu chemioterapii doszło do rozwoju mielofibrozy wtórnej do czerwienicy prawdziwej i przejścia do programu lekowego B.81: leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1).

### Liczebność

Wyszukiwaniem objęto okres lat 2015-2020, z tym że za 2020 na czas sporządzania niniejszego raportu dostępne były dane do 30.06.2020, rozpoznanie ICD-10 D45 z podziałem na główne i współistniejące, produkty lecznicze zawierające substancje czynne finansowane ze środków publicznych we wskazaniu czerwienicy prawdziwa zarówno jako wskazania rejestracyjne jak i inne niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego (wskazania off-label): Interferonum alfa-2a (Roferon-a), Peginterferonum alfa-2a (Pegasys), Hydroxycarbamidum (Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac), Dacarbazinum (Dacarbazin Teva, Detimedac), Etoposidum (Etoposid - Ebewe, Etopozyd Accord), Melphalanum (Alkeran).

Liczbę pacjentów ze stwierdzoną czerwienicą prawdziwą, u których zrefundowano wybrane produkty lecznicze w latach 2015-2020 według danych pozyskanych od NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Liczba włączanych do leczenia pacjentów z rozpoznaniem D45 z podziałem na lata i płeć**

Rok pierwszorazowej refundacji jednego z wybranych produktów leczniczych	Liczba pacjentów	Liczba kobiet	Udział (%)	Liczba mężczyzn	Udział (%)
2015	6 013	3 309	55,03%	2 704	44,97%
2016	1 425	789	55,37%	636	44,63%
2017	1 228	664	54,07%	564	45,93%
2018	1 071	598	55,84%	473	44,16%
2019	1 103	588	53,31%	515	46,69%
2020	630	343	54,44%	287	45,56%
<b>Łącznie</b>	<b>11 470</b>	<b>6 291</b>	<b>54,85%</b>	<b>5 179</b>	<b>45,15%</b>

**Tabela 8. Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem D45 w danym roku z podziałem na płeć i typ rozpoznania**

Rok	L. pacj.	K	%	M	%	Główne	%	Wspól.	%
2015	6 013	3 309	55,03%	2 704	44,97%	4 004	66,59%	2 009	33,41%
2016	6 193	3 389	54,72%	2 804	45,28%	4 241	68,48%	1 952	31,52%
2017	6 292	3 426	54,45%	2 866	45,55%	4 519	71,82%	1 773	28,18%
2018	6 305	3 418	54,21%	2 887	45,79%	4 489	71,20%	1 816	28,80%
2019	6 633	3 559	53,66%	3 074	46,34%	4 619	69,64%	2 014	30,36%
2020	5 888	3 145	53,41%	2 743	46,59%	3 954	67,15%	1 934	32,85%
<b>Łącznie</b>	<b>11 470</b>	<b>6 291</b>	<b>54,85%</b>	<b>5 179</b>	<b>45,15%</b>	<b>7 745</b>	<b>67,52%</b>	<b>3 725</b>	<b>32,48%</b>

W analizach przyjęto rok 2015 jako rok referencyjny jeżeli chodzi o kierunki obserwowanych zmian, zgodnie ze zgromadzonymi danymi wykazano, że udział płci na przestrzeni pięciu lat nie uległ znacznym zmianom, czerwienica prawdziwa została zdiagnozowana łącznie u 11 470 pacjentów z czego 55% stanowiły kobiety. Roczny przyrost, czyli analiza daty pierwszej refundacji jednego z analizowanych produktów leczniczych wskazanych i finansowanych w ocenianym wskazaniu, jest na stabilnym poziomie, oszacowana średnia 1206,75 z odchyleniem standardowym 160,50, ze względu na okres pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 w obliczeniach średnich nie uwzględniono danych za 2020 roku, które wyraźnie odbiegają od lat poprzednich. Dane nie wskazują na trend wzrostowy lub spadkowy liczebności populacji docelowej. Analiza pacjentów leczonych w kolejnych



latach wskazuje, że mimo około tysiąca nowych pacjentów rocznie, wzrost łącznej populacji rok do roku wyniósł 155 pacjentów, z odchyleniem 133,98, ponownie danych z 2020 roku nie wliczono w oszacowaniach (wysoka wartość odchylenia spowodowana jest przez znaczny przyrost – 328 pacjentów odnotowany w roku 2019). Jeżeli chodzi o typ sprawozdanego rozpoznania – głównie lub współistniejące, pacjenci zgromadzeni w bazie częściej byli diagnozowani z czerwienicą prawdziwą jako rozpoznania główne (68%).

### Charakterystyka pacjentów

Poza danymi dotyczącymi liczebności analizowano również schemat terapeutyczny leczenia czerwienicy prawdziwej w warunkach polskiej praktyki klinicznej. Zidentyfikowano siedem głównych kategorii postępowania:

- pacjenci, którzy stosowali wyłącznie interferon alfa-2a – produkt leczniczy Roferon-a, a następnie nie zaobserwowano żeby pacjent pojawił się w bazie po okresie leczenia stosując inną opcję **[Tylko IFN]**,
- pacjenci, którzy stosowali wyłącznie pegylowaną postać interferonu alfa-2a – produkt leczniczy Pegasys **[Tylko pegIFN]**,
- pacjenci, u których zmieniono leczenie interferonem na leczenie interferonem pegylovanym bez stosowania innych opcji terapeutycznych **[IFN → pegIFN]**,
- pacjenci leczeni hydroksymocznikiem, u których następnie zastosowano leczenie interferonami (zarówno interferonem jak i interferonem pegylovanym) **[HU → IFN]**,
- pacjenci leczeni interferonami, u których następnie zastosowano leczenie hydroksymocznikiem bez stosowania innych opcji terapeutycznych **[IFN → HU]**,
- pacjenci, u których stosowano hydroksymocznik z krótkotrwałymi przejściami na interferony, a następnie powrót do leczenia hydroksymocznikiem **[HU-IFN-HU]**,
- pacjenci leczeni wyłącznie hydroksymocznikiem **[Tylko HU]**.

Z uwagi na spodziewane epizodyczne stosowanie u pacjentów dakarbazyny, etopozydu i melfalanu oraz brak wskazań w wytycznych dla tych opcji terapeutycznych nie wyróżniano tych grup jako odrębnych kategorii schematów terapeutycznych.

**Tabela 9. Wiek pacjentów z czerwienicą prawdziwą, poddawanych leczeniu, w podziale na płeć i lata**

Rok	Średni wiek	Kobiety	Mężczyźni	Różnica K-M
2015	68,36319	70,2917	66,11398	4,177718
2016	68,81214	70,78814	66,59719	4,19095
2017	69,06567	71,07058	66,85957	4,211015
2018	68,89433	70,43536	67,207	3,228361
2019	69,18236	70,7422	67,544	3,198195
2020	69,35942	71,11841	67,4858	3,632612
średnia	68,94619	70,74106	66,96792	3,773142

Najstarszy pacjent w bazie miał 106 lat (zweryfikowano wprowadzone dane, pacjent obserwowany i leczony przewlekłe od 2015 r.), najmłodszy pacjent miał 18 lat. Średni wiek pacjentów wyniósł 68,95 roku życia, kobiety były starsze od leczonych mężczyzn średnio o około 3,77 roku życia.

**Tabela 10. Rozpowszechnienie schematów leczenia pacjentów z rozpoznaną czerwienicą prawdziwą w warunkach polskiej praktyki klinicznej**

Rok	Tylko IFN	Tylko pegIFN	IFN→pegIFN	HU→IFN	IFN→HU	HU-IFN-HU	Melfalan	Etopozyd	Tylko HU
2015	8	0	1	3	10	9	7	0	5 940
2016	3	0	0	6	1	17	7	1	6 118

Rok	Tylko IFN	Tylko pegIFN	IFN→pegIFN	HU→IFN	IFN→HU	HU-IFN-HU	Melfalan	Etopozyd	Tylko HU
2017	4	0	0	9	1	12	2	1	6 248
2018	2	0	0	4	1	11	1	0	6 281
2019	1	10	18	37	5	29	2	1	6 515
2020	0	20	4	60	2	9	1	0	5 787

Tabela dotyczy lat, w których odnotowano początek leczenia lub zmianę, rozumianą jako czasowe przejście na inną opcję terapeutyczną lub stałe stosowanie innej opcji, do końca okresu obserwacji pacjenta w bazie. Należy wskazać, że predefiniowany zakres dat między styczniem 2015 roku a grudniem 2020 roku wiąże się z pewnym ograniczeniem możliwości prześledzenia losów pacjentów – dotyczy to pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przed styczniem 2015 roku, jednak ze względu na ograniczenia czasowe dokonano najbardziej rzetelnej analizy dla wskazanego okresu czasu.

Zdecydowana większość pacjentów w Polsce z czerwienicą prawdziwą jest leczona hydroksymocznikiem jako wyłączną opcją terapeutyczną, na przestrzeni analizowanych lat odsetek pacjentów na terapii hydroksymocznikiem wahał się od 98,22% do 99,62% co oznacza, że z pozostałych opcji terapeutycznych korzysta niespełna 1,17% pacjentów.

Drugą z najczęściej obserwowanych było przechodzenie pacjentów z hydroksymocznika na interferony – łącznie 119 pacjentów w latach 2015-2020, 97 w latach 2019-2020, zauważalne jest częściej obserwowane przechodzenie po wprowadzeniu do refundacji pegylowanego interferonu w produkcie leczniczym Pegasys. Z tą decyzją wiąże się również zauważalny wzrost udziału pacjentów, u których pegylowany interferon jest pierwszą opcją terapeutyczną i którą stosowali do końca okresu obserwacji w bazie (10 pacjentów w 2019 r., 20 pacjentów w 2020 r.). Udział pacjentów poddawanych terapii wyłącznie interferonem alfa-2a sukcesywnie malał, w 2020 r. żaden z pacjentów nie był poddawany leczeniu wyłącznie interferonem.

Leczenie melfalanem i etopozydem było prowadzone w połączeniu ze stosowaniem hydroksymocznika, podawanie sekwencyjne. Etopozyd był stosowany łącznie u 3 pacjentów, melfalan u 20. U żadnego z pacjentów nie stosowano dakarbazylu w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

### Dalsze losy pacjentów

Bazy danych przeszukiwano również pod kątem progresji czerwienicy prawdziwej do mielofibrozy wtórnej u pacjentów, a następnie ich kwalifikację do leczenia ruksolitynibem w ramach programu lekowego. W tym celu przeszukano bazę świadczeń wykonanych w ramach programu lekowego, ekstrahując identyfikatory identyczne do wcześniej korzystających z chemioterapeutyków.

**Tabela 11. Charakterystyka pacjentów, u których odnotowano dyskontynuację leczenia chemioterapią czerwienicy prawdziwej ze względu na progresję do mielofibrozy skutkującą kwalifikacją pacjenta do programu lekowego B.81**

Rok	Liczba pacjentów	Średni wiek	Liczba mężczyzn	Wiek mężczyzn	Liczba kobiet	Wiek kobiet
2015	206	63,78641	80	64,5875	126	63,27778
2016	26	66,57692	8	65	18	67,27778
2017	14	61,5	8	66	6	55,5
2018	15	65,06667	6	65	9	65,11111
2019	7	59,85714	2	51,5	5	63,2
2020	2	67,5	2	67,5	0	-
<b>Sumy/średnie</b>	<b>270</b>	<b>63,93333</b>	<b>106</b>	<b>64,5566</b>	<b>164</b>	<b>63,53049</b>

W wyniku połączenia informacji z dwóch baz danych uzyskano wyniki dotyczące rozpowszechnienia mielofibrozy wtórnej do czerwienicy prawdziwej. Na wszystkich 11 470 pacjentów zidentyfikowanych w bazie pacjentów korzystających z chemioterapeutyków z rozpoznaniem PV 270 pacjentów (stanowiących 2,35% ogólnej grupy)

przerwało leczenie, a następnie zostało włączonych do procesu kwalifikacji w ramach programu lekowego B.81. W związku z okresem gromadzenia danych w bazie służącej niniejszej analizie najbardziej liczną grupą pacjenci stanowią chorzy, którzy kontynuowali lub rozpoczęli leczenie w 2015 roku. Kobiety stanowiły większość tej grupy pacjentów – 60,74%. W momencie rozpoczęcia leczenia chemioterapią pacjenci mieli średnio 63,93 roku życia, 64,56 r.ż. w przypadku mężczyzn oraz 63,53 r.ż. w przypadku kobiet.

W celu oszacowania charakterystyki populacji w momencie progresji przeprowadzono kolejną analizę.

**Tabela 12. Charakterystyka pacjentów, u których odnotowano dyskontynuację leczenia chemioterapią czerwonicy prawdziwej w momencie progresji do mielofibrozy skutkującej kwalifikacją pacjenta do programu lekowego B.81**

Rok	Liczba pacjentów	Średni wiek	Liczba mężczyzn	Wiek mężczyzn	Liczba kobiet	Wiek kobiet
2015	23	64,08696	7	63,57143	16	64,3125
2016	33	66,69697	14	67,21429	19	66,31579
2017	67	67,28358	20	69,05	47	66,53191
2018	41	68,26829	14	67,64286	27	68,59259
2019	55	66,07273	24	66,875	31	65,45161
2020	51	64,19608	27	66,33333	24	61,79167
<b>Sumy/średnie</b>	<b>270</b>	<b>66,25926</b>	<b>106</b>	<b>67,07547</b>	<b>164</b>	<b>65,73171</b>

Analiza wykazała, że zauważalny jest stabilny trend rozpowszechnienia mielofibrozy wtórnej do PV, kilkudziesięciu pacjentów rocznie doświadczyło progresji. Mimo okresu pandemii w 2020 roku, porównywalna liczba pacjentów została poddana kwalifikacji do programu lekowego. Uwagę zwraca fakt, że niektórzy pacjenci włączani w drugiej połowie 2017 roku do programu B.81 dyskontynuację chemioterapii doświadczyli w 2015 roku, co wskazuje, że przez 2 lata korzystali z leczenia poza systemem płatnika publicznego lub nie byli leczeni żadną z opcji terapeutycznych (nie analizowano wykorzystania świadczeń z zakresu wenesekcji).

Analizując różnicę średniego wieku oszacowano średni czas do progresji.

**Tabela 13. Czas do wystąpienia progresji u pacjentów z czerwonicy prawdziwą**

	Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia średnia $\pm$ SD	Wiek w chwili progresji średnia $\pm$ SD	MD [w latach]	95% CI	p
<b>Ogółem</b>	63,93 $\pm$ 9,48	66,26 $\pm$ 9,35	2,33	0,74; 3,91	0,00411
<b>Mężczyźni</b>	64,56 $\pm$ 9,46	67,08 $\pm$ 9,42	2,52	-0,02; 5,06	0,05213
<b>Kobiety</b>	63,53 $\pm$ 9,50	65,73 $\pm$ 9,30	2,20	0,17; 4,24	0,03395

Odnotowano, że średnio pacjenci są leczeni około dwóch lat standardową chemioterapią z wykorzystaniem hydroksymocznika lub interferonów. Różnice średnich były istotne statystycznie dla populacji ogólnej oraz dla podgrupy kobiet ( $p < 0,05$ ), w przypadku podgrupy mężczyzn nie odnotowano istotności statystycznej dla wyniku różnicy średnich.

**Tabela 14. rozpowszechnienie schematów terapeutycznych u pacjentów doświadczających progresji do mielofibrozy**

Rok	Tylko IFN	IFN $\rightarrow$ pegIFN	HU $\rightarrow$ IFN	IFN $\rightarrow$ HU	HU-IFN-HU	Tylko HU	Odsetek HU
2015	1	1	0	1	0	20	86,96%
2016	0	0	0	0	1	32	96,97%
2017	0	0	2	0	1	64	95,52%

Rok	Tylko IFN	IFN→pegIFN	HU→IFN	IFN→HU	HU-IFN-HU	Tylko HU	Odsetek HU
2018	0	0	0	1	0	40	97,56%
2019	0	0	1	0	2	52	94,55%
2020	0	0	1	0	1	49	96,08%
<b>łącznie</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>257</b>	<b>95,19%</b>

W grupie pacjentów, u których rozwinęła się wtórna do czerwienicy prawdziwej mielofibroza rozpowszechnienie stosowanych schematów terapeutycznych było podobne jak w populacji ogólnej, hydroksymocznik jako wyłączną opcję terapeutyczną stosowało łącznie 95,19% pacjentów. W tej subpopulacji nie odnotowano żadnego przypadku pacjentów u których stosowano melfalan, etopozyd lub pegIFN jako wyłączne opcje terapeutyczne. U 5 pacjentów stosowano schemat mieszany, w przypadku 4 pacjentów terapię hydroksymocznikiem zmieniono na interferon, 2 pacjentów miało zmieniony interferon na hydroksymocznik, u jednego pacjenta zmieniono IFN na pegIFN, również u jednego z pacjentów stosowano wyłącznie klasyczny IFN.

**Tabela 15. Pacjenci z progresją czerwienicy prawdziwej do mielofibrozy, włączani do programu lekowego B.81**

Rok	Liczba pacjentów	Średni wiek	Mężczyźni	Wiek mężczyzn	Kobiety	Wiek kobiet
2017	77	66,83117	23	64,82609	54	67,68519
2018	61	67,70492	24	67,70833	37	67,7027
2019	73	67,93151	34	70,61765	39	65,58974
2020	54	63,68519	23	64,56522	31	63,03226
<b>Sumy/średnie</b>	<b>265</b>	<b>66,69434</b>	<b>104</b>	<b>67,32692</b>	<b>161</b>	<b>66,28571</b>

Pierwsze świadczenie u pacjenta z progresją do mielofibrozy odnotowano w bazie 7.06.2017 roku. Łącznie z 4 646 zidentyfikowanych pacjentów włączanych do leczenia chemioterapią między drugą połową 2017 roku a końcem 2020 roku 265 pacjentów zostało zakwalifikowanych i otrzymało co najmniej jedną dawkę do programu lekowego z ruksolitynibem (5 pacjentów – 2 mężczyzn i 3 kobiety, przeszło kwalifikację, ale nie otrzymało żadnej dawki leczenia do końca czasu obserwacji w bazie danych). Większość stanowiły kobiety (62,89%), średni wiek pacjentów był zbliżony do średniego wieku pacjentów leczonych standardowymi chemioterapiami, z tym że u pacjentów włączanych do programu nie było istotnie zaznaczonej różnicy wieku między mężczyznami a kobietami (różnica około 1 roku).

**Tabela 16. Dyskontynuacja leczenia w programie B.81 pacjentów z mielofibrozą wtórną do czerwienicy prawdziwej**

Rok	Liczba pacjentów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet
2017	14	4	10
2018	34	12	22
2019	32	18	14
2020	36	15	21
<b>Łącznie</b>	<b>116</b>	<b>49</b>	<b>67</b>

W bazie danych zdefiniowano również dyskontynuację leczenia rozumianą jako utratę pacjenta z bazy danych, co mogło być spowodowane wyłączeniem pacjenta z programu lub zgonem. Na przestrzeni lat 2017-2020 116 stanowiących 43,77% pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy byli leczeni z powodu progresji do mielofibrozy miało odnotowaną dyskontynuację, obserwowano podobną liczbę dyskontynuacji rocznie, z przewagą dyskontynuacji wśród kobiet.

**Tabela 17. średni czas trwania leczenia ruksolitynibem w podziale na kategorie pacjentów z mielofibrozą wtórną do czerwienicy prawdziwej**

Kategoria pacjentów	Liczba pacjentów	Średni czas leczenia	
		w dniach $\pm$ SD	w latach
Kontynuacja leczenia	149	646,37 $\pm$ 417,25	1,77
Dyskontynuacja	116	247,94 $\pm$ 240,74	0,68

Oszacowano średni czas leczenia pacjentów w programie wraz z odchyleniem standardowym oraz przeliczeniem na lata kalendarzowe. Pacjenci, u których odnotowano dyskontynuację leczenia byli poddawani ekspozycji na ruksolitynibu ponad 2,5 raza krócej, niż pacjenci którzy kontynuowali leczenie do końca czasu obserwacji w bazie danych. Wartości odchylenia standardowego wskazują na dużą niejednorodność danych, w związku z czym wyliczono medianę, która wyniosła 588 dni leczenia pacjentów kontynuujących w dalszym ciągu leczenie ruksolitynibem oraz 166 dni leczenia pacjentów z dyskontynuacją.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <http://www.pthit.pl/>;
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK): [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna;);
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): <https://www.ebmt.org/>;
- European Hematology Association (EHA): <https://ehaweb.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- American Society of Hematology (ASH): <https://ashpublications.org/>;
- Guidelines Central (GC): [http://www.guidelinecentral.com](http://www.guidelinecentral.com/);
- National Health and Medical Research Council (NHRC): <https://www.nhmrc.gov.au>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC): <https://www.guideline.gov/>;
- UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/search>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 07.07.2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 6 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych.

W niniejszym raporcie przedstawiono najważniejsze dokumenty, informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej, dokumenty odnalezione przez wnioskodawcę zostały przedstawione skróto w ramach rozdziału 3.7.1 *Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu czerwienicy prawdziwej* APD wnioskodawcy.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: besremi, ropeginterferon, polycythaemia vera, PV, guidelines, consensus, recommendations.

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2021 (USA)</b></p>	<p><b>Treatment for high-risk polycythemia vera</b> <b>[Leczenie czerwienicy prawdziwej wysokiego ryzyka]</b></p> <p>Kontrolować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, można rozważyć aspirynę (81–100 mg/dobę, dwa razy dziennie u pacjentów z objawami opornymi na leczenie), stosowanie krwiopustów (w celu utrzymania hematokrytu &lt;45% lub 42% u pacjentek i/lub objawów postępujących) [kategoria 2A].</p> <p>Preferowane schematy leczenia cytoredukcyjnego: hydroksymocznik lub peginterferon alfa-2 (można rozważyć u młodszych pacjentów lub u pacjentek w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego lub u tych, które wymagają leczenia cytoredukcyjnego odraczającego hydroksymocznik) [2A]</p> <p>Nieodpowiednia odpowiedź lub utrata odpowiedzi</p> <p>Badanie kliniczne lub ruksolitynib (zatwierdzony przez FDA do leczenia pacjentów z PV, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na HU lub nie tolerują go) [2A] lub inne zalecane schematy leczenia: HU, jeśli nie był wcześniej stosowany [2A] lub peginterferon alfa-2a, jeśli wcześniej niestosowany [2A] lub przydatny w pewnych okolicznościach: busulfan [2B] (szczególnie dla osób starszych).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><b>Kategorie dowodów:</b></p> <p><i>Kategoria 1 – W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2A – W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2B – W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 3 – W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p><b>ESMO 2015 (UE)</b></p> <p><i>część autorów zgłasza konflikt interesu z AOP Orphan Pharmac.</i></p>	<p><b>Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</b> <b>[Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne z ujemnym chromosomem Philadelphia: Wytyczne praktyki klinicznej ESMO dotyczące diagnozy, leczenia i obserwacji]</b></p> <p>Terapia pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwiopusty mogą być terapią doraźną w momencie rozpoznania, u pacjentów z bardzo wysokim hematokrytem i klinicznymi objawami nadlepkoci krwi, a także jako terapią podtrzymującą w celu kontroli HCT [I, A];</li> <li>• aspiryna w małych dawkach jest drugim fundamentalnym sposobem terapii PV [I, A];</li> <li>• hydroksymocznik [II, A] i IFN-<math>\alpha</math> [III, B] były zalecane jako leki pierwszego rzutu u pacjentów wysokiego ryzyka;</li> <li>• w miarę możliwości należy włączać pacjentów do badań III fazy porównujących HU z pegylowanymi formami IFN-<math>\alpha</math> [II, B].</li> <li>• U niektórych pacjentów z PV świąd wodny jest objawem powodującym niepełnosprawność: w leczeniu tego objawu można zastosować inhibitory IFN-<math>\alpha</math> lub JAK2.</li> <li>• Inne opcje obejmują leki przeciwhistaminowe, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz terapię PUVA (psolareny + ultrafiolet A) [IV, B].</li> </ul> <p>Terapia drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór leków powinien być dokładnie przeanalizowany, ponieważ niektóre leki podawane po HU mogą zwiększać ryzyko rozwoju ostrej białaczki [II, B];</li> <li>• u wybranych pacjentów leki a kilujące, takie jak busulfan, mogą być przydatne, gdy inne leki zawiodły lub są przeciwwskazane, chociaż charakteryzują się one zwiększonym ryzykiem białaczki [III, C];</li> <li>• w PV badanie III fazy wykazało, że stosowanie ruksolitynibu było lepsze w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w kontroli hematokrytu i splenomegalii u pacjentów z PV, którzy są oporni lub nie tolerują HU. Wyniki te sugerują, że ruksolitynib może być nową opcją w leczeniu drugiego rzutu w PV [I, A].</li> </ul>



Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><b>Poziomy dowodów</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności</li> <li>II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu niższa jakość metodologiczna lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</li> <li>III. Prospektywne badania kohortowe</li> <li>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</li> <li>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</li> </ol> <p><b>Stopnie rekomendacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</li> <li>B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</li> <li>C. Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe</li> <li>D. Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane</li> <li>E. Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnych rezultatów, nigdy nie zalecane</li> </ol>
<p><b>PTOK 2020 (Polska)</b></p>	<p><b>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory: Czerwieńca prawdziwa</b></p> <p>Wysokie ryzyko, wiek &gt;60. r.ż. i/lub dodatni wywiad zakrzepowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwiopusty w celu utrzymania Ht poniżej 45% (IA)</li> <li>• ASA i/lub VKA w przypadku przebytej zakrzepicy       <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z liczbą PLT ponad 1000–1500 g/l w przypadku wartości aktywności kofaktora rylostocetyny poniżej 30% stosowanie ASA jest przeciwwskazane (IIB)</li> </ul> </li> <li>• Leczenie cytoredukujące I linii, pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (&gt;60. r.ż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) lub pacjenci, którzy źle tolerują krwiopusty, potrzebują bardzo częstych krwiopustów, mają progresywną lub objawową splenomegalię, progresywną leukocytozę:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• HU (IA) lub</li> <li>• IFNa w przypadku osób &lt;40. r.ż. (IIB)</li> </ul> </li> <li>• Leczenie cytoredukujące II linii       <ul style="list-style-type: none"> <li>• HU lub IFNa, lub busulfan (&gt;70. r.ż.)</li> <li>• ruksolitynib w przypadku oporności/nietolerancji HU (IA)</li> </ul> </li> </ul> <p>Leczenie wspomagające przeciw świądowe: leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny a także fotochemioterapia PUVA (psoralen ultra-violet).</p> <p>U wszystkich chorych na PV należy zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka chorób układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej jest przeciwwskazane</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><b>Poziomy dowodów</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności</li> <li>II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu niższa jakość metodologiczna lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</li> <li>III. Prospektywne badania kohortowe</li> <li>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</li> <li>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</li> </ol>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Stopnie rekomendacji</b></p> <p>A. <i>Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</i></p> <p>B. <i>Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p> <p>C. <i>Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe</i></p> <p>D. <i>Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane</i></p> <p>E. <i>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne rezultaty, nigdy nie zalecane</i></p>
<p><b>BSH</b> <b>2019</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <i>finansowane przez:</i> <b>National Institute for Health Research</b> <i>oraz</i> <b>Oxford Biomedical Research Centre</b></p>	<p><b>A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline</b> <b>[Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia czerwienicy prawdziwej. Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego]</b></p> <p>U wszystkich chorych należy zredukować ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (głównej przyczyny zgonów). Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu &lt;45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg) [1A]. W przypadku wystąpienia niedoboru żelaza spowodowanego upustami krwi należy podawać żelazo pod ścisłą kontrolą lekarza.</p> <p>U chorych powinno dążyć się do poziomu hematokrytu &lt;0,45 [1A] oraz stosować niskie dawki ASA (75-100 mg).</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HU lub interferon (preferowany jest pegylowany interferon) [IA].</li> </ul> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HU lub interferon zamiennie względem I linii leczenia [IA] lub</li> <li>• pegylowany interferon, u chorych, którzy otrzymywali niepegylowany interferon w ramach I linii leczenia i go nie tolerowali [IA] lub</li> <li>• ruksolitynib u chorych z opornością lub nietolerancją HU [IA].</li> </ul> <p>Leczenie III lub dalszych linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• busulfan lub <math>^{32}\text{P}</math> lub pipobroman u chorych o krótszej spodziewanej długości życia [1B];</li> <li>• zastosowanie anagrelidu w terapii skojarzonej z HU może być korzystne u chorych, u których osiągnięcie kontroli poziomu trombocytów jest utrudnione [2C].</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>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 randomizowanego (RCT) bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p>
<p><b>CEMPO</b> <b>2018</b> <i>finansowane przez:</i> <b>AOP Orphan Pharmaceuticals AG</b></p>	<p><b>Revision of the treatment algorithm</b> <b>[Rewizja algorytmu leczenia]</b></p> <p>Pacjenci wysokiego ryzyka, wiek &lt;70 lat bez poważnych chorób współistniejących:</p> <p>pierwsza linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN-<math>\alpha</math> (np. PEGylowany IFN-<math>\alpha</math>),</li> </ul>



Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>druga linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hydroksymocznik lub inhibitor JAK1/JAK2 (wskazany u pacjentów wysokiego ryzyka w wieku &lt;70 lat ze słabą tolerancją lub opornością na leczenie pierwszego rzutu).</li> </ul> <p>Pacjenci wysokiego ryzyka, wiek <math>\geq 70</math> lat lub z poważnymi chorobami współistniejącymi:</p> <p>pierwsza linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN-<math>\alpha</math> (np. PEGylowany IFN-<math>\alpha</math>) lub hydroksymocznik,</li> </ul> <p>druga linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor JAK1/JAK2 (wskazany u pacjentów wysokiego ryzyka w wieku <math>\geq 70</math> lat z słabą tolerancją lub opornością na leczenie pierwszego rzutu).</li> </ul> <p><b>Zmieniony schemat zaleceń terapeutycznych w czerwienicy prawdziwej.</b></p> <p>CV, sercowo-naczyniowe; IFN-<math>\alpha</math>, interferon-alfa; JAK, kinaza Janusowa</p>
<p><b>NMPN 2017</b>  <b>autorzy nie</b>  <b>zgłaszają COI</b>  <b>z wnioskodawcą</b></p>	<p><b>Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis, 4<sup>th</sup> version, March 2017</b>  <b>[Skandynawski program opieki dla pacjentów z nadpłytkowością samoistną, czerwienicą prawdziwą i pierwotną mielofibrozą, wersja 4, marzec 2017]</b></p> <p>Czerwienica prawdziwa</p> <p>Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu &lt;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.</p> <p>Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych (&gt;60. r.ż. lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie lub liczbą płytek krwi &gt;1 500×10<sup>9</sup>) 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.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata masy ciała, nocne poty, z postępującą leukocytozą i/lub trombocytozą, z kilkoma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych tj. palenie, cukrzyca i hipercholesterolemia,</li> </ul> <p>w przypadku osobistej motywacji chorego do podjęcia leczenia objawowego PV opartej na indywidualnej ocenie możliwych działań niepożądanych i rokowania), należy rozważyć leczenie cytotoredukcyjne:</p>

	<p><b>I linia leczenia</b></p> <p>Chorzy &lt;60. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon alfa (np. pegylowany IFN alfa) [B, IIA] dawka początkowa peg-IFN alfa-2a wynosi 45-90 <math>\mu</math>g/tydzień podskórnie.</li> <li>• HU [A, IB] dawka początkowa to 500 – 1 000 mg/dzień (15-20 mg/kg/dzień); zalecany u chorych &lt;60 r.ż., którzy nie tolerują IFN; wysoki współczynnik transformacji białaczkowej w niektórych badaniach sugeruje, że hydroksymocznik należy stosować ostrożnie u chorych &lt;60 r.ż.</li> </ul> <p>Chorzy &gt;60. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HU [A, IB] dawka początkowa to 500 – 1 000 mg/dzień (15-20 mg/kg/dzień); chorzy &gt;70 r.ż. dawka początkowa 500 mg/dzień, w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako dawkę początkową 1 500 – 2 000 mg/dzień lub</li> <li>• Peg-IFN alfa-2a [B, IIA] dawka początkowa 45-90 <math>\mu</math>g/tydzień podskórnie</li> </ul> <p>Chorzy w wieku &gt;75. r.ż. lub z krótszą oczekiwaną długością życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HU [A, IIIB] dawka początkowa 500 mg/dzień, w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako dawkę początkową 1 500 – 2 000 mg/dzień</li> </ul> <p><b>II linia leczenia</b></p> <p>Chorzy w wieku &lt;60. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HU [C, IIIB] początkowa dawka 500 – 1 000 mg/dzień (15-20 mg/kg/dzień); w uzasadnionych przypadkach, gdy potrzebna jest szybka redukcja płytek krwi zaleca się jako początkową dawkę 1 500 – 2 000 mg/dzień; udokumentowany wysoki współczynnik transformacji białaczkowej pomimo długotrwałego leczenia HU w niektórych badaniach sugeruje, że HU należy stosować z dużą ostrożnością u chorych &lt;60r.ż.</li> <li>• ruksolitynib 10mg dwa razy dziennie doustnie.</li> </ul> <p>Chorzy w wieku &gt;60. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pegylowany interferon-alfa-2a dawka początkowa 45-90<math>\mu</math>g/tydzień podskórnie</li> <li>• HU [A, IB] zalecana dawka początkowa to 500 - 1 000mg/dzień (15-20 mg/kg/dzień), u chorych &gt;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 1 500 – 2 000 mg/dzień;</li> <li>• ruksolitynib 10 mg dwa razy dziennie doustnie.</li> </ul> <p>Chorzy w wieku &gt;75. r.ż. lub z krótszą oczekiwaną długością życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• busulfan – w terapii przerywanej [B, IIA] dawka początkowa 2-4 mg/dzień aż do uzyskania odpowiedzi (zwykle 2-6 tygodni).</li> <li>• radioaktywny fosfor (<math>^{32}\text{P}</math>)* [A, IA].</li> </ul> <p>Alternatywne leczenie – terapia skojarzona (jeśli podczas monoterapii wystąpią ograniczające dawkę działania niepożądane): Hydroksymocznik + anagrelid [C, IIIB], Hydroksymocznik + interferon-alfa [C, IIIB]</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><b>Poziom dowodów</b></p> <p><i>Ib – Dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego kontrolowanego badania.</i></p> <p><i>III – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>IV – Dowody uzyskane z raportów komitetu ekspertów i/lub doświadczeń klinicznych uznanych organów.</i></p> <p><b>Siła zaleceń/Poziom dowodów/Rekomendacja</b></p> <p><i>A Ia, Ib – Wymagania: przynajmniej jedno randomizowane badanie kontrolowane o dobrej jakości i spójności w odniesieniu do konkretnych zaleceń</i></p> <p><i>B IIa, IIb, III – Wymagania: dostępność dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale brak randomizowanych badań klinicznych na temat zaleceń</i></p>
--	--

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

NCCN – ang. *The National Comprehensive Cancer Network*, Narodowa Kompleksowa Sieć Onkologiczna; FDA – ang. *Food and Drugs Administration*, Amerykańska Agencja Żywności i Leków, PV – czerwienica prawdziwa, HU – hydroksymocznik, ESMO – ang. *European Society of Medical Oncology*, Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, HCT – hematokryt, IFN – interferon, JAK – kinaza Janusowa, ASA – kwas acetylosalicylowy, VKA – antagoniści witaminy K, PLT – płytki krwi, BSH – ang. *British Society of Haematology*, Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne, RCT – randomizowane badania kliniczne, NMPM – Nordycka grupa robocza badań nad nowotworami mieloproliferacyjnymi,

W wymienionych wytycznych klinicznych wyróżnia się dwie podstawowe linie leczenia pacjentów z grupy tzw. wysokiego ryzyka. Schematy leczenia cytoredukcyjnego zakładają wykorzystanie interferonów (w tym pegylowanego) oraz hydroksymocznika w pierwszej linii leczenia oraz zamiennie w drugiej linii leczenia w przypadku braku lub utraty odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu. Wskazuje się również na zastosowanie ruksolitynibu (inhibitor kinazy Janusowej) u pacjentów z opornością lub nietolerancją hydroksymocznika.

U starszych pacjentów (>75 r.ż.) możliwe do wykorzystania są busulfan, radioaktywny fosfor oraz anagrelid jako opcje terapeutyczne użyteczne w szczególnych przypadkach. Polskie wytyczne PTOK 2020 rekomendują również leczenie wspomagające przeciw świądowe: gdzie zastosowanie mają leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny a także fotochemioterapia PUVA (psoralen ultra-violet).

Analizując powyższe rekomendacje dotyczące leczenia czerwienicy prawdziwej, należy mieć na uwadze, że większość zidentyfikowanych wytycznych została opracowana przed rejestracją centralną leku Besremi, jednak mimo trwających i zakończonych badań, ropeginterferon nie był wspomniany w wytycznych.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnych odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021 poz. 44), obecnie terapiami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce w docelowej populacji pacjentów są:

- w ramach katalogu chemioterapii:
  - zgodnie z załącznikiem C.72  
anagrelid (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie → nie spełnia definicji populacji docelowej niniejszej AWA);
  - zgodnie z załącznikiem C.16  
dakarbazyna (finansowana we wskazaniu czerwienica prawdziwa, bez uszczegółowienia)
  - zgodnie z załącznikiem C.24  
etopozyd (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa, bez uszczegółowienia);
  - zgodnie z załącznikiem C.29  
hydroksymocznik (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa, bez uszczegółowienia);
  - zgodnie z załącznikiem C.39  
melfalan (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa, bez uszczegółowienia);
  - zgodnie z załącznikiem C.79.a  
peginterferon alfa-2a (finansowany we wskazaniu czerwienica prawdziwa u pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego, kobiet w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego → spełnia definicję populacji docelowej niniejszej AWA).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
<b>Dakarbazyna</b>					
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52
<b>Etopozyd</b>					
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39
<b>Hydroksymocznik</b>					
Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt.	05909990836758	64,58	67,81	67,81
Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	86,12	90,43	90,43
<b>Melfalan</b>					
Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	111,95	117,55	117,55
<b>Pegylowany interferon alfa-2a</b>					
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 $\mu$ g/ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml	05909990984718	534,79	561,53	561,53
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 $\mu$ g/ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml	05909990984817	707,99	743,39	743,39
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 $\mu$ g/0,5 ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml (+igła)	05902768001013	348,32	365,74	365,74

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Besremi we wnioskowanym wskazaniu wskazał lek Pegasys (peginterferon alfa-2a), hydroksymocznik oraz BSC. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

**Tabela 20. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Hydroksymocznik, peginterferon alfa-2a, najlepsza terapia wspomagająca (BSC)	<p>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).</p> <p>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.</p> <p>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 terapię 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 nieosiągania celów terapeutycznych.</p> <p>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 <math>\mu</math>g raz w tygodniu.</p>	<p>Prawidłowy wybór HU oraz pegIFN, nieprawidłowy wybór BSC</p>

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, analitycy zauważają, iż rozpowszechnienie schematów leczenia opartych o interferony, zarówno klasyczne jak i pegylowane, jest na bardzo niskim poziomie. Zdecydowana większość pacjentów leczona jest hydroksymocznikiem, jednak wybór tych substancji czynnych jako komparatorów analiz jest bezdyskusyjny. Wątpliwość analityków wzbudza fakt propozycji najlepszej terapii wspomagającej jako komparatora w analizach, wnioskodawca nie sprecyzował w ramach APD jakie jest rozpowszechnienie stosowania BSC u chorych z czerwienicą, jaka jest właściwa definicja, czyli wykorzystanie technologii zarówno lekowych jak i nielekowych w ramach tej praktyki. W analizie klinicznej przyjęto BSC definiowane jako leczenie suboptymalne lub brak leczenia (naturalny przebieg choroby), co z punktu analitycznego nie jest właściwym wyborem komparatora – ustawowo rozumianego jako refundowane opcje terapeutyczne.

Uwagę zwraca również fakt, że do Agencji nie wpłynął żaden wniosek na ocenę innych opcji terapeutycznych (poza ruksolitynibem: zlecenie 289/2020<sup>8</sup> – wskazanie dotyczyło pacjenta niekwalifikującego się do leczenia w ramach programu lekowego B.81 ze względu na niski wskaźnik IPSS i niewielkie powiększenie śledziony (dystans wystawania spod lewego łuku żeberowego: 1 cm)) do finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w związku z czym należy uznać, że pacjenci z rozpozną PV są w Polsce leczeni.

<sup>8</sup> Opracowanie nr: OT.422.154.2020 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7123-289-2020-zlc>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 21. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na czerwieńcę prawdziwą bez objawowej splenomegalii	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zespoły mielodysplastyczne, nadpłytkowość samoistna (ET). Kobiety w ciąży. Współwystępowanie zakażeń ogólnoustrojowych, tj. wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B, typu C, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Rpeginterferon alfa-2b podawany we wstrzykiwaczu podskórnie (s.c.) w monoterapii, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL	Inna niż wymieniona	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	1. Hydroksymocznik 2. Peginterferon alfa-2a podawany podskórnie; Komentarz wnioskodawcy: <i>Peginterferon alfa-2a zgodnie z danymi refundacyjnymi stosowany jest pozarejestryjnie w populacji chorych na PV, wobec czego będą włączane badania niezależnie od zastosowanego schematu dawkowania jednakże nie będą włączane badania, w których autorzy nie zamieścili żadnej informacji na temat dawkowania. Przepuszczalnie standardowym dawkowaniem jest dawkowanie wymienione w wytycznych klinicznych jako zazwyczaj stosowane, tj. 45-180 <math>\mu</math>g raz w tygodniu.</i> 3. BSC	Inny niż wymieniony	Komparatory zdefiniowane poprawnie, wybór BSC skomentowany w rozdz. 3.6
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: ocena odpowiedzi na leczenie – ocena hematologiczna (poziom hematokrytu w surowicy, odpowiedź na leczenie wg kryteriów europejskiej sieci białaczkowej (ELN) i Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Badań i Leczenia Mielof brozy (IWG-MRT); ocena odpowiedzi na leczenie – ocena molekularna (ocena obciążenia allelem JAK2 V617F); ocena jakości życia; ocena nasilenia objawów choroby; częstość stosowania upustów krwi; profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty konferencyjne Publikacje, które nie zostały opublikowane w pełnym tekście	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</p> <p>Włączono wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę</p> <p>Publikacje pełnotekstowe.</p> <p>Włączono abstrakty konferencyjne przedstawiające dane dla okresu obserwacji dłuższego niż zawarty w publikacji głównej lub zawierające informacje dotyczące istotnego punktu końcowego, nieuwzględnionego w badaniach głównych.</p>		
Inne kryteria	Publikacje w językach polskim i angielskim	Publ kacje w innych językach niż wskazano	Kryteria zdefiniowane poprawnie

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library,

Ponadto przeszukano:

- rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Jako datę wyszukiwania podano 30 października 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 6 czerwca 2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jedną dodatkową pozycję, która została włączona do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach uzupełnienia analiz (publikacja: Gisslinger 2020).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy była prowadzona dwuetapowo, w pierwszym etapie wnioskodawca wyszukiwał badań pierwotnych stanowiących źródło informacji dotyczących bezpośredniego porównania ocenianej interwencji z komparatorami. W drugim etapie wyszukiwano źródeł danych, które umożliwiłyby konstrukcję porównania pośredniego w przypadku, gdy dla zakładanych komparatorów nie zostałyby odnalezione dowody pochodzące z badań pierwotnych.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (Bewersdorf 2020).

Do analizy wnioskodawcy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji – ropeginterferonu włączono 2 badania opublikowane w pełnym tekście – badanie PROUD-PV / CONTI-PV oraz PEGINVERA-PV, jak również 1 badanie opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych – badanie PEN-PV:

- RCT PROUD-PV wraz z fazą przedłużoną CONTI-PV, będącą otwartym badaniem III fazy, w badaniu porównywano RoPeg względem HU w czasie: 12 m. (PROUD-PV), 36 m. (CONTI-PV) oraz 5 lat obserwacji (Gisslinger 2020 – zgodnie z uwagami z pisma OT.4232.1.2021.MKS.7);

- badanie jednoramienne I/II fazy PEGINVERA-PV;
- badanie jednoramienne PEN-PV: eksperymentalne badanie III fazy, w którym uczestniczyli chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu PROUD-PV lub którzy brali udział w badaniu CONTI-PV, celem badania była ocena samodzielnego podania leku we wstrzykiwaczu przez chorego w 3-m. okresie obserwacji.

W ramach drugiego etapu analitycznego odnaleziono eksperymentalne badanie MPD-RC 111 umożliwiające przedstawienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa pegIFN alfa-2a u chorych na PV z odnotowanym niepowodzeniem/opornością na wcześniej stosowaną terapię hydroksymocznikiem. Ponadto wnioskodawca zdecydował, że wykonanie porównania z pegIFN alfa-2a jedynie w oparciu o badanie, w którym populacja była bardziej obciążona niż w przypadku interwencji badanej byłoby niezgodne z podejściem konserwatywnym. Z tego powodu do analizy włączono badania dla populacji ogólnej, co pozwoliło także na przedstawienie kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla tego komparatora. Wnioskodawca przedstawił wyniki łącznie 12 badań dla pegylowanego interferonu alfa-2a – brak możliwości zestawienia wyników przez wspólne ramie referencyjne, wyniki przedstawiono wyłącznie w sposób opisowy. W wyniku selekcji abstraktów a następnie pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnej publikacji (zarówno przeglądu systematycznego, jak i badania pierwotnego) spełniającej kryteria włączenia dotyczących przedstawienia wyników dla BSC jako komparatora.

Mając na uwadze zachowanie najwyższego stopnia przejrzystości danych w ramach niniejszej AWA zostaną przedstawione wyniki oraz opis metodologii następujących źródeł informacji:

- przegląd systematyczny z metaanalizą raportujący wyniki dla IFN, pegIFN, ropegIFN – Bewersdorf 2020;
- wyniki z najdłuższych możliwych zaraportowanych okresów obserwacji dla badania PROUD-PV / CONTI-PV dla porównania ropegIFN z HU (Gisslinger 2020 oraz Gisslinger 2020 abstrakt);
- wyniki badania MPD-RC 111 dla pegIFN u pacjentów opornych/nietolerujących HU – Yacoub 2019.

Pozostałe wyniki badań włączonych przez wnioskodawcę zostały opisane w rozdziale 3. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 22. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Opracowania wtórne</b>			
<b>Bewersdorf 2020</b> <i>finansowane przez:</i> <b>National Institutes of Health</b> <b>National Cancer Institute</b> <b>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</b>	<b>Typ:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą badań dotyczących PV, ET i MF oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interferonów – klasycznych oraz pegylowanych (w tym ropegylowanego).  <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•nie-peg-IFN (31 badań)</li> <li>•pegIFN (12 badań)</li> <li>•ropegIFN (1 badanie)</li> </ul>	<b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•publikacje wyraźnie zidentyfikowane jako artykuły przeglądowe, komentarze lub artykuły dotyczące badań podstawowych,</li> <li>•przedstawiające wyniki dotyczące chorób innych niż ET, PV lub MF (np. przewlekła białaczka szpikowa);</li> <li>•serie przypadków &lt; 5 pacjentów;</li> <li>•badania, w których brakowało informacji na temat pierwszorzędowego wyniku ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR), wymieniono IFN tylko wśród „innych terapii” bez oddzielnego raportowania danych dotyczących wyników, zostały opublikowane tylko w formie abstraktu, były duplikatami publikacji z tej samej kohorty pacjentów, stosowano IFN jako część terapii skojarzonej, badania kliniczne bez opublikowanych wyników oraz badania bez dostępnego pełnego tekstu w języku angielskim.</li> </ul> <b>Przeszukane bazy danych:</b> MEDLINE oraz EMBASE via Ovid, COCHRANE registry of clinical trials (CENTRAL), Scopus, Web of Science	<b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ORR zdefiniowany jako połączenie CR, PR, CHR i PHR.</li> </ul> <b>Drugorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•częstość CHR i konieczność stosowania krwioupuściw.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Bez ograniczeń dotyczących języka  <b>Okres przeszukiwania:</b> MEDLINE: 1946; EMBASE: 1974; CENTRAL: 1996; Scopus: 1970; Web of Science: 1900  <b>Data wyszukiwania:</b> 21.03.2019 r.	
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>PROUD-PV / CONTI PV</b>  <i>finansowane przez:</i>  <b>AOP Orphan Pharmaceuticals AG</b>	<b>Typ:</b> międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy  <b>Liczba ośrodków:</b> 58 ośrodków, w 13 krajach: Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Rumunia, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Ukraina oraz 6 ośrodków polskich  <b>Liczba ramion:</b> 2  <b>Randomizacja:</b> 1:1 metodą bloków stratyfikowanych, ze względu na poprzednie leczenie hydroksymocznikiem [tak lub nie], wiek w momencie badania przesiewowego [ $\leq 60$ lat lub $> 60$ lat] oraz historii zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [tak lub nie]  <b>Zaślepienie:</b> brak  <b>Typ hipotezy:</b> non-inferiority  <b>Interwencja:</b> ropeginterferon alfa-2b podawano podskórnice co 2 tyg. w dawce początkowej 100 $\mu$ g lub 50 $\mu$ g, jeśli pacjent przechodził z hydroksymocznika.  <b>Komparator:</b> hydroksymocznik podawano doustnie zaczynając od 500 mg na dzień. Dawkowanie zwiększano do momentu, gdy hematokryt wynosił mniej niż 45% bez upuszczania krwi, a znormalizowana liczba PLT i WBC (PLT $< 400 \times 10^9/l$ i WBC $< 10 \times 10^9/l$ ) została osiągnięta i utrzymana (według uznania badacza).  <b>Komparatory w fazie przedłużonej:</b> hydroksymocznik, konwencjonalny IFN $\alpha$ lub pegylowany IFN $\alpha$ (inny niż ropeginterferon alfa-2b), anagrelid, inhibitory JAK2, fosfor-32 lub busulfan  <b>Wszyscy pacjenci otrzymywali ASA</b>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni lub kobiety <math>&gt; 18</math> lat,</li> <li>• rozpoznanie czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami WHO 2008 r.,</li> <li>• obecność mutacji JAK2V617F jako kryterium główne choroby,</li> <li>• u pacjentów wcześniej nieleczonych cytoredukcją – udokumentowana potrzeba leczenia cytoredukcyjnego (jedno lub więcej z poniższych kryteriów):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wiek <math>&gt; 60</math> lat w planowanym dniu pierwszego podania leku;</li> <li>○ co najmniej jeden wcześniej dobrze udokumentowany poważny incydent sercowo-naczyniowy związany z czerwienicą prawdziwą, z wyjątkiem krwawienia i związanych z czerwienicą prawdziwą powikłań zakrzepowo-zatorowych w jamie brzusznej w wywiadzie;</li> <li>○ słaba tolerancja (zdefiniowana jako krwioupust związany z AE powodujące istotny niekorzystny wpływ na pacjenta i ograniczające możliwość wykonania krwioupustu z zamiarem utrzymania hematokrytu <math>&lt; 45\%</math> lub częsta potrzeba krwioupustów);</li> <li>○ postępująca splenomegalia (pojawienie się de novo wyczuwalnej śledziony lub pojawienie się objawów związanych z powiększeniem śledziony, np. ból, wczesna sytość itp., z potwierdzonym wzrostem wielkości);</li> <li>○ PLT <math>&gt; 1\,000 \times 10^9/l</math> (dla dwóch pomiarów w ciągu jednego tygodnia);</li> <li>○ WBC <math>&gt; 10 \times 10^9/l</math> (dla dwóch pomiarów w ciągu tygodnia);</li> </ul> </li> <li>• w przypadku pacjentów obecnie leczonych lub przeleczonych hydroksymocznikiem wszystkie z następujących kryteriów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bycie nieodpowiadającym na leczenie (zgodnie z kryteriami odpowiedzi dla pierwszorzędowego punktu końcowego w tym protokole);</li> <li>○ całkowity czas leczenia hydroksymocznikiem krótszy niż 3 lata;</li> <li>○ brak udokumentowanej oporności lub nietolerancji zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami;</li> </ul> </li> <li>• wynik szpitalnej skali lęku i depresji (HADS) 0-7 w obu podskalach, pacjenci z wynikiem HADS wynoszącym 8-10 mogli kwalifikować się po ocenie psychiatrycznej, która wykluczyła</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pełna odpowiedź hematologiczna:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hematokryt <math>&lt; 45\%</math> bez stosowania krwioupustów (co najmniej 3 miesiące po ostatnim krwioupuszczeniu),</li> <li>○ PLT <math>&lt; 400 \times 10^9/l</math></li> <li>○ WBC <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math></li> </ul> </li> <li>• prawidłowy rozmiar śledziony (kobiety <math>\leq 12</math> cm, mężczyźni <math>\leq 13</math> cm)</li> <li>• całkowita odpowiedź hematologiczna oraz ustąpienie i/lub kliniczna poprawa objawów</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana parametrów hematologicznych w stosunku do wartości wyjściowych;</li> <li>• zmiana wielkości śledziony w stosunku do wartości wyjściowej;</li> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• wskaźnik utrzymania odpowiedzi choroby;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi;</li> <li>• czas wolny od progresji;</li> <li>• potrzeba upuszczania krwi;</li> <li>• zmiana objawów związanych z chorobą;</li> <li>• zmiana QoL (EQ-5D-3L) od wartości początkowej;</li> <li>• zmiana obciążenia allelami JAK2V617F od wartości początkowej</li> </ul>

	<p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy – PROUD-PV 5 lat – CONTI-PV</p>	<p>znaczenie kliniczne obserwowanych objawów w kontekście potencjalnego leczenia interferonem <math>\alpha</math>.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek ogólnoustrojowa cytoredukcja PV w wywiadzie medycznym przed włączeniem do badania, z wyjątkiem HU przez okres krótszy niż 3 lata;</li> <li>• wszystkie przeciwwskazania do któregokolwiek z badanych produktów leczniczych;</li> <li>• każda ogólnoustrojowa ekspozycja na niePEG lub PEG IFN-<math>\alpha</math> w wywiadzie;</li> <li>• udokumentowana choroba autoimmunologiczna podczas badania;</li> <li>• klinicznie istotne nacieki w płucach, zapalenie płuc podczas badania przesiewowego;</li> <li>• zakażenia z objawami ogólnoustrojowymi np. zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C lub ludzki wirus niedoboru odporności (HIV);</li> <li>• znane powikłania zakrzepowo-zatorowe w okolicy brzucha związane z PV (np. zakrzepica żyły wrotnej, zespół Budda-Chiari) i/lub splenektomia;</li> <li>• każdy lek eksperymentalny stosowany na mniej niż 6 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku lub przewlekłe oddziaływanie uprzednio stosowanego leku na podstawie wyników podania</li> <li>• historia lub obecność depresji wymagającej leczenia lekami przeciwdepresyjnymi;</li> <li>• wynik HADS równy lub wyższy 11 w jednej lub obu podskalach;</li> <li>• wszystkie ryzyko samobójstwa podczas badań lub próby samobójcze;</li> <li>• wszystkie istotne schorzenia lub nieprawidłowości, które mogą zakłócać udział w badaniu;</li> <li>• kobiety w ciąży i karmiące piersią w wieku rozrodczym oraz mężczyźni i kobiety niestosujący skutecznych środków antykoncepcji;</li> <li>• historia nadużywania substancji czynnej lub alkoholu w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• dowody na ciężką retinopatię lub klinicznie istotne zaburzenie okulistyczne;</li> <li>• dysfunkcja tarczycy;</li> <li>• pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność autoprzeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (TgAb) i/lub autoprzeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPOAb) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• historia transplantacji dużych narządów;</li> <li>• historia niekontrolowanych ciężkich napadów padaczkowych;</li> <li>• leukocytopenia, małopłytkowość;</li> <li>• nowotwory złośliwe w wywiadzie, w tym guzy łagodne i nowotwory układu krwiotwórczego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry oraz raka in situ szyjki macicy, które zostały</li> </ul>	
--	---	--	--

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>całkowicie wycięte i uznane za wyleczone) w ciągu ostatnich 3 lat.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>257 przeszło randomizację: 127 ropegIFN:127 HU</p> <p>PROUD-PV ukończyło 106 rpIFN : 111 HU</p> <p>CONTI-PV: 95 ropegIFN : 76 HU</p>	
<p><b>MPD-RC 111</b></p> <p><i>finansowane przez:</i></p> <p><b>National Cancer Institute</b></p> <p><b>National Institutes of Health</b></p> <p><b>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</b></p> <p><b>Roche Genentech</b></p>	<p><b>Typ:</b></p> <p>międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy 2</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b></p> <p>21 ośrodków w USA i Włoszech</p> <p><b>Liczba ramion: 1</b></p> <p><b>Randomizacja:</b> brak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> brak</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>Pegylowany interferon Alfa-2a (Pegasys)</p> <p>Pacjenci zaczęli od 45 <math>\mu</math>g/tydz. następnie maksymalnie do 180 <math>\mu</math>g/tydz.</p> <p><b>Komparator:</b> brak</p> <p>Wszystkim pacjentom podawano aspirynę w małych dawkach (chyba że pacjent nie tolerował, wówczas dozwolona była zamiana leku)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 4 lata</p> <p>Pacjenci z CR lub PR w 12. miesiącu kwalifikowali się do kontynuowania leczenia tą aż do utraty odpowiedzi, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji pacjenta/lekarza lub zakończenia okresu badania po 4 latach.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;60 lat;</li> <li>• wcześniej udokumentowana zakrzepica, erytromelalgia lub migrena po postawieniu diagnozy lub w ciągu 10 lat przed diagnozą i uznane za związane z chorobą;</li> <li>• znaczna splenomegalia (tj. &gt;5 cm poniżej brzoju żebra w badaniu palpacyjnym) lub objawowa (ból, wczesna sytość) splenomegalia;</li> <li>• płytki &gt;1 000 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>• cukrzyca lub nadciśnienie wymagające leczenia farmakologicznego rozpoznane mniej niż 5 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>• pacjenci nigdy nie leczeni lekami cytoredukcyjnymi z wyjątkiem hydroksymocznika przez maksymalnie 3 miesiące (dozwolone: krwioupuści, aspiryna, anagrelid);</li> <li>• kreatynina w surowicy <math>\leq</math>1,5 x górna granica normy;</li> <li>• AST i ALT <math>\leq</math> 2 x górna granica normy;</li> <li>• brak znanego klonu PNH (napadawa nocna hemoglobinuria);</li> <li>• brak jednoczesnego stosowania hormonalnych doustnych środków antykoncepcyjnych.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryteria rozpoznania pierwotnej mielofibrozy (w przeciwieństwie do ET) według WHO 2008;</li> <li>• pacjenci z nowotworem złośliwym w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego lub raka szyjki macicy in situ);</li> <li>• wsze kie przeciwwskazania do pegylowanego interferonu lub HU;</li> <li>• obecność jakiegokolwiek choroby współistniejącej zagrażającej życiu;</li> <li>• historia nadużywania substancji czynnej lub a alkoholu w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• osoby w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji;</li> <li>• zaburzenia psychiczne w wywiadzie: osoby z historią łagodnej depresji mogły być brane pod uwagę, pod warunkiem, że ocena stanu afektywnego pacjenta przed leczeniem potwierdza, że pacjent</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena zdolności pegIFN do osiągnięcia CR lub PR u pacjentów z (1) PV-hr lub (2) ET-hr lub (3) zakrzepicą żyły trzewnej</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena toksyczności i tolerancji;</li> <li>• pomiaru wpływu pegIFN na kluczowe biomarkery choroby (chorób) poprzez obciążenie allelem JAK2;</li> <li>• oszacowanie przeżycia i częstości rozwoju zespołu mielodysplastycznego, zwłóknienia szpiku lub transformacji białaczkowej podczas terapii;</li> <li>• planujemy uchwycić tempo progresji choroby do bardziej zaawansowanego nowotworu szp ku;</li> <li>• częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas leczenia;</li> <li>• pomiar wpływu pegIFN na JAK2-V617F, CALR, klonalność komórek krwiotwórczych w płytkach krwi i granulocytach u kobiet, histopatologię szpiku kostnego i nieprawidłowości cytogenetyczne.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>jest stabilny klinicznie w oparciu o praktykę badacza;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• historia aktywnego zaburzenia autoimmunologicznego lub zaburzenie niepoddające się kontroli;</li> <li>• nadwrażliwość na interferon alfa;</li> <li>• zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (HBV) lub nieleczone zakażenie ogólnoustrojowe;</li> <li>• aktywna choroba HIV;</li> <li>• dowody ciężkiej retinopatii lub klinicznie istotne zaburzenie okulistyczne (z powodu cukrzycy lub nadciśnienia);</li> <li>• historia lub wyniki przy przyjęciu niewyrównanej choroby wątroby;</li> <li>• historia lub wyniki przy przyjęciu przewlekłej choroby płuc związanej z ograniczeniem czynnościowym;</li> <li>• dysfunkcja tarczycy niewystarczająco poddająca się kontroli;</li> <li>• liczba neutrofilii <math>&lt;1,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>• PV bez mutacji JAK2V617F, ale z mutacją w eksonie 12;</li> <li>• spełnia kryteria post PV lub post ET-MF;</li> <li>• osoby z jakimkolwiek innym schorzeniem, które w opinii badacza mogłyby wpływać na wyn k badania poprzez szkodliwe skutki leczenia;</li> <li>• wcześniejsza ekspozycja na jakąkolwiek formulację pegylowanego interferonu;</li> <li>• historia przeszczepu narządów litych;</li> <li>• historia niekontrolowanych ciężkich zaburzeń napadowych;</li> <li>• niemożność wyrażenia świadomej pisemnej zgody;</li> <li>• bilirubina całkowita <math>&gt;1,5 \times</math> GGN (można włączyć pacjentów z wyizolowaną bilirubiną pośrednią, która powoduje podwyższenie bilirubiny całkowitej powyżej <math>1,5 \times</math> GGN z powodu zespołu Gilberta lub hemolizy).</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów: 115</b></p>	

PV – czerwienica prawdziwa, ET – nadpłytkowość samoistna, MF – zwłóknienie szpiku (mielofibroza), IFN – interferon, pegIFN – interferon pegylowany (polietyloglikol), ropegIFN – interferon ropegylowany, ORR – wskaźnik odpowiedzi całkowitej (suma kompletnych i częściowych odpowiedzi na leczenie), CHR – kompletna odpowiedź hematologiczna na leczenie, PHR – częściowa odpowiedź hematologiczna na leczenie, PLT – płytki krwi (trombocyty), WBC – białe ciała krwi (leukocyty), JAK – kinaza Janusowa, ASA – kwas aminosalicylowy, WHO 2008 – The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, QoL – jakość życia, HU – hydroksymocznik, GGN – górna granica normy, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, HIV - ludzki wirus niedoboru odporności, PV/ET-hr – czerwienica prawdziwa / nadpłytkowość samoistna wysokiego ryzyka, AST – aminotransferaza asparaginowa, ALT – aminotransferaza alaninowa, CALR – mutacje w eksonie 9 kalretykuliny

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności randomizowanego badania PROUD-PV zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania oraz włączonego przeglądu wg wnioskodawcy (żółtym kolorem zaznaczono wątpliwą ocenę zdaniem analityków Agencji)**

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
PROUD-PV	blokowa randomizacja ze stratyfikacją	lista randomizacyjna wygenerowana przez statystyka	badanie otwarte	badanie otwarte	utrata chorych z badania została przedstawiona	przedstawiono wyniki dla zakładanych punktów	brak
	niskie	niskie	niskie*	niskie*	niskie	niskie	niskie
Domena AMSTAR II	2	4	7	9	11	13	15
Bewersdorf 2020	-**	+	-	+	+	+	-
bardzo niska jakość							

\* - analitycy Agencji zwracają uwagę, że z uwagi na charakter otwartego badania, prawidłowa ocena zgodnie z Cochrane dla punktów dotyczących zaślepienia, zarówno uczestników badania, personelu jak i zespołów oceniających wyniki powinna wskazywać na wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Zgodnie z uzasadnieniem w AKL wnioskodawca powołuje się na dokument EMA 2018, w którym uznano, iż zaprojektowanie badania jako podwójnie zaślepienie nie było możliwe ze względu na oczywiste różnice w drogach podawania interwencji (ropegIFN s.c.) i komparatora (HU p.o.) oraz widoczne różnice w toksyczności oraz oświadczenie autorów, którzy wskazali, iż wdrożono metody mające na celu ograniczenie potencjalnego błędu systematycznego. Nie są to wystarczające przesłanki do modyfikacji interpretacji skali błędu systematycznego, w związku z powyższym należy w tych domenach przyznać wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

\*\* - pytanie drugiej domeny, uznanej za domenę krytyczną skali AMSTAR II brzmi: Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu? Zdaniem wnioskodawcy przegląd Bewersdorf 2020 nie zawiera odpowiedzi na to pytanie, a analizując treść publikacji oryginalnej jasno wskazano, że wszystkie kryteria włączenia i wyłączenia badań wraz z definicją interwencji i ocenianych punktów końcowych zostały sprecyzowane przed przeprowadzeniem wyszukiwania. Analitycy Agencji stoją na stanowisku, zgodnie z którym należałoby przyznać punkt za spełnienie domeny 2.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- wyniki badania PEN-PV nie zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu – dane do badania PEN-PV pochodziły z materiałów konferencyjnych i rejestrów badań klinicznych (badanie włączone do analizy wnioskodawcy, przedstawione w ramach AKL, nieuwzględnione w AWA);
- charakterystyka populacji w badaniach dla Peg-IFN alfa-2a została przedstawiona w sposób niejednorodny – w przypadku wielu parametrów nie podano oddzielnie danych dla chorych na PV;
- w badaniach uczestniczyli zarówno chorzy nowo zdiagnozowani, jak i wcześniej leczeni. Odsetek chorych wcześniej leczonych był zróżnicowany w zależności od badania;
- w zależności od badania zastosowano różny schemat dawkowania pegIFN, natomiast w większości badań mediana stosowanej dawki nie przekraczała zalecanych przez wytyczne kliniczne 45-180  $\mu$ g, opis zastosowanego dawkowania w poszczególnych badaniach został przedstawiony w rozdziale 3.6.2 analizy klinicznej wnioskodawcy;
- w przypadku badania Lindgren 2018 (badanie włączone do analizy wnioskodawcy, przedstawione w ramach AKL, nieuwzględnione w AWA) dla komparatora włączono chorych/chorego w wieku 17 lat, jednakże jest to dolna granica zakresu mediany wieku, dlatego można uznać, że jest to jedynie wartość skrajna, a zdecydowana większość chorych była dorosła (mediana wieku chorych była równa 49 lat);
- zidentyfikowano szereg rozbieżności dotyczących definicji punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w ramach zestawienia wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy. Należy zwrócić szczególną uwagę na definiowanie hematologicznej odpowiedzi na leczenie (uwzględniane parametry składowe oceny). Wszystkie definicje zostały zamieszczone i szczegółowo omówione w rozdziale 3.6.2 analizy klinicznej wnioskodawcy;



- w badaniu PROUD-PV oceniano w ramach kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych – hematologiczną odpowiedź całkowitą w czasie 12 miesięcy badania (tj. odpowiedź całkowitą bez prawidłowego rozmiaru śledziony). Wg informacji podanej w dokumencie EMA 2018, ten punkt końcowy został uznany post-hoc jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zmianę tę motywowano faktem, iż znacząca splenomegalia została rozpoznana jedynie w niewielkiej grupie chorych na początku badania, a zmiany rozmiaru śledziony były niewielkie w czasie trwania leczenia, na poziomie zbliżonym do obserwowanych u zdrowych osób;
- w abstrakcie oraz w posterze konferencyjnym Gisslinger 2018c do badania PEGINVERA-PV (badanie włączone do analizy wnioskodawcy, przedstawione w ramach AKL, nieuwzględnione w AWA) niejednoznacznie określono, czy raportowane zdarzenia były kategorięcznie związane z badanym lekiem.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- liczebność pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach była umiarkowanie duża;
- badania włączone do analizy wnioskodawcy to w większości badania jednoramienne, open-label, których wyniki zostały przedstawione w ramach abstraktów konferencyjnych;
- zidentyfikowano potencjalny błąd selekcji pacjentów do badania CONTI-PV, z uwagi na fakt, że do badania włączono tylko pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b, co jednoznacznie ma przełożenie na wnioskowanie dotyczące skuteczności ropegIFN;
- w badaniu PROUD-PV/CONTI-PV randomizowani pacjenci mieli zdiagnozowaną PV na 1,9 (0,7–11,2) miesiąca przed przystąpieniem do badania w grupie ropegIFN oraz 3,6 (0,7–20,0) miesiąca w grupie HU. Autorzy publikacji nie odnieśli się do różnicy w charakterystyce klinicznej pacjentów, wskazując na brak istotnej statystycznie różnicy w średnich, należy również zauważyć, że w badaniu przedłużonym mediana czasu od diagnozy do pierwotnej randomizacji pacjentów znacznie się zmieniła w przypadku pacjentów w grupie kontrolnej – 1,8 (0,6-6,8) miesiąca w grupie ropegIFN, 1,6 (0,7-15,1) miesiąca w grupie HU.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- u części chorych w badaniach dla ropegIFN i pegIFN alfa-2a stwierdzono obecną splenomegalię (różnie definiowaną w poszczególnych badaniach), co nie jest w pełni zgodne z wnioskowanym wskazaniem: w badaniu PROUD-PV podano, iż śledziona o długości >17 cm występowała u 9,4% chorych w grupie ropegIFN, w badaniu CONTI-PV nieprawidłowy rozmiar śledziony stwierdzono u 58,9% chorych z grupy ropegIFN (splenomegalia w ocenie badacza dotyczyła 7,4% chorych), w badaniu PEGINVERA-PV splenomegalię (długość >12 cm) stwierdzono u 60,8% chorych. W badaniach dla komparatora odsetek chorych ze splenomegalią nie przekraczał 56% chorych, jednak w przypadku niektórych badań nie raportowano takiej informacji. Należy jednak zaznaczyć, że jedynie występowanie objawowej splenomegalii nie jest zgodne z analizowanym wskazaniem (chorzy z bezobjawową splenomegalią mogą stosować produkt leczniczy Besremi);
- jak wskazano w dokumencie EMA 2018 w badaniu PROUD-PV dla interwencji badanej zastosowano bardzo konserwatywny schemat zwiększania dawki ropegIFN, co skutkowało opóźnieniem osiągnięcia stężenia terapeutycznego interwencji badanej;
- nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie ropegIFN względem dwóch z trzech zdefiniowanych komparatorów (pegIFN oraz BAT). Ze względu na niską homogeniczność badań dla interwencji i komparatorów oraz brak możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólne ramię (HU), wykonano opisowe zestawienie wyników badań;
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ropeginterferonu alfa-2b w populacji docelowej;

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- średni wiek pacjentów włączonych do badań nie odpowiada charakterystyce populacji pacjentów w Polsce, gdzie leczeni są pacjenci blisko 10 lat starsi;
- w żadnym z badań włączonych do analizy nie oceniono wpływu terapii na przeżycie całkowite;

- w badaniach określono kryterium włączenia pacjentów jako osoby z postępującą splenomegalią, rozumianą jako pojawienie się de novo wyczuwalnej śledziona lub pojawienie się objawów związanych z powiększeniem śledziona, np. ból, wczesna sytość itp., z potwierdzonym wzrostem wielkości. W innym badaniu kwalifikowano pacjentów z wysokim ryzykiem czerwonicy prawdziwej rozumianych jako pacjentów ze znaczną splenomegalią, określoną jako wyczuwalna śledziona  $>5$  cm poniżej brzożebra w badaniu palpacyjnym lub objawowa, przebiegająca z bólem i uczuciem wczesnej sytości. Analizując zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego (pacjenci bez objawowej splenomegalii) nie jest jasne, jakie przesłanki skłoniły centralny urząd rejestracyjny do takiej konstrukcji wskazania;
- w badaniu CONTINUATION-PV wytyczne dotyczące prowadzenia terapii różnią się między ramieniem interwencyjnym a ramieniem porównawczym, w grupie porównawczej (hydroksymocznik/terapia zgodnie z zaleceniami lekarza) nie ma informacji o tym, jak w razie potrzeby należy dostosować dawki, co może skłaniać do faworyzowania pacjentów z ramienia ropegIFN, otrzymujących spersonalizowane leczenie.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki pochodzące z oryginalnych publikacji badań włączonych przez wnioskodawcę do analizy. Wyniki są dostępne w analizach stanowiących załącznik do niniejszego opracowania oraz w źródłach pierwotnych.

#### Bewersdorf 2020

W trakcie wyszukiwania w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 516 cytowań, po usunięciu duplikatów pozostało 8 587 unikalnych publikacji. Na podstawie przeglądu tytułu i streszczenia wykluczono badania przedstawiające wyniki dotyczące chorób innych niż ET, PV lub MF, artykuły przeglądowe, komentarze, które nie przedstawiały oryginalnych danych, artykuły dotyczące badań podstawowych bez danych klinicznych oraz serie przypadków z mniej niż 5 pacjentami, uzyskując próbkę 143 publikacji do przeglądu pełnotekstowego. Ostatecznie autorzy zakwalifikowali 44 badań, wśród których 23 badania (5 retrospektywnych badań kohortowych, 10 prospektywnych badań kohortowych, 1 badanie kliniczne fazy I, 5 badań klinicznych fazy II i 2 badania kliniczne fazy III) z łączną liczbą 629 pacjentów raportowały wyniki dla pacjentów z PV. Dziewięć badań obejmowało pacjentów zarówno z ET, jak i PV i zostało włączonych do metaanaliz specyficznych dla choroby, jeśli przedstawiały wyniki oddzielnie dla różnych jednostek.

Jako interwencje przyjęto raportowanie IFN vs pegIFN, w którym zawarto kumulację wyników pochodzących z badań wykorzystujących zarówno pegIFN jak i ropegIFN.

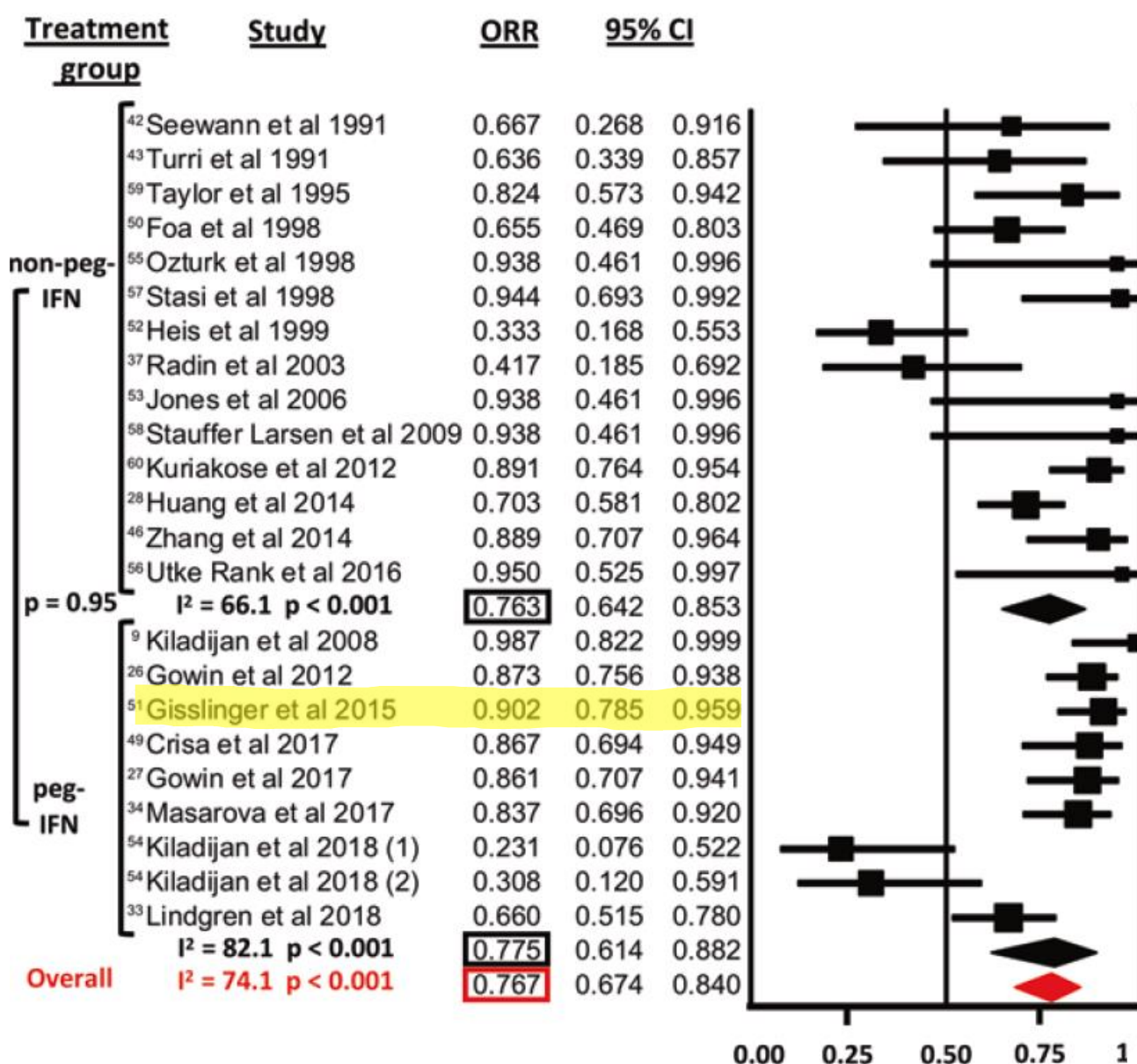
Należy zauważyć, że autorzy przeglądu Bewersdorf 2020 uwzględnili wszystkie publikacje dotyczące pegIFN, opisane przez wnioskodawcę w ramach AKL. Ze względu na datę przeglądu, nie uwzględniono danych z dłuższego okresu obserwacji dla badania CONTI-PV dotyczącego ropegIFN oraz wyników badania MPD-RC 111 dotyczącego pegIFN u pacjentów z nietolerancją lub opornością na stosowany hydroksymocznik.

#### Odpowiedź na leczenie (ORR, CHR, PHR, konieczność krwiopustów)

Tabela 24. Wyniki metaanalizy Bewersdorf 2020 – skuteczność leczenia

Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	95% CI	Cochran-Q	p	I <sup>2</sup>
ORR	łącznie	76,7%	67,4%; 84,0%	85,0	<0,001	74,1%
	IFN	76,3%	64,2%; 85,3%			66,1%
	pegIFN	77,5%	61,4%; 88,2%			82,1%
CHR/CR	łącznie	48,5%	37,8%; 59,4%	105,5	<0,001	79,9%
	IFN	47,3%	34,1%; 60,9%			70,8%

Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	95% CI	Cochran-Q	p	I <sup>2</sup>
	pegIFN	50,7%	33,3%; 67,9%			85,8%
PHR/PR	łącznie	27,1%	20,8%; 34,5%	85,0	<0,001	67,0%
	IFN	31,3%	23,2%; 40,7%			48,9%
	pegIFN	17,8%	10,0%; 29,6%			77,8%
krwiopusty	łącznie	58,1%	44,3%; 70,7%	41,2	<0,001	75,7%
	IFN	63,3%	41,9%; 80,4%			77,0%
	pegIFN	54,3%	36,6%; 71,1%			78,1%

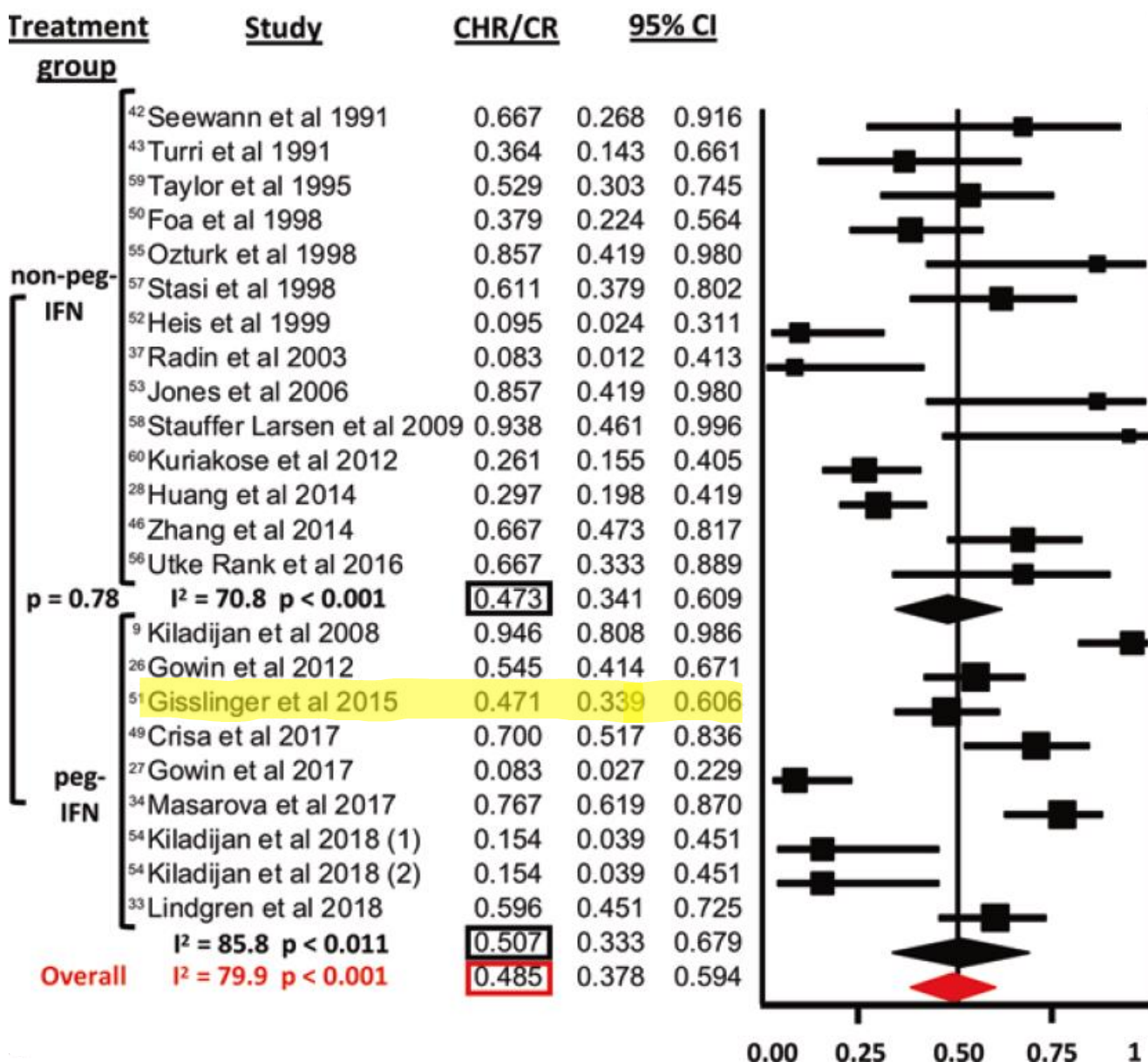


Rysunek 1. Forest plot dla parametru: kumulowany ORR, analiza w podgrupach



ORR odnotowano we wszystkich 23 badaniach, łącznie ORR wyniósł 76,7% (95% CI 67,4%; 84,0%). Wystąpiła znacząca heterogeniczność między różnymi badaniami ze statystyką Q Cochra na wynoszącą 85,0 ( $p < 0,001$ ) i statystyką  $I^2$  wynoszącą 74,1%. ORR był porównywalny między klasycznym IFN wynoszącym 76,3% (64,2%; 85,3%;  $I^2 = 66,1\%$ ) i pegIFN wynoszącym 77,5% (95% CI 61,4%; 88,2%;  $I^2 = 82,1\%$ ) nieistotnie statystycznie w analizie meta regresji ( $p = 0,95$ ).

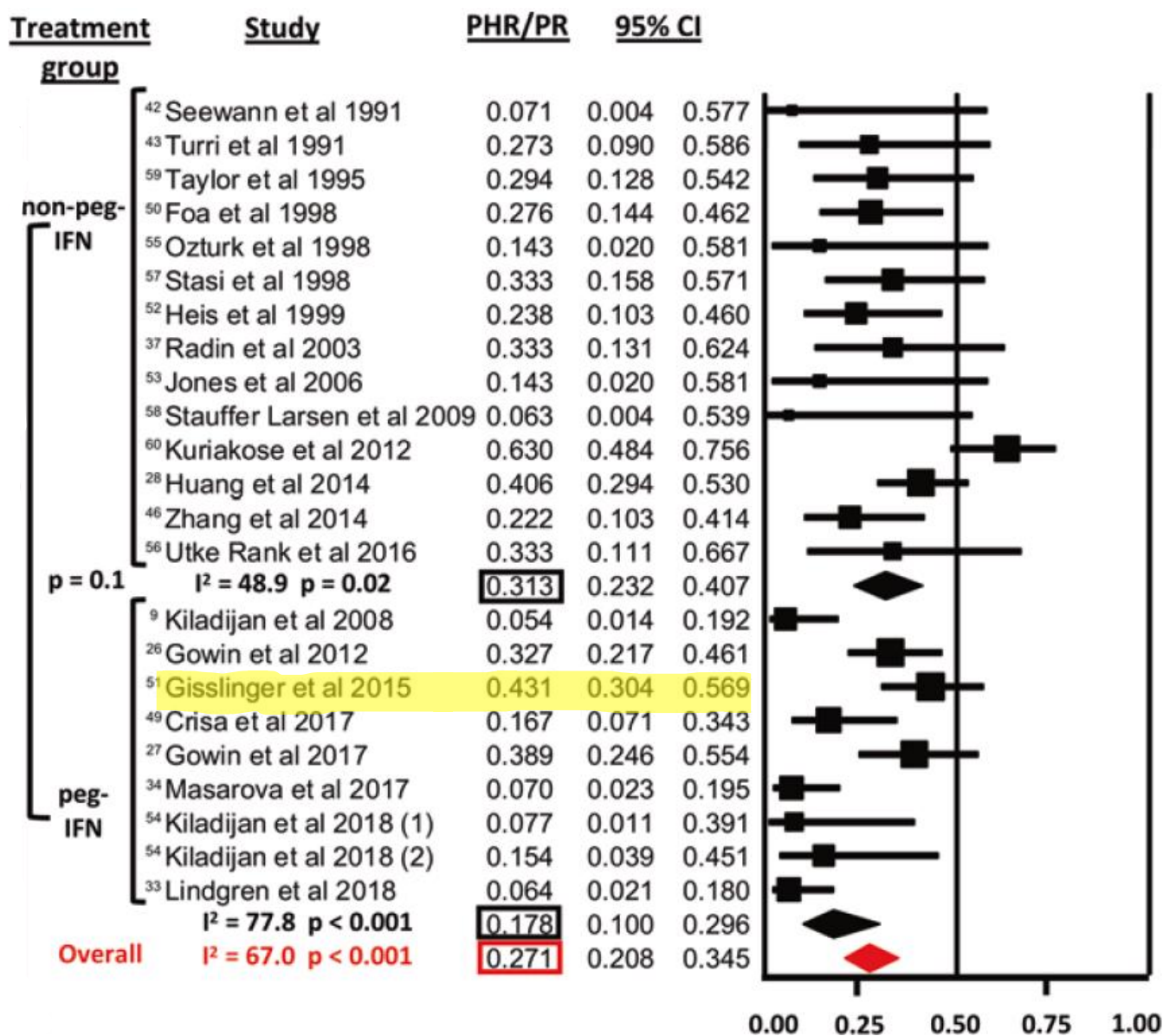
Analicyści Agencji zdecydowali wyróżnić wynik pochodzący z badania PROUD-PV – publikacja Gisslinger 2015, stanowiący podsumowanie wyników po rocznym okresie obserwacji pacjentów stosujących ropegIFN. Jako, że jest to jedyny wynik w metaanalizie Bewersdorf 2020 dotyczący ropegIFN, można porównać go do wyników innych formułacji interferonów. Biorąc pod uwagę pozostałe wyniki można zauważyć, że skuteczność ropegIFN jest wysoka, ale nie najwyższa, w raportowanych badaniach nad IFN oraz pegIFN odnotowano wyższe odsetki ORR, jednak wynik jest wyższy od wyników kumulowanych. Należy również zwrócić uwagę, że najwyższe odsetki odpowiedzi raportowano w najmniej licznych próbach badawczych.



Rysunek 2. Forest plot dla parametru: kumulowany CHR, analiza w podgrupach

We wszystkich 23 badaniach odnotowano również wyniki dla CHR/CR i PHR/PR, łącznie odsetek CHR/CR wyniósł 48,5% (95% CI 37,8%; 59,4%) ze znaczną heterogenicznością między badaniami ( $Q$  Cochra na = 105,5;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 79,9\%$ ). Odsetek CHR/CR nie różnił się istotnie statystycznie ( $p = 0,78$ ) między IFN (47,3%, 95% CI: 34,1%; 60,9%;  $I^2 = 70,8\%$ ) a pegIFN (50,7%, 95% CI 33,3%; 67,9%;  $I^2 = 85,8\%$ ).

Analitycy Agencji zdecydowali wyróżnić wynik pochodzący z badania PROUD-PV – publikacja Gisslinger 2015, stanowiąca podsumowanie wyników po rocznym okresie obserwacji pacjentów stosujących ropegIFN. Biorąc pod uwagę pozostałe wyniki można zauważyć, że skuteczność ropegIFN w uzyskiwaniu kompletnej odpowiedzi hematologicznej nie jest wyróżniająca, w raportowanych badaniach nad IFN oraz pegIFN odnotowano wyższe odsetki CHR, wynik jest niższy od wyników kumulowanych. Należy również zwrócić uwagę, że w trakcie ostatnich 30 lat znacząco zmieniło się podejście do uzyskiwania rzetelnych, wiarygodnych danych w badaniach klinicznych, przez co wysokie odsetki odpowiedzi w badaniach z lat 1990-2010 należy traktować z ostrożnością.

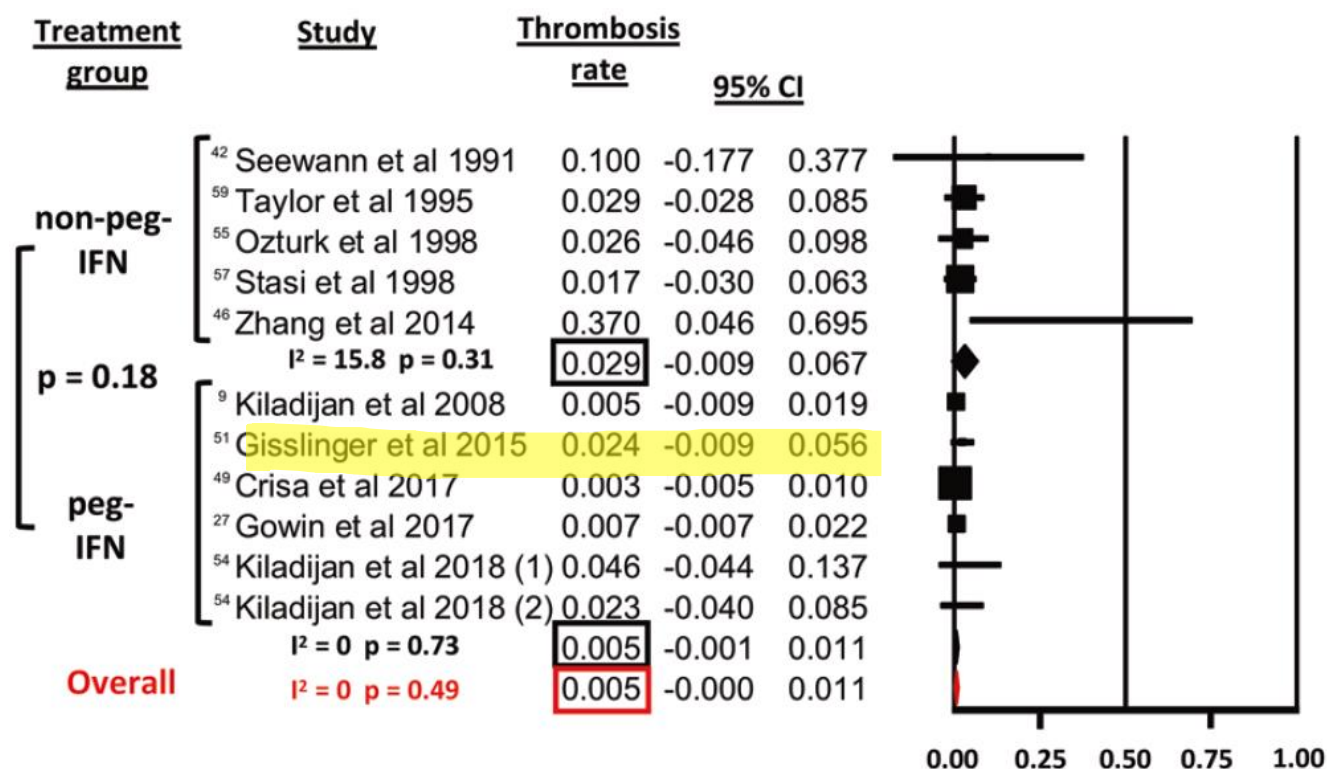


Rysunek 3. Forest plot dla parametru: kumulowany PHR, analiza w podgrupach

Odsetek PHR/PR we wszystkich badaniach wyniósł 27,1% (95% CI 20,8%; 34,5%) z istotną heterogenicznością pomiędzy badaniami (Q Cochran = 85,0;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 67,0\%$ ). Odsetek PHR/PR nie różnił się istotnie statystycznie ( $p = 0,10$ ) między IFN (31,3%, 95% CI 23,2%; 40,7%;  $I^2 = 48,9\%$ ) a pegIFN (17,8%, 95% CI 10,0%; 29,6%;  $I^2 = 77,8\%$ ).

Odsetek pacjentów, u których przestała zachodzić konieczność stosowania krwiopustów, został przedstawiony w 11 badaniach. Wskaźnik braku krwiopustu we wszystkich połączonych badaniach wyniósł 58,1% (95% CI 44,3%; 70,7%) z istotną heterogenicznością między badaniami (Q Cochran = 41,2;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 75,7\%$ ). Wskaźnik braku konieczności stosowania upustów krwi u pacjentów nie różnił się istotnie statystycznie ( $p = 0,57$ ) między IFN (63,3%, 95% CI 41,9%; 80,4%;  $I^2 = 77,0\%$ ) a pegIFN (54,3%, 95% CI 36,6%; 71,1%;  $I^2 = 78,1\%$ ).

## Ocena skuteczności – zdarzenia zakrzepowo-zatorowe



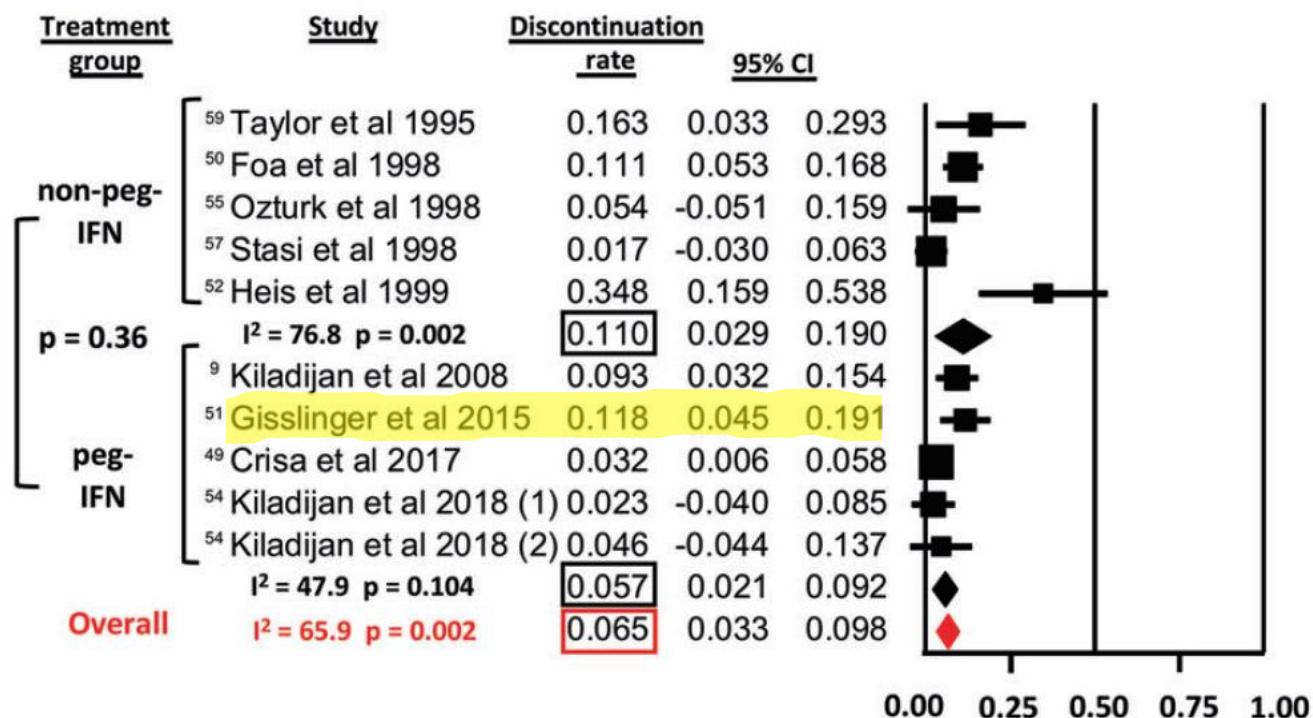
Rysunek 4. Forest plot dla parametru: kumulowany wskaźnik częstości wystąpienia zdarzenia zakrzepowego, analiza w podgrupach

Częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych została zgłoszona w 11 badaniach jako wyniki u pacjentów z PV leczonych IFN i pegIFN. U pacjentów odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych był jednolicie niski i wynosił 0,5% na pacjentorok (95% CI 0,0%; 1,1%; Q Cochrańa = 9,36;  $p = 0,49$ ;  $I^2 = 0\%$ ) i nie różnił się istotnie statystycznie ( $p = 0,18$ ) między IFN (2,9% na pacjentorok,  $I^2 = 15,8\%$ ) a pegIFN (0,5% na pacjentorok,  $I^2 = 0\%$ ).

Uwagę zwraca fakt, że w badaniu PROUD-PV (Gisslinger 2015) odnotowano jeden z wyższych wskaźników wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (2,4%; 0,9; 5,6). Autorzy w części poświęconej na dyskusję zwracają uwagę, że zgłaszanie zdarzeń niepożądanych i stopniowanie ich nasilenia były niespójne w różnych badaniach, ale obejmowały głównie objawy grypopodobne, złe samopoczucie i gorączkę z niższymi wskaźnikami toksyczności wątroby, neurotoksyczności i powikłań psychiatrycznych. Chociaż większość zdarzeń niepożądanych można było opanować za pomocą leków przeciwgorączkowych i dostosowania dawki, częstość dawkowania (do codziennego stosowania w przypadku starszych preparatów) może utrudniać tolerowanie nawet niewielkich zdarzeń niepożądanych i prowadzić do przerwania leczenia. Zdaniem autorów przeglądu jest to szczególnie istotne, ponieważ alternatywne terapie, takie jak hydroksymocznik, upuszczanie krwi lub anagrelid, wydają się mieć mniej skutków ubocznych i są skuteczne w zmniejszaniu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.



## Ocena bezpieczeństwa – wskaźnik dyskontynuacji leczenia



Rysunek 5. Forest plot dla parametru: kumulowany wskaźnik częstości wystąpienia dyskontynuacji leczenia, analiza w podgrupach

W badaniach oceniających stosowanie IFN w PV, wskaźnik przerwania leczenia na pacjentorok we wszystkich badaniach wyniósł 6,5% (95% CI 3,3%; 9,8%) ze znaczną niejednorodnością między badaniami ( $Q$  Cochrańa = 26,38;  $p = 0,002$ ;  $I^2 = 65,9\%$ ). W analizie metaregresji odsetek przerwania leczenia na pacjentorok nie różnił się istotnie statystycznie ( $p = 0,36$ ) między IFN (11,0%, 95% CI 2,9%; 19,0%;  $I^2 = 76,8\%$ ) a pegIFN (5,7%, 95% CI 2,1%; 9,2%;  $I^2 = 47,9\%$ ).

Należy zauważyć, że wyniki ropegIFN, mimo rzadszego podawania oraz korzystniejszego profilu bezpieczeństwa ogółem wskazują na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia. Wyniki z Gisslinger 2015 wskazują na najwyższy odsetek w grupie interferonów pegyloowanych (11,8%), jest to dwukrotnie wyższy odsetek niż średnia dla grupy. W porównaniu do IFN jest to odsetek zbliżony do średniej grupy (11,8% vs 11,0%), co wskazuje, że pod względem wygody stosowania przez pacjentów, ropegIFN nie będzie preferowaną opcją terapeutyczną.

### Ograniczenia metaanalizy Bewersdorf 2020

- autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że opierali się na definicjach wyników dostarczonych przez autorów oryginalnych badań, w analizie wrażliwości badań zgłaszających tylko CHR na podstawie morfologii krwi obwodowej utrzymywała się niejednorodność, co przemawia przeciwko systematycznemu wpływowi definicji wyników na uzyskane wyniki;
- dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były zgłaszane w sposób niespójny, a brak standaryzowanego systemu ocen nie pozwalał na metaanalizę tego punktu końcowego. Roczny wskaźnik przerwania leczenia wynoszący odpowiednio 6,5% u pacjentów z PV jest zgodny z pierwotnymi badaniami;
- dane genetyczne zarówno do oceny odpowiedzi molekularnej, jak i do identyfikacji predykcyjnych biomarkerów nie były dostępne w przypadku większości badań, biorąc pod uwagę, że znaczna część badań została przeprowadzona przed rutynowym zastosowaniem testów molekularnych jest to fakt minionej praktyki klinicznej;
- ponieważ nomenklatura i nazewnictwo, jak również zasady indeksacji ewoluowały w czasie, zdaniem autorów nie można wykluczyć, że badania wykorzystujące alternatywne terminy, takie jak „zespół mieloproliferacyjny” zamiast MPN, mogły zostać pominięte.

## PROUD-PV / CONTI(NUATION)-PV (Gisslinger 2020 oraz Gisslinger 2020 abstrakt)

Do badania PROUD-PV zrekrutowano 306 pacjentów, między 17 września 2013 a 13 marca 2015. Z 257 losowo przydzielonych pacjentów, 127 przydzielono i otrzymywano ropegIFN, a 130 przydzielono do grupy HU. Trzech pacjentów z grupy hydroksymocznika wycofało zgodę po randomizacji i ostatecznie 127 pacjentów otrzymało leczenie. Łącznie 21 (17%) pacjentów w grupie ropegIFN i 16 (13%) pacjentów w grupie HU przedwcześnie przerwało badanie po otrzymaniu leczenia.

Spośród 217 pacjentów, którzy ukończyli badanie PROUD-PV, 171 pacjentów przeszło do badania CONTINUATION-PV. 95 (75%) ze 127 pacjentów nadal otrzymywało ropegIFN, 76 (60%) ze 127 pacjentów otrzymało najlepsze dostępne leczenie (hydroksymocznik u 64 [97%] i konwencjonalny IFN $\alpha$  u dwóch [3%] z 66 pacjentów w 36. miesiącu). Od momentu zamknięcia bazy danych w CONTINUATION-PV (29 maja 2018 r.), 17 (18%) z 95 pacjentów w grupie z ropegIFN i 7 (9%) z 76 pacjentów w grupie z terapią standardową wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu. W czasie 5-letniej analizy 70 pacjentów w ramieniu ropegIFN i 57 w ramieniu kontrolnym pozostawało w badaniu, a większość pacjentów z ramienia kontrolnego nadal otrzymywała HU (88% w 60. miesiącu).

Przeanalizowano 254 pacjentów leczonych w PROUD-PV pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa. W przypadku badania CONTINUATION-PV przeanalizowano dane dotyczące skuteczności przez okres do 36 miesięcy dla pacjentów włączonych do badania uzupełniającego (n=171) oraz wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne w bazie danych (n=254; obejmuje oba badania). Dla zwięzłości drugorzędowe punkty końcowe, które analizowano jako część złożonego wyniku końcowego, nie były dodatkowo zgłaszane jako indywidualne parametry.

### Charakterystyka pacjentów

W badaniach kobiety stanowiły 54% w grupie ropegIFN oraz 53% w grupie HU (łącznie 53% w badaniu PROUD-PV), w fazie przedłużonej odpowiednio 51% i 53% (łącznie 51% w badaniu CONTI-PV). Mediana wieku wyniosła 60,0 lat w obu ramionach badawczych badania PROUD-PV, w fazie przedłużonej odnotowano zmniejszenie liczebności starszych pacjentów, mediana spadła do 58,0 lat w ramieniu ropegIFN oraz do 59,0 lat w ramieniu HU badania CONTI-PV. Przed randomizacją HU przyjmowało 35% pacjentów w ramieniu interwencyjnym oraz 29% w grupie kontrolnej.

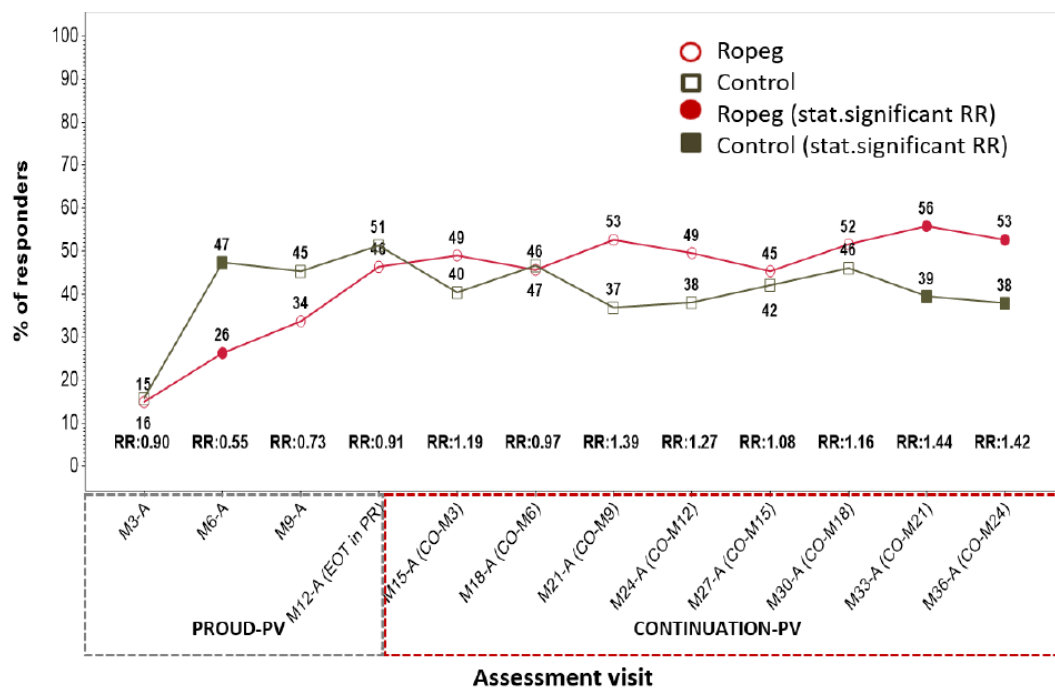
Randomizowani pacjenci mieli zdiagnozowaną czerwienicę prawdziwą na 1,9 miesiąca (zakres 0,7–11,2 miesiąca) przed przystąpieniem do badania w grupie ropegIFN oraz 3,6 miesiąca (zakres: 0,7–20,0 miesiący) w grupie HU. Autorzy publikacji nie odnieśli się do różnicy w charakterystyce klinicznej pacjentów, wskazując na brak istotnej statystycznie różnicy w średnich, należy również zauważyć, że w badaniu przedłużonym mediana czasu od diagnozy do pierwotnej randomizacji pacjentów znacznie się zmieniła w przypadku pacjentów w grupie kontrolnej – 1,8 (0,6-6,8) miesiąca w grupie ropegIFN, 1,6 (0,7-15,1) miesiąca w grupie HU.

Zdecydowana większość pacjentów miała potwierdzony pozytywny status mutacji JAK2 Val617Phe, nie było dostępnych danych dla jednego pacjenta z grupy interwencyjnej i dla dwóch pacjentów grupy kontrolnej. Obciążenie allelem zmutowanym było zbliżone we wszystkich grupach zarówno badania głównego jak i fazy przedłużonej, w zakresie od 42% do 43%. Splenomegalia, rozumiana jako rozmiar śledziony przekraczający 17 cm (jako punkt końcowy pełnej odpowiedzi hematologicznej na leczenie normalny rozmiar śledziony określono jako 12 cm dla kobiet oraz 13 cm dla mężczyzn), została potwierdzona u 9% pacjentów z grupy ropegIFN oraz 12% z grupy HU, w fazie przedłużonej rozpowszechnienie splenomegalii zmniejszyło się odpowiednio do 7% i 11%.

### Ocena skuteczności

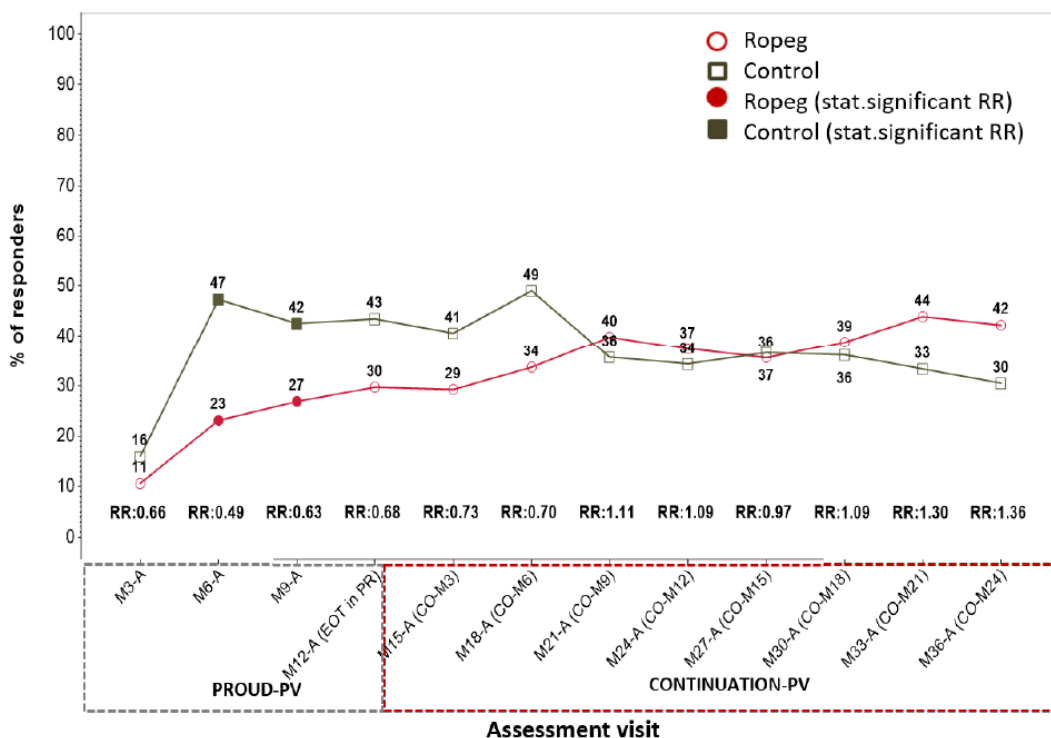
W badaniu PROUD-PV 26 (21%) ze 122 pacjentów w grupie ropegIFN i 34 (28%) ze 123 pacjentów w grupie HU osiągnęło złożony pierwszorzędowy punkt końcowy całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) przy prawidłowej wielkości śledziony, testowana równoważność nie została wykazana (p=0,23). W przypadku całkowitej odpowiedzi hematologicznej bez kryterium rozmiaru śledziony odpowiedź na leczenie była podobna w grupach leczonych (53 [43%] pacjentów w grupie interwencyjnej, z 57 [46%] w grupie HU; 95% CI: –15,55; 9,52; p=0,63).

Wstępne leczenie hydroksymocznikiem nie miało znaczącego wpływu na CHR po 12 miesiącach. W grupie ropegIFN po 12 miesiącach obserwacji, 18 (39%) z 46 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni hydroksymocznikiem i 35 (46%) z 77 pacjentów wcześniej nieleczonych hydroksymocznikiem miało CHR (OR 0,57; 95% CI 0,20; 1,42; p=0,24); w grupie HU, 15 (32%) z 47 wcześniej leczonych pacjentów i 42 (54%) z 78 wcześniej nieleczonych pacjentów odpowiedziało na leczenie (OR 0,43; 95% CI 0,17; 1,02; p=0,066).



Rysunek 6. Całkowita odpowiedź hematologiczna i zmniejszenie obciążenia chorobą (złożony punkt końcowy), odsetki pacjentów odpowiadających na leczenie w okresie 36 miesięcy obserwacji (PROUD-PV/CONTI-PV)

W badaniu uzupełniającym CONTINUATION-PV odsetek pacjentów z CHR był znacząco wyższy w grupie ropegIFN niż w grupie HU, w której odnotowano spadek. Charakterystyka odpowiedzi dla złożonego punktu końcowego: całkowita odpowiedź hematologiczna i zmniejszenie obciążenia chorobą wykazywały podobny wzór jak wyniki dla wyłącznego CHR: odsetek pacjentów z odpowiedzią w grupie z ropegIFN zwiększał się stopniowo do 21. miesiąca obserwacji i utrzymywał się na podobnym poziomie przez kolejne 15 miesięcy, podczas gdy w grupie HU odpowiedź była najwyższa po 12 miesiącach, a następnie odsetek ten zmniejszał się. Różnica w odpowiedzi pomiędzy leczonymi grupami była istotna statystycznie od 33. miesiąca obserwacji.

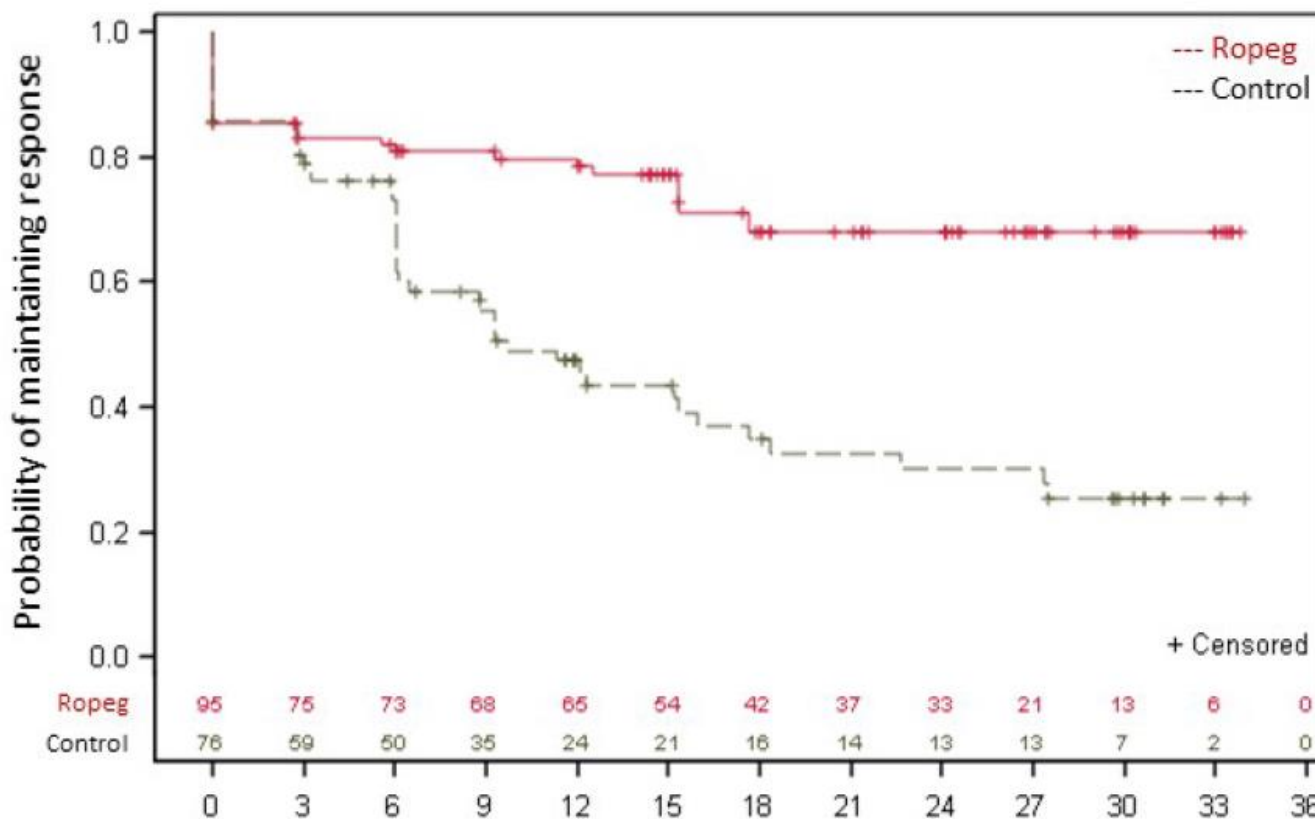


Rysunek 7. Całkowita odpowiedź hematologiczna i normalizacja śledzony (złożony punkt końcowy), odsetki pacjentów odpowiadających na leczenie w okresie 36 miesięcy obserwacji (PROUD-PV/CONTI-PV)



Dla drugiego złożonego punktu końcowego obejmującego CHR i normalizację rozmiaru śledziony obserwowano po 36 miesiącach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, w grupie ropegIFN 38 (42%) pacjentów oraz 21 (30%) pacjentów grupy HU spełniło definicję punktu końcowego, RR 1,36 (95% CI: 0,89; 2,07).

Analiza wrażliwości, w której splenomegalię zdefiniowano jako wymiar długości śledziony  $>17$  cm, wykazała, że uzyskane wyniki stały się istotne statystycznie (53 [56%] z 95 pacjentów ropegIFN i 31 [42%] z 74 pacjentów HU; RR 1,38; 95% CI 1,01; 1,89;  $p=0,044$ ).



Rysunek 8. Prawdopodobieństwo utrzymania CHR w okresie 36 miesięcy obserwacji (PROUD-PV/CONTI-PV)

Utrzymanie wskaźnika CHR (bez kryterium wielkości śledziony) było istotnie wyższe (37/95 vs. 11/76 pacjentów; RR 2,66, 95% CI 1,48; 4,80;  $p=0,0011$ ) u pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b w porównaniu do pacjentów leczonych hydroksymocznikiem/najlepszym dostępnym leczeniem podczas 36 miesięcy leczenia. Całkowita odpowiedź hematologiczna została osiągnięta i utrzymana u 38,9% pacjentów w ramieniu ropegIFN i 14,5% w ramieniu HU/najlepsze dostępne leczenie przez 36 miesięcy leczenia. W trzecim roku leczenia (miesiąc 24. do miesiąca 36.) odpowiedź utrzymywała się u 67/95 (70,5%) pacjentów ropegIFN i u 35/76 (46,1%) pacjentów HU/najlepszym dostępnym leczeniem, oszacowany RR wyniósł 1,55; 95% CI: 1,19; 2,02;  $p=0,0011$ . Po 60 miesiącach obserwacji (analiza po 5 latach trwania badania) u 53 (55,8%) pacjentów z grupy ropegIFN oraz u 33 (44,0%) pacjentów z grupy kontrolnej odnotowano utrzymujący się wskaźnik CHR, RR wyniósł 1,30; 95% CI: 0,95; 1,77;  $p=0,0974$ .

Odpowiedź molekularną zdefiniowano jako zmniejszenie wszelkich nieprawidłowości w badaniach molekularnych do poziomów niewykrywalnych (całkowita odpowiedź molekularna) lub zmniejszenie o  $\geq 50\%$  wartości początkowej u pacjentów z obciążeniem allelem JAK2 Val617Phe  $<50\%$  na początku badania; zmniejszenie o  $\geq 25\%$  wartości początkowej u pacjentów z obciążeniem allelem JAK2 Val617Phe  $\geq 50\%$  w punkcie początkowym (częściowa odpowiedź molekularna). Częściowa odpowiedź molekularna dotyczyła tylko pacjentów z wartością wyjściową obciążenia allelem JAK2 Val617Phe  $>10\%$ .

Wskaźniki odpowiedzi molekularnej w PROUD-PV nie różniły się istotnie między grupami leczenia po 12 miesiącach obserwacji (42 [34%] ze 123 pacjentów w grupie ropegIFN, 52 [42%] ze 123 pacjentów w grupie HU;  $p=0,19$ ). W obu grupach zmniejszenie średniego obciążenia allelem JAK2 Val617Phe w porównaniu z wartością wyjściową było widoczne po 12 miesiącach (z 41,9% [SD 23,49] do 30,7% [SD 22,66] w grupie interwencyjnej i z 42,8% [SD 24,14] do 25,9% [SD 21,49] w grupie kontrolnej). W 24. i 36. miesiącu leczenia, ocenianym w badaniu CONTINUATION-PV, liczba pacjentów z odpowiedzią molekularną była istotnie wyższa

w grupie ropegIFN niż w grupie HU. Pacjenci leczeni ropeginterferonem alfa-2b wykazywali stały spadek średniego bezwzględnego obciążenia allelem JAK2 Val617Phe do mniej niż połowy poziomu wyjściowego do 36. miesiąca (z 42,8% [SD 23,4] do 19,7% [SD 21,3]), podczas gdy w grupie HU redukcja była przejściowa i została utracona do 36. miesiąca (42,9% [SD 23,0] na początku badania i 39,3% [SD 25,91] w 36. miesiącu). W 24. i 36. miesiącu średnie obciążenie allelem JAK2 Val617Phe było istotnie niższe wśród pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b w porównaniu z grupą hydroksymocznika (w 24. miesiącu 20,9% [SD 20,8] i 32,1% [23,4],  $p < 0,0001$ ; w 36. miesiącu odpowiednio 19,7% [21,3] i 39,3% [25,9];  $p < 0,0001$ ). Wskaźnik odpowiedzi molekularnej po 5 latach był również znacząco wyższy wśród pacjentów leczonych ropegIFN niż w ramieniu kontrolnym (69,1% w porównaniu z 21,6%; RR: 3,2 [95% CI: 2,1 do 4,9;  $p < 0,0001$ ]). Utrzymującej się odpowiedzi molekularnej obserwowanej u pacjentów leczonych ropegIFN towarzyszyło niskie ryzyko progresji choroby; tylko 1 przypadek progresji do mielofibrozy (0,20% pacjento-rok) został zgłoszony w całym okresie badania i nie wystąpiła transformacja białaczkowa. Z kolei w ramieniu kontrolnym zgłoszono 2 przypadki progresji do mielofibrozy i 2 przypadki przejścia do ostrej białaczki (łącznie 1,0% pacjento-rok). Przeprowadzono dalszą analizę połączonych parametrów hematologicznych i molekularnych, o których wiadomo, że wpływają na ryzyko zakrzepicy i progresji PV. Podczas 5-letniej wizyty 58,5% pacjentów otrzymujących ropegIFN miało dobrze kontrolowany hematokryt ( $< 45\%$ ) bez konieczności upuszczania krwi, jak również osiągnięto odpowiedź molekularną w porównaniu z 17,3% w przypadku standardowego leczenia (RR: 3,52 [2,13 do 5,81]  $p < 0,0001$ ).

Wskaźniki przerwania leczenia po 5 latach były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia (ropegIFN: 26,3%; kontrola: 25,0%). Hematokryt  $< 45\%$  utrzymał się bez konieczności upuszczania krwi u 81,8% pacjentów w ramieniu ropegIFN, co było znacznie wyższe niż 63,2% obserwowany w grupie kontrolnej ( $p = 0,01$ ). W odniesieniu do mutacji sprawczej JAK2V617F mediana obciążenia allelami spadła z 37,3% na początku leczenia do 7,3% w ciągu 5 lat leczenia w ramieniu ropegIFN, podczas gdy w ramieniu kontrolnym mediana obciążenia allelami wzrosła w tym samym czasie z 38,1% do 42,6% ( $p < 0,0001$ ).

### Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L nie wykazały różnic między grupami do 36. miesiąca obserwacji. Średnia różnica między wartością wyjściową wyniosła odpowiednio 0,0 [SD 1,1] w grupie ropegIFN i -0,1 [SD 1,5] w grupie HU dla całkowitego wyniku oraz 1,6 [SD 13,0] i 1,2 [SD 14,4] dla wizualnego wyniku analogowego (ocena w skali VAS).

### Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $> 10\%$  pacjentów) w grupie 127 pacjentów w grupie ropeginterferonu alfa-2b były małopłytkowość (trombocytopenia) (28 [22%]), leukopenia (25 [20%]), zwiększone GGTP ( $\gamma$ -glutamylotransferaza) (24 [19%]), zmęczenie (17 [13%]), zwiększenie aktywności ALT (17 [13%]), niedokrwistość (anemia) (16 [13%]), zwiększenie aktywności AST (13 [13%]), ból głowy (15 [12%]), bóle stawów (15 [12%]) i zawroty głowy (14 [11%]).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u 127 pacjentów w grupie terapii standardowej były małopłytkowość (37 [29%]), niedokrwistość (32 [25%]), leukopenia (29 [23%]), zmęczenie (18 [14%]), ból głowy (16 [13%]), nudności (15 [12%]), biegunka (14 [11%]) i zapalenie nosogardzieli (13 [10%]).

W czasie analizy po 5 latach obserwacji, odnotowano że bardzo niewielu pacjentów doświadczyło poważnego zakrzepowo-zatorowego zdarzenia niepożądanego 4,2% [1,2% pacjento-rok] pacjentów w ramieniu ropegIFN i 6,6% [1,2% pacjento-rok] pacjentów w ramieniu kontrolnym podczas całego okresu leczenia. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo i tolerancję, w piątym roku nie wykryto żadnych nowych sygnałów, mogących wzbudzać niepokój dalszego stosowania produktu leczniczego Besremi. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono odpowiednio u 25,6% i 24,2% pacjentów w ramionach grup interwencyjnej i kontrolnej, a jeden pacjent z każdego ramienia wycofał się z powodu toksyczności leku. Trzech pacjentów (3,8%) w ramieniu ropegIFN zgłosiło zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ , związane z leczeniem w piątym roku; w całym okresie leczenia odsetek zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$ , związanych z lekiem był taki sam (16,5%).

**Tabela 25. Zdarzenia niepożądane odnotowane u pacjentów w badaniu PROUD-PV/CONT-PV w podziale na stopień nasilenia zdarzenia zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events**

Rodzaj AE	Ropoginterferon alfa-2b (n=127)			Hydroksymocznik (n=127)		
	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4
<b>ogółem</b>	113 (89%)	40 (32%)	3 (2%)	114 (90%)	33 (26%)	1 (1%)

Rodzaj AE	Rpeginterferon alfa-2b (n=127)			Hydroksymocznik (n=127)		
	Stopnie 1-2	Stopień 3	Stopień 4	Stopnie 1-2	Stopień 3	Stopień 4
małopłytkowość	27 (21%)	3 (2%)	-	36 (28%)	5 (4%)	-
leukopenia	23 (18%)	3 (2%)	-	28 (22%)	6 (5%)	-
niedokrwistość	16 (13%)	1 (1%)	-	31 (24%)	2 (2%)	-
zwiększone GGTP	20 (16%)	9 (7%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	-
zmęczenie	17 (13%)	-	-	17 (13%)	1 (1%)	-
zwiększone ALT	16 (13%)	5 (4%)	-	2 (2%)	-	-
bóle stawów	15 (12%)	1 (1%)	-	5 (4%)	-	-
zwiększone AST	13 (10%)	3 (2%)	-	2 (2%)	-	-
ból głowy	15 (12%)	-	-	16 (13%)	-	-
zawroty głowy	14 (11%)	-	-	10 (8%)	-	-
biegunka	12 (9%)	-	-	14 (11%)	1 (1%)	-
zapalenie nosogardzieli	7 (6%)	-	-	13 (10%)	-	-
nudności	4 (3%)	-	-	15 (12%)	-	-

### MPD-RC 111 (Yacoub 2019)

W badaniu wzięło udział 115 pacjentów (65 z ET; 50 z PV). Mediana wieku pacjentów wynosiła 64,0 lata. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 54,8 miesiąca dla PV, 33 (66,0%) pacjentów zostało sklasyfikowanych jako nietolerujący HU, a 17 (34,0%) było opornych na HU. Wcześniejsza zakrzepica występowała u 22% pacjentów z PV. Wyczuwalna palpacyjnie śledziona była obecna u 44% pacjentów z PV, u 56% stwierdzono splenomegalię. U tych pacjentów mediana długości śledziona wynosiła 16,0 cm (zakres 7-28 cm) w badaniu ultrasonograficznym. Hydroksymocznik w momencie przystąpienia do badania był przyjmowany przez 34 (68%) pacjentów, pozostała część pacjentów nie kontynuowała leczenia – prawdopodobnie byli to pacjenci nietolerujący HU. U 48 (96%) pacjentów stwierdzono obecność mutacji JAK2V617F.

### Ocena skuteczności

U pacjentów z PV 11 (22%) osiągnęło CR, a 19 (38%) PR, dla ORR 60% (95% CI: 45,2%; 73,6%). Najlepsza odpowiedź (ORR) w dowolnym momencie wyniosła 64,0% (95% CI: 49,2%; 77,1%), 96,2% wszystkich odpowiedzi klinicznych uzyskano w ciągu 12 miesięcy leczenia. Po 12 miesiącach 23 z 50 (46%) pacjentów z PV osiągnęło <45% HCT, 27 z 50 (54%) otrzymywało upuszczanie krwi w momencie włączenia z medianą 2,0 (zakres, 1-12) upuszczania krwi w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania. U tych pacjentów mediana liczby krwiopustów wynosiła 1,0 (zakres 0-6) w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania; u 10 z 27 nie było konieczności stosowania krwiopustu w ciągu tego okresu czasu.

Powody przerwania leczenia kształtowały się następująco: u 13 (26%) pacjentów przerwanie było wynikiem zakończenia badania, podobnie w przypadku 12 (24%) pacjentów zakończenie związane było z ukończonym okresem 48-miesięcznego stosowania leku – zgodnie z protokołem, u 9 (18%) pacjentów dyskontynuacja związana była z doświadczanymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie stosowania leku, 6 (12%) pacjentów rozwinęło progresję choroby, 5 (10%) wycofało dalszy udział w badaniu, 2 (4%) pacjentów rozwinęło czerniaka i gruczolakoraka, u 1 (2%) pacjenta odnotowano brak współpracy (compliance), w przypadku pozostałych 2 (4%) pacjentów powody były inne, gdzie indziej nie sklasyfikowane.

Tabela 26. Podsumowanie skuteczności klinicznej pegIFN w badaniu MPD-RC 111 (Yacoub 2019)

Interwencja	Najlepsza odpowiedź	ORR	PR	CR	CHR w ciągu 4-letniego okresu obserwacji
pegIFN	64%	60%	38%	22%	46%

### Jakość życia

Średnia punktacja MPN-SAF Total Symptom Score (skala TSS, 0 [brak]-100 [najgorszy możliwy do wyobrażenia]) wynosiła 20,1 (SD 19,0) dla PV, odpowiednio, podobnie do zgłoszonych średnich poprzedniej kohorty otrzymującej dowolną linię leczenia (średnia PV 21,8, SD 16,3). Najczęstszymi objawami wyjściowymi były zmęczenie (93%) i bezsenność (65%). Średni QLQ-C30 Global Health Status/QoL (skala GHS/QoL, 0 [bardzo zły] - 100 [doskonały]) wynosił 71,6 (SD 20,1). W modelu efektów mieszanych pacjenci doświadczyli statystycznie istotnej poprawy objawów związanych z MPN, w tym TSS oraz domen: zmęczenia, zawrotów głowy, drętwienia i mrowienia oraz utraty wagi ( $p < 0,05$ ). Rozwinęły się również skutki uboczne związane z pegIFN, takie jak objawy grypopodobne, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, niewyraźne widzenie i zmiany widzenia. GHS/QoL pozostawał względnie stabilny w czasie u pacjentów, którzy tolerowali leczenie. U pacjentów z kompletną odpowiedzią na leczenie znacząco uległ poprawie TSS, wynik GHS/QoL, domeny szczegółowe związane ze zmęczeniem, wczesną sytością i odczuwaniem dolegliwości swędzenia w porównaniu z pacjentami, u których odnotowano częściową odpowiedź na leczenie lub brak odpowiedzi po 12 miesiącach (wszystkie  $p < 0,05$ ).

### Bezpieczeństwo

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu MPD-RC 111 (Yacoub 2019)

Rodzaj AE		Pacjenci z czerwieńcą prawdziwą leczeni pegIFN (n=50)	
		Wszystkie zgłoszenia (%)	Stopień 3+ (%)
Hematologiczne	Leukopenia	11 (22,0)	2 (4,0)
	Limfocytopenia	9 (18,0)	3 (6,0)
	Małopłytkowość	9 (18,0)	-
	Niedokrwistość	8 (16,0)	-
	Neutropenia	4 (8,0)	-
Niehematologiczne	Biegunka	20 (40,0)	-
	Zmęczenie	20 (40,0)	-
	Reakcje związane z iniekcją	17 (34,0)	-
	Ból	15 (30,0)	1 (2,0)
	Ból głowy	13 (26,0)	1 (2,0)
	Nudności	12 (24,0)	-
	Świąd	11 (22,0)	-

## Podsumowanie wyników AKL

Punkt końcowy	ropegIFN	pegIFN	HU
CHR	55,8%	49,7%	44,0%

Celem podsumowania skuteczności terapeutycznej ropeginterferonu w porównaniu do interferonów pegylowanych oraz hydroksymocznika – właściwych komparatorów dla analiz farmakoekonomicznych w postępowaniu refundacyjnym dla produktu leczniczego Besremi przedstawiono zestawienie wyniku dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Wynik dla ropegIFN pochodzi z 5-letniego okresu obserwacji badania CONTI-PV, wynik dla pegIFN pochodzi z obliczeń własnych Agencji, w których zawarto dane z metaanalizy przedstawionej w publikacji Bewersdorf 2020, z których uwzględniono dane dla pegIFN bez wyniku badania PROUD-PV (Gisslinger 2015), ze względu na projekt badawczy nie włączano w zestawienie wyników uzyskanych w badaniu MPD-RC 111, wynik dla HU pochodzi z 5-letniego okresu obserwacji badania CONTI-PV. Odnotowano, że CHR utrzymuje się u 55,8% pacjentów stosujących ropegIFN, u 49,7% pacjentów stosujących pegIFN oraz u 44% pacjentów leczonych HU. Odstąpiono od porównywania innych punktów końcowych.

### 4.2.1. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 4.2.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

##### Wybrane informacje na podstawie ChPL Besremi

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

###### Szczególne grupy pacjentów

###### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Childa-Pugha<sup>9</sup>) wykazano bezpieczeństwo stosowania innego produktu leczniczego zawierającego pegylowany interferon alfa (pegylowany interferon alfa-2a). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki ropeginterferonu alfa-2b.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania interferonu alfa u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (grupy B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest on przeciwwskazany u tych pacjentów.

U pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b obserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku postępującego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych dawkę należy zmniejszyć. Jeżeli mimo zredukowania dawki aktywność enzymów wątrobowych zwiększa się i jest klinicznie istotna lub jeżeli wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, należy przerwać leczenie.

<sup>9</sup> Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973 Aug;60(8):646-9. doi: 10.1002/bjs.1800600817. PMID: 4541913

skala Childa-Turcotte'a-Pugha – skala pierwotnie używana do ustalenia śmiertelności okołoperacyjnej. Obecnie jest stosowana do określenia rokowania w schorzeniach prowadzących do niewydolności wątroby (głównie w marskości wątroby) oraz konieczności przeszczepienia wątroby. Bierze pod uwagę pięć parametrów: obecność encefalopatii wątrobowej, obecność wodobrzusza, stężenie bilirubiny, poziom albumin, czas protrombinowy lub INR.

klasa A – nie ma wskazań do przeszczepu wątroby

klasa B/C – są wskazania do przeszczepu wątroby



### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek profil farmakokinetyczny określono dla innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa (pegylowany interferon alfa-2a i pegylowany interferon alfa-2b).

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 60–89 ml/min) lub umiarkowanymi (GFR 30–59 ml/min), nie jest wymagane dostosowanie dawki ropeginterferonu alfa-2b. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR 15–29 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej ropeginterferonu alfa-2b do 50 mikrogramów.

Ropoginterferon alfa-2b jest przeciwwskazany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (GFR <15ml/min).

### Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku, w przypadku rozpoczęcia leczenia nie jest konieczne dostosowanie zalecanej dawki ropeginterferonu alfa-2b.

### Osoby z otyłością lub niedowagą

Nie określono profilu farmakokinetycznego ropeginterferonu alfa-2b u pacjentów z otyłością lub niedowagą. Dla tej grupy osób nie można podać zaleceń dotyczących dostosowania dawki ropeginterferonu alfa-2b.

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Besremi u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne

## **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Besremi**

### Etap dostosowania dawki

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

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

### Układ endokrynologiczny

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

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

W przypadku stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, takie jak myśli samobójcze, próby samobójcze, agresja, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, manie i splątanie. Zaleca się uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia zaburzeń psychicznych, a w przypadku ich stwierdzenia lekarz prowadzący powinien rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych nasilają się, zaleca się przerwanie leczenia



ropeginterferonem alfa-2b. Ropoginterferonu alfa-2b nie należy podawać pacjentom, u których występują lub występowały w przeszłości ciężkie zaburzenia psychiczne, w szczególności ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

#### Układ sercowo-naczyniowy

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

#### Układ oddechowy

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

#### Narząd wzroku

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

#### Ostra nadwrażliwość

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

#### Czynność wątroby

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

#### Czynność nerek

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

### Zaburzenia zębów i przyzębia

W przypadku stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa zgłaszano zaburzenia zębów i przyzębia, które mogą prowadzić do utraty zębów. Ponadto, w trakcie długotrwałego leczenia ropeginterferonem alfa-2b wystąpienie suchości jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby i błonę śluzową jamy ustnej. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty.

### Zaburzenia skóry

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

### Substancje pomocnicze

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

### **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO**

VigiAccess został uruchomiony przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 2015 r. w celu zapewnienia publicznego dostępu do informacji zawartych w VigiBase, globalnej bazie danych WHO zawierającej zgłoszone potencjalne skutki uboczne produktów leczniczych. Skutki uboczne – są zgłaszane przez krajowe ośrodki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub krajowe organy regulacyjne ds. leków, które są członkami Programu Międzynarodowego Monitorowania Leków WHO (PIDM). WHO PIDM została utworzona w 1968 roku, aby zapewnić bezpieczniejsze i efektywniejsze stosowanie produktów leczniczych.

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Besremi. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 115 pacjentów, wszyscy pochodzili z Europy. Najwięcej działań zareportowano w 2021 roku – 78 (68%), w 2020 odnotowano 34 (30%), w 2019 zarejestrowano 3 (3%). Większość zgłaszano u kobiet (54%). Najbardziej liczną grupą wiekową, byli pacjenci między 45 a 64 rokiem życia – 65 (57%).

**Tabela 28. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Besremi wg WHO**

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania</b>		<b>34</b>
	zmęczenie	14
	objawy grypopodobne	5
	ból	3
	dreszcze	2
	gorączka	2

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia dermatologiczne skóry i tkanki podskórnej</b>		<b>23</b>
	świąd	14
	łysienie	4
	wysypka	3
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		<b>14</b>
	ból głowy	6
	zawroty głowy	3
	senność	2
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		<b>13</b>
	bóle stawów	6
	ból mięśni	5
	ból kończyn	2
<b>Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych</b>		<b>13</b>
	wzrost AST	3
	wzrost GGTP	3
	wzrost ALT	2
<b>Zaburzenia żołądkowo jelitowe</b>		<b>12</b>
	biegunka	4
	ból górnej części brzucha	1
	zatwardzenie	1
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		<b>7</b>
	użycie poza wskazaniami	3
	nieprawidłowe dobranie dawki	1
	nieprawidłowe użycie	1

Źródło: baza *VigiAccess* (<http://www.vigiaccess.org/>)

#### 4.2.1.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 09.07.2021 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Besremi.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce ropeginterferonu alfa-2b (produkt leczniczy Besremi, ropegIFN) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii. Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania ropegIFN vs. hydroksymocznik (HU) w I linii leczenia oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem pegylowanego interferon alfa-2a (pegIFN) w II linii leczenia. W analizach przyjęto, że 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej, uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną.



Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Skuteczność w I linii leczenia została oceniona bezpośrednio w badaniu PROUD-PV/CONTI-PV porównującym skuteczność i bezpieczeństwo ropegIFN w porównaniu z HU. Biorąc pod uwagę fakt braku badań porównujących ropegIFN do pegIFN w celu wykazania skuteczności w II linii leczenia, wnioskodawca przeprowadził zestawienie kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy jednoczesnym założeniu braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu odnalezienia informacji dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia zakładanych stanów progresji, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie niesystematyczne, w wyniku którego uwzględniono 7 publikacji datowanych na lata 2005-2018.

### Uwzględnione koszty

Koszty leków, przepisania i podania leków, progresji choroby oraz diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych - nieróżniących.

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania PROUD-PV. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Uwagę zwraca fakt, że dane dotyczące jakości życia zebrane w badaniu PROUD-PV/CONTI-PV za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L nie wykazały różnic między grupami do 36. miesiąca obserwacji.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy [I linia leczenia]

Parametr	ropegIFN	HU
<b>perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
<b>perspektywa wspólna</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ropegIFN w I linii leczenia jest [redacted] w porównaniu z terapią HU. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted].

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy [II linia leczenia]

Parametr	ropegIFN	pegIFN
perspektywa NFZ / wspólna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted] [redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted] [redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ropegIFN w II linii leczenia jest [redacted] w porównaniu z terapią pegIFN, przy założeniu jednakowej skuteczności. Oszacowany różnica kosztów wynosi [redacted].

### 5.2.1. Wyniki analizy progowej

#### ropegIFN vs. HU w I linii leczenia

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Besremi, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>10</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości ropegIFN nad HU, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wskazuje, że wyższość ropegIFN nad HU wykazano w badaniu CONTI-PV (faza przedłużona badania RCT PROUD-PV). Do badania CONTI-PV kwalifikowano jednak wyłącznie pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropegIFN, zatem nie zachowano początkowej randomizacji.

Analizy Agencji oszacowali cenę Besremi zgodną z art. 13 ustawy o refundacji na podstawie założeń dot. dawkowania z analizy podstawowej wnioskodawcy. Przyjęto, że zrównaniu ulegają koszty na cykl terapii w dawce docelowej, tj. od 9., 13-tygodniowego cyklu dla Besremi i od 5. cyklu dla HU. Urzędowa cena zbytu Besremi zrównująca koszty terapii wynosi [redacted] za opakowanie Besremi.

#### ropegIFN vs. pegIFN w II linii leczenia

Dla porównania ropegIFN vs. pegIFN wnioskodawca oszacował cenę zrównującą koszty obu terapii, tj. zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę ceną zbytu netto wynosi [redacted], co odpowiada urzędowej cenie zbytu w wysokości [redacted].

### 5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano takie zmiany jak alternatywne dawkowanie, użyteczności czy koszty (łącznie 49 + 13 scenariuszy). Dla porównania z HU przedstawiono również probabilistyczną analizę wrażliwości. [redacted]

[redacted] Analiza wrażliwości prawidłowa.

<sup>10</sup> 155 514 zł/QALY



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów dla porównania z HU w I linii leczenia oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania z pegIFN w II linii leczenia.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (40-letni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, typ i podstawowa struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca stwierdza, że „ [s]zacowane 10-cio letnie przeżycie jest wśród chorych na czerwienicę niższe o 28% względem osób zdrowych [AHS 2020]. Na podstawie modelowania wykonanego w ramach niniejszej analizy określono, iż 10-cio letnie przeżycie wśród chorych stosujących ropeginterferon alfa-2b było niższe o 16% od 10-cio letniego przeżycia w populacji generalnej” (s. 107 AE).

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznych AOTMiT walidacja zewnętrzna modelu „odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Model powinien być weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp)”<sup>11</sup>. Informacji przedstawionej przez wnioskodawcę nie można uznać za walidację zewnętrzną.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

## 5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych oceniających wnioskowaną technologię.

---

<sup>11</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), AOTMiT 2016, s. 38, [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf)

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawów splenomegalii. W ramach AWB wnioskodawcy oceniono również etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

##### Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, obejmująca perspektywę NFZ i pacjenta.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z PV odbywa się w ramach katalogu chemioterapii z wykorzystaniem hydroksymocznika oraz pegylowanego interferonu w I linii leczenia oraz pegylowanego interferonu w II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem, u pacjentów stosowane są również krwiopusty (rozliczane jako wenesekcje). Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji ropeginterferonu w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii. Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ropeginterferonu, argumentację przedstawia w załączniku (8.1. *Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej AWB wnioskodawcy*). Dyskusja analityków Agencji dotycząca grup limitowych została przedstawiona w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącego warunków objęcia refundacją.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej wielkości populacji docelowej, a wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

##### Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla charakterystyki populacji docelowej oraz parametrów kosztowych, wskaźnika dyskontynuacji i schematów dawkowania.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

W celu oszacowania wielkości populacji, w której technologia wnioskowana może być stosowana w analizie wnioskodawcy obliczono średnią z uwzględnionych dwóch metod oszacowań. Na podstawie danych dotyczących chorobowości dostępnych na stronie Orphanet, w źródłach literaturowych bądź epidemiologicznych jak również w opiniach eksperckich przyjęto, że zapadalność na czerwienicę prawdziwą oscyluje w zakresie

W analizie wnioskodawcy rozpatrywano 2 linie leczenia, z uwzględnieniem stosowania innych komparatorów w wyróżnionych liniach – HU w I linii leczenia oraz pegIFN w II linii leczenia. Przyjęto, że część chorych nowo diagnozowanych ( ) na podstawie badania ankietowego, którego dokumentacja nie została dostarczona przez wnioskodawcę w celu weryfikacji) rozpoczynających leczenie w I linii leczenia hydroksymocznikiem, po roku może doświadczyć nieskuteczności bądź nietolerancji terapii HU i przejść do II linii leczenia. Na podstawie danych refundacyjnych (zużycie pegINF w 2020 r. wyniosło 2 375 572 mg)

Należy zauważyć, że zgodnie z badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej, w roku 2020 w Polsce leczonych z powodu czerwienicy prawdziwej było 5 888 pacjentów, z których 5 717 stanowiących 97,10% leczono hydroksymocznikiem (Hydroxyurea medac, Hydroxycarbamid Teva), 169 stanowiących 2,87% ( ) przyjmowało pegIFN (Pegasys), a u dwóch stanowiących 0,03% stosowano melfalan w produkcie leczniczym Alkeran.

## Udziały

Tabela 32. Udziały wnioskowanej technologii\*

Wariant oszacowania		1. rok		2. rok	
		I linia	II linia	I linia	II linia
minimalny	nowodiagnozowani				
	zdiagnozowani uprzednio				
prawdopodobny	nowodiagnozowani				
	zdiagnozowani uprzednio				
maksymalny	nowodiagnozowani				
	zdiagnozowani uprzednio				

Przeprowadzona analiza rzeczywistej praktyki klinicznej przez analityków Agencji wykazała, że pacjenci przechodzący na II linię leczenia po niepowodzeniu terapii hydroksymocznikiem stanowią mniej niż 1% populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, ponadto rozpowszechnienie dostępnego od dwóch lat pegylowanego interferonu obejmujące łącznie około setki pacjentów rocznie, a u 30 pacjentów stosowano pegIFN w pierwszej linii leczenia podważa wiarygodność ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym wnioskodawcy. Przyjęte oszacowania wydają się w praktyce klinicznej w dwuletnim horyzoncie czasowym, w realiach której prawie wszyscy pacjenci są przewlekłe leczeni hydroksymocznikiem.

## Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia; przepisanie i podanie; diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty progresji choroby (w tym koszt leczenia mielofibrozy, zakrzepicy oraz ostrej białaczki szpikowej). Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące.

Koszty ropegIFN przyjęto zgodnie ze złożonym wnioskiem, HU zgodnie ze średnim kosztem rozliczenia wybranych substancji czynnych, pegIFN określono na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za 2020 r. oraz danych refundacyjnych NFZ.

W analizie przyjęto, że zarówno dla pegIFN jak i ropegIFN koszt podania jako świadczenie „Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)” w analizie podstawowej przyjęto, iż koszt podania będzie występować wyłącznie w pierwszym cyklu podczas pierwszego podania leku, następnie lek będzie podawany samodzielnie przez chorych. Zgodnie z załącznikiem Nr 1 (1e) do Zarządzenia Nr 24/2020/DGL, wspomniane świadczenie ma kod 5.08.05.0000172 i zostało wycenione na 167,11 zł. Dla hydroksymocznika, występującego w postaci kapsułek założono, koszt podania leku jako 0 zł.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, stosujący technologie w scenariuszu istniejącym		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		
I linia leczenia		
II linia leczenia		

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z RSS [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty ropeginterferonu</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				



Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy bez RSS [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty ropeginterferonu</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów nowodiagnostowanych, pacjentów rozpoczynających leczenie, pacjentów zdiagnozowanych w przeszłości, którzy kontynuują leczenie oraz udział linii leczenia w populacji pacjentów jest niewystarczający, szczególnie ze względu na niedostarczenie ankiet użytych w badaniu ankietowym wnioskodawcy oraz danych ekspertów biorących w nim udział, co ogranicza możliwość weryfikacji
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych, dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, przedstawionej w rozdziale 5 <i>Analiza ekonomiczna</i> niniejszego opracowania nie przedstawiono kosztów ponoszonych przez płatnika dla pacjentów z PV leczonych melfalanem i etopozydem – opcjami refundowanymi i stosowanymi przez niewielką liczbę pacjentów w populacji docelowej
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	założenia zostały przyjęte przez wnioskodawcę na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego, wyniki przeprowadzonego przez Agencję badania rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że założenia mogą być nieprawidłowe
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy są HU oraz pegIFN, w ramach APD wnioskodawca wskazuje na dodatkowy komparator jakim jest BSC, które nie znajduje uzasadnienia w dalszych analizach wnioskodawca nie uwzględnił dodatkowych opcji terapeutycznych stosowanych w warunkach polskiej praktyki klinicznej – melfalan, etopozyd
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i> zważywszy na dwuletni okres obowiązywania decyzji dla pegIFN wydaje się że rozpowszechnienie ropegIFN będzie niższe od przewidywanego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	założenia wnioskodawcy są spójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyników

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- [redacted];
- przyjęto zgodnie z analizą problemu decyzyjnego, że komparatorem dla pierwszej linii leczenia będzie terapia hydroksymocznikiem, natomiast w II linii leczenia peginterferonem alfa-2a. W obu liniach w scenariuszu istniejącym przyjęto 100% udziały komparatorów, pomijając terapię leczenia chorych upustami krwi bądź innymi terapiami nier refundowanymi ze względu na niskie odsetki stosowania tych opcji terapeutycznych wskazane przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne i zalecenia określające, że ta opcja terapeutyczna stosowana jest głównie u chorych poniżej 60. roku życia i/lub dodatnim wywiadem zakrzepowym;
- [redacted];
- [redacted];
- [redacted];
- ograniczenia i założenia dotyczące modelu ekonomicznego obowiązują również w AWB.

#### Ograniczenia wskazane przez analityków:

- oszacowania populacji docelowej według wnioskodawcy zostały prawidłowo procedowane w zakresie szacunku całkowitej populacji, jednak opis na podstawie którego wyszczególniono linie leczenia oraz oszacowano wielkość populacji, która będzie korzystać z leku Besremi należy uznać za niewystarczający, ponadto z uwagi na brak pełnej dokumentacji przeprowadzonego przez wnioskodawcę badania ankietowego weryfikacja wiarygodności oszacowań nie jest możliwa do przeprowadzenia;
- wnioskodawca w piśmie OT.4232.1.2021.MKS.7 dotyczącym stwierdzonych niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją został poinformowany że nie wskazano danych osobowych rozumianych jako imiona i nazwiska ekspertów, wśród których przeprowadzono badanie ankietowe. Nie przekazano również dokumentacji przeprowadzonej ankiety – treści zadanych pytań, treści udzielonych odpowiedzi oraz komentarzy dodatkowych ekspertów. W odpowiedzi na pismo wnioskodawca wskazuje na brak uzyskania zgody ekspertów klinicznych na udostępnienie danych

osobowych, co z ustawowego punktu widzenia procesu refundacyjnego jest nieuprawnione i stanowi nieuzasadnioną linię obrony;

- zgodnie z podejściem komparatorami dla analiz są wszystkie refundowane opcje terapeutyczne w danym wskazaniu, zgodnie z analizą obwieszczenia MZ ws wykazu leków refundowanych obecnie terapiami finansowanymi ze środków publicznych jest zakładany przez wnioskodawcę hydroksymocznik, peginterferon, ale również melfalan, etopozyd i dakarbazyna. Wspomniane substancje z punktu widzenia sztuki HTA nie są zasadnymi technologiami alternatywnymi – brak dowodów naukowych na zastosowanie w analizowanym wskazaniu, brak wytycznych praktyki klinicznej wskazujących na ich wykorzystanie. Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że nieliczni pacjenci korzystają ze schematów terapeutycznych z zastosowaniem melfalanu i etopozydu. W ramach AWB nie przedstawiono próby oszacowania wielkości takiej populacji oraz kosztów ponoszonych przez płatnika dla pacjentów z PV leczonych melfalanem i etopozydem;
- założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków są niespójne w zakresie wskazania komparatorów w AKL oraz AE wnioskodawcy wskazano HU oraz pegIFN, w ramach APD wnioskodawca wskazuje na dodatkowy komparator jakim jest BSC, które nie znajduje uzasadnienia w dalszych analizach, w ramach AWB nie odniesiono się do BSC, ponadto zważywszy na dwuletni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla pegIFN w leczeniu czerwonicy prawdziwej, jako wskazanie pozarejestryjne – produkt leczniczy Pegasys, wydaje się że rozpowszechnienie ropegIFN będzie prawdopodobnie znacznie niższe od przewidywanego w ramach analiz;
- wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji ropegIFN do nowej grupy limitowej, szczegóły zostały omówione w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącym wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy). Wnioskowanie z analizy nie zmienia się dla żadnego z rozpatrywanych scenariuszy.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej.

W toku prac nad AWA zweryfikowano zmianę wyniku analizy podstawowej uwzględniając dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. W parametrach wejściowych odsetki kobiet i mężczyzn w modelu, odsetek niepowodzenia leczenia HU, odsetek chorych z czerwienicą prawdziwą, którzy doświadczyli progresji do mielofibrozy wtórnej do czerwienicy prawdziwej, jak również zapadalność i chorobowość. Oszacowane wartości zostały wprowadzone do dostarczonego przez wnioskodawcę modelu w arkuszu elektronicznym (kalkulacyjnym) umożliwiającym dokonanie wszystkich obliczeń, obliczenia przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego w wariancie najbardziej prawdopodobnym.

Do obliczeń zastosowano następujące wartości przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Parametry wejściowe do obliczeń własnych Agencji**

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej wnioskodawcy	Proponowana wartość parametru do analizy podstawowej	Wpływ na wynik inkrementalny	
			I rok	II rok
wartość z analizy wnioskodawcy:			[redacted]	[redacted]
Odsetek kobiet (%)	[redacted]	54,85%	[redacted]	[redacted]
Odsetek mężczyzn (%)	[redacted]	45,15%	[redacted]	[redacted]
Odsetek niepowodzenia leczenia HU	[redacted]	1,72%	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych z PV, u których następuje post-PV MF	[redacted]	5,7%	[redacted]	[redacted]
Zapadalność / rok	[redacted]	1206,75	[redacted]	[redacted]
Chorobowość	[redacted]	6 633	[redacted]	[redacted]

Należy zauważyć, że dane dotyczące [redacted], gdzie wprowadzono dane z rzeczywistej praktyki klinicznej – grupa chorych nowodiagnostowanych. Dalsze modyfikacje wymagałyby zmiany silnika modelu ekonomicznego w związku z faktem, że spodziewany wynik analiz nie wpłynąłby znacząco na wynik i wiarygodność analiz odstąpiono od modelowania. Jak wskazano wyżej, spodziewane rozpowszechnienie i pozycja w praktyce klinicznej analizowanej technologii mogą być znacznie niższe od zakładanego poziomu.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania rawulizumabu we wskazaniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <https://www.canada.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.07.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Besremi” oraz „ropeginterferon”, „polycythemia vera”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendację dotyczące finansowania ropeginterferonu alfa w analizowanym wskazaniu: HAS 2020, G-BA 2020.

Na stronie NICE (NICE 2021) odnaleziono informację dotyczącą postępowania GID-TA10497, w którym ocenia się ropeginterferon alfa-2b w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. Ostatni wpis został dokonany 16 stycznia 2020 roku: Departament Zdrowia i Opieki Społecznej zwrócił się do NICE o przeprowadzenie oceny pojedynczej technologii medycznej: Ropeginterferon alfa-2b do leczenia czerwienicy prawdziwej bez objawowego powiększenia śledziony. Nie potwierdzono terminu na wydanie rekomendacji tej technologii. Nie odnaleziono również projektów dokumentacji w tym temacie.

Na stronie AWMSG (AWMSG 2021) odnaleziono odwołanie do strony NICE (jako właściwej jednostki oceniającej), którego zawartość przedstawiono powyżej.

**Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla leku Besremi w leczeniu czerwienicy prawdziwej**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p style="text-align: center;"><b>HAS 2020</b> <b>negatywna</b></p>	<p>Rekomendacja z dnia 16 grudnia 2020 r.</p> <p>Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon alfa-2b) jest niewystarczająca w odniesieniu do dostępnych alternatyw, aby uzasadnić objęcie narodową refundacją we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.</p> <p><b>Główne argumenty decyzji</b></p> <p>W dokumencie zwraca się uwagę na liczne ograniczenia metodologiczne randomizowanego, otwartego badania fazy III PROUD-PV (modyfikacja celu w trakcie badania – rozumianego jako pierwszorzędowy punkt końcowy, prognozy równoważności - noninferiority i pierwszorzędowego punktu końcowego), w którym oceniano skuteczność i tolerancję ropeginterferonu alfa-2b.</p> <p>Wyniki tego badania nie pozwoliły na stwierdzenie, że ropeginterferon alfa-2b nie był gorszy od hydroksymocznika (istotny klinicznie komparator) w pierwszorzędowym punkcie końcowym (wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 12 miesiącach określony przez uzyskanie 3 kryteriów biologicznych i normalizacji rozmiaru śledziony).</p> <p>Krótki okres obserwacji dostępny w odniesieniu do czasu trwania jednostki chorobowej.</p> <p>Brak predefiniowanej hipotezy statystycznej w planie analizy badania CONTI-PV, która nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do wielkości efektu lub miejsca w strategii Besremi.</p> <p>Komitet ds. Przejrzystości uważa, że na obecny moment sporządzania decyzji produkt leczniczy Besremi (ropeginterferon alfa-2b) nie ma miejsca w strategii postępowania w przypadku czerwienicy prawdziwej bez objawowego powiększenia śledziony.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><b>G-BA 2020</b> <b>negatywna</b></p>	<p>Uchwała z dnia 5 marca 2020 roku Wspólnego Komitetu Federalnego (G-BA) w sprawie zmiany dyrektywy farmaceutycznej (AM-RL): Załącznik XII – Ocena korzyści produktów leczniczych zawierających nowe substancje czynne zgodnie z sekcją 35a SGB V Ropeginterferon alfa-2b</p> <p>Dla analizowanego wskazania: dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony, którzy uprzednio nie byli poddawani leczeniu hydroksymocznikiem lub wstępnie zostali poddani leczeniu hydroksymocznikiem oraz nie są oporni lub nie mają potwierdzonej nietolerancji hydroksymocznika <u>dotatkowa korzyść nie została udowodniona</u>.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W celu wykazania korzyści ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b firma farmaceutyczna przedstawiła dane z zakończonego, otwartego, randomizowanego badania PROUD-PV oraz badania uzupełniającego CONTINUATION-PV. Dane przedstawione przez wnioskodawcę dla pacjentów włączonych do grupy porównawczej badania uzupełniającego wskazują na potencjalny efekt selekcji w odniesieniu do tego, którzy pacjenci przeszli lub nie przeszli do badania CONTINUATION-PV. Na przykład stwierdzono, że znacznie wyższy odsetek pacjentów w ramieniu hydroksymocznika w badaniu PROUD-PV miał nadciśnienie w czasie screeningu badania PROUD-PV (56,6% w porównaniu z 34,3%), którzy otrzymali upuszczenie krwi (42,1 % vs 22,9%) lub pacjentów mających wyższą medianę hematokrytu (49,9% vs 46%). Kryteria włączenia do badania CONTINUATION-PV są skonstruowane w taki sposób, że nie można wykluczyć dalszych skutków selekcji. Na przykład do badania włączono tylko pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b, czego dowodem była normalizacja lub obniżenie odpowiednich poziomów we krwi (hematokryt, leukocyty, trombocyty), normalizacja wielkości śledziony lub jakkolwiek inna wyraźna korzyść medyczna (taka jak normalizacja objawów mikronaczyniowych związanych z chorobą lub istotne zmniejszenie ładunku alleli JAK-2). Ponadto wytyczne dotyczące leczenia w badaniu CONTINUATION-PV różnią się między ramieniem interwencyjnym a ramieniem porównawczym. Na przykład w grupie porównawczej (hydroksymocznik/terapia zgodnie z zaleceniami lekarza) nie ma informacji o tym, jak w razie potrzeby należy dostosować dawki. Ponadto, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia, od pacjentów w ramieniu interwencyjnym badania, którym co dwa tygodnie podawano ropeginterferon alfa-2b przez lekarza, w tym samym czasie pobierano próbki krwi. W przeciwieństwie do tego pacjenci z grupy porównawczej i z ropeginterferonem alfa-2b, którzy samodzielnie podawali lek przy użyciu gotowych wstrzykiwaczy, byli zobowiązani do udziału w konsultacji tylko co trzy miesiące. Ponieważ hematokryt był jednym z parametrów ocenianych w próbkach krwi, w przypadku konieczności dostosowania dawki można było to zrobić szybciej w grupie pacjentów, którym podawano ropeginterferon alfa-2b przez lekarza.</p> <p>Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami badania w odniesieniu do punktów końcowych: poważne zdarzenia niepożądane (SAE), ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień 3 wg CTCAE) i przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. Korzyści dla ropeginterferonu alfa-2b zaobserwowano w kilku konkretnych AE. Biorąc pod uwagę symptomatologię kliniczną i ciężkość choroby, a także rodzaj i częstotliwość występowania działań niepożądanych, niewielka korzyść w zmniejszeniu niektórych działań niepożądanych nie została uznana za istotną dlatego nie stanowią podstawy do uzyskania dodatkowej korzyści.</p> <p>W odniesieniu do punktu końcowego przeżycia całkowitego, tylko jedno zdarzenie wystąpiło w ramieniu interwencyjnym i żadne w ramieniu porównawczym. Samo przedstawienie estymatora efektów nie miałoby sensu. Ogólnie różnica nie jest istotna statystycznie. Dodatkowa korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b dla punktu końcowego śmiertelności nie została zatem udowodniona.</p> <p>Podsumowując, biorąc pod uwagę połączone wyniki dotyczące śmiertelności, zachorowalności i działań niepożądanych, nie udowodniono żadnej dodatkowej korzyści dla ropeginterferonu alfa-2b w porównaniu z hydroksymocznikiem u dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony, nieleczonych uprzednio hydroksymocznikiem lub wcześniej leczonych hydroksymocznikiem, którzy nie są oporni lub nie tolerują hydroksymocznika.</p> <p>Dla drugiego analizowanego wskazania: dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony wstępnie leczeni hydroksymocznikiem, którzy są oporni lub nie tolerują hydroksymocznika <u>dotatkowa korzyść nie została udowodniona</u>.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Nie przedłożono żadnych danych, które pozwoliłyby ustalić dodatkową korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (ruksolitynib) w grupie osób dorosłych z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony, leczonych wstępnie hydroksymocznikiem, którzy są oporni lub nie tolerują hydroksymocznika.</p> <p>W rekomendacji zamieszczono pogładową cenę analizowanej technologii: 1 PEN; € 2,778.32, koszty po odliczeniu ustawowych rabatów: € 2,621.16 (po kursie z dnia 15.07.2021 r. 11 999,93 zł)</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie	Minimalna cena zbytu netto [PLN]	Maksymalna cena zbytu netto [PLN]	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■	■
<b>Portugalia</b>	■	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■	■
<b>Słowacja</b>	■	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■	■

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie	Minimalna cena zbytu netto [PLN]	Maksymalna cena zbytu netto [PLN]	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	■	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■	■
<b>Węgry</b>	■	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■	■

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Besremi jest finansowany ze środków publicznych [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem 17 maja 2021 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Besremi, ropeginterferon alfa-2b, w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany pismem z dnia 7 czerwca 2021 r., znak OT.4232.1.2021.MKS.7. Uzupełnienia zostały przekazane pismem z dnia 28 czerwca 2021 r.

### Problem zdrowotny

Czerwieńca prawdziwa (PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL(-). Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona liczba erytrocytów, przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. U większości chorych na PV w momencie rozpoznania choroby występują objawy kliniczne. Do najczęstszych należą: ból głowy, świąd skóry (zwłaszcza po gorącej kąpiel), zmęczenie i wzmożona potliwość. U 50 – 80% chorych stwierdza się powiększenie śledziony, zaczerwienienie twarzy (plethora) i nastrzyknięcie spojówek, u 40% powiększenie wątroby. Około 30% chorych zgłasza zawroty głowy, zaburzenia widzenia, spadek masy ciała, ból brzucha, erytromelalgję (zaczerwienienie oraz bolesność dłoni i stóp). W przypadku 20% chorych rozpoznanie wiąże się z wystąpieniem powikłania zakrzepowego, takiego jak: przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu, zawał serca, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari). U około 15% pacjentów w okresie 2 lat poprzedzających rozpoznanie wystąpił epizod zakrzepicy tętniczej lub żylniej. Część osób przy rozpoznaniu ma objawy krwotoczne: krwawienie z nosa (ok. 15%), krwawienie z przewodu pokarmowego (u 5%). Do rzadszych objawów należą owrzodzenia skóry i dna moczanowa.

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się podwyższone stężenie hemoglobiny (Hb): powyżej 16,5 g/dl u mężczyzn i powyżej 16,0 g/dl u kobiet lub hematokrytu (Ht): powyżej 49% u mężczyzn i powyżej 48% u kobiet. U ponad 50% chorych obserwuje się zwiększoną liczbę płytek krwi (PLT, platelets), a u około 40% — zwiększoną liczbę leukocytów (głównie neutrofilów, może wystąpić bazofilia).

Charakterystyczna jest obecność nietypowych megakariocytów o różnej wielkości, z hiperlobulacją jąder. U 96% osób z PV stwierdza się mutację genu JAK2 V617F w eksonie 14. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji eksonu 12 genu JAK2. Badanie cytogenetyczne wykazuje zaburzenia kariotypu u około 15% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: trisomia 8, trisomia 9, del (13q), del (20q). Częstość zaburzeń zwiększa się z czasem, do 80% u pacjentów chorujących ponad 10 lat.

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo. Następnie pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością i pozaszpikową hematopoezą prowadzącą do powiększenia śledziony i wątroby. 10-letnie ryzyko wystąpienia zakrzepicy wynosi >20%. U 25% chorych na PV w okresie 20 lat dochodzi do transformacji we włóknienie szpiku (post-PV MF / PPV MF), rozwija się niedokrwistość. 20-letnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS) wynosi >10%.

Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, jednakże w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie z powodu transformacji czerwienicy we wtórne włóknienie szpiku lub w MDS/AML oraz zakrzepicy. Czas przeżycia chorych na PV rozpoznaną około 60. roku życia, leczonych krwiopustami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytoredukcyjną (HU lub IFN alfa) nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak u pacjentów poniżej 40. roku życia, mimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

U 1–3% pacjentów po około 10 latach obserwacji, PV transformuje do AML. Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe, ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U około 6% pacjentów po medianie obserwacji 10 lat następuje transformacja do MF. Mediana przeżycia w przypadku tych chorych wynosi około 3 lat. Do prognozowania przeżycia w PV służy skala, w której przyznaje się punkty za obecność następujących czynników ryzyka: wiek  $\geq$  67 lat (5 pkt), wiek 57-66 lat (2 pkt), leukocytoza  $\geq$  15 000/ $\mu$ l (1 pkt), zakrzepica żylna w wywiadzie (1 pkt). Mediana przeżycia wynosi w zależności od sumy punktów: 0 pkt – 28 lat, 1-2 pkt – 19 lat,  $\geq$  3 pkt – 11 lat.



W analizach przyjęto rok 2015 jako rok referencyjny jeżeli chodzi o kierunki obserwowanych zmian, zgodnie ze zgromadzonymi danymi wykazano, że udział płci na przestrzeni pięciu lat nie uległ znacznym zmianom, czerwienica prawdziwa została zdiagnozowana łącznie u 11 470 pacjentów z czego 55% stanowiły kobiety. Roczny przyrost, czyli analiza daty pierwszej refundacji jednego z analizowanych produktów leczniczych wskazanych i finansowanych w ocenianym wskazaniu, jest na stabilnym poziomie, oszacowana średnia 1206,75 z odchyleniem standardowym 160,50, ze względu na okres pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 w obliczeniach średnich nie uwzględniono danych za 2020 roku, które wyraźnie odbiegają od lat poprzednich. Dane nie wskazują na trend wzrostowy lub spadkowy liczebności populacji docelowej. Analiza pacjentów leczonych w kolejnych latach wskazuje, że mimo około tysiąca nowych pacjentów rocznie, wzrost łącznej populacji rok do roku wyniósł 155 pacjentów, z odchyleniem 133,98, ponownie danych z 2020 roku nie wliczano w oszacowaniach (wysoka wartość odchylenia spowodowana jest przez znaczny przyrost – 328 pacjentów odnotowany w roku 2019). Jeżeli chodzi o typ sprawozdanego rozpoznania – głównie lub współistniejące, pacjenci zgromadzeni w bazie częściej byli diagnozowani z czerwienicą prawdziwą jako rozpoznanie główne (68%).

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Besremi we wnioskowanym wskazaniu wskazał hydroksymocznik, peginterferon alfa-2a oraz najlepszą terapię wspomagającą (BSC). Wybór opiera na rekomendacjach zawartych w polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych. Wskazano, iż jedynym refundowanym obecnie interferonem we wskazaniu czerwienica prawdziwa (ICD-10: D.45) jest pegylowany interferon alfa-2a (produkt leczniczy Pegasys).

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, analitycy zauważają, iż rozpowszechnienie schematów leczenia opartych o interferony, zarówno klasyczne jak i pegylowane, jest na bardzo niskim poziomie. Zdecydowana większość pacjentów leczona jest hydroksymocznikiem, jednak wybór tych substancji czynnych jako komparatorów analiz jest bezdyskusyjny. Wątpliwość analityków wzbudza fakt propozycji najlepszej terapii wspomagającej jako komparatora w analizach, wnioskodawca nie sprecyzował w ramach APD jakie jest rozpowszechnienie stosowania BSC u chorych z czerwienicą, jaka jest właściwa definicja, czyli wykorzystanie technologii zarówno lekowych jak i nielekowych w ramach tej praktyki.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Bewersdorf 2020 – przegląd systematyczny

Należy zauważyć, że autorzy przeglądu Bewersdorf 2020 uwzględnili wszystkie publikacje dotyczące pegIFN, opisane przez wnioskodawcę w ramach AKL. Ze względu na datę przeglądu, nie uwzględniono danych z dłuższego okresu obserwacji dla badania CONTI-PV dotyczącego ropegIFN oraz wyników badania MPD-RC 111 dotyczącego pegIFN u pacjentów z nietolerancją lub opornością na stosowany hydroksymocznik.

Analitycy Agencji zdecydowali wyróżnić wynik pochodzący z badania PROUD-PV – publikacja Gisslinger 2015, stanowiący podsumowanie wyników po rocznym okresie obserwacji pacjentów stosujących ropegIFN. Jako, że jest to jedyny wynik w metaanalizie Bewersdorf 2020 dotyczący ropegIFN, można porównać go do wyników innych formułacji interferonów. Biorąc pod uwagę pozostałe wyniki można zauważyć, że skuteczność ropegIFN w uzyskiwaniu kompletnej odpowiedzi hematologicznej nie jest wyróżniająca, w raportowanych badaniach nad IFN oraz pegIFN odnotowano wyższe odsetki CHR, wynik jest niższy od wyników kumulowanych. Należy również zwrócić uwagę, że w trakcie ostatnich 30 lat znacząco zmieniło się podejście do uzyskiwania rzetelnych, wiarygodnych danych w badaniach klinicznych, przez co wysokie odsetki odpowiedzi w badaniach z lat 1990-2010 należy traktować z ostrożnością. Odsetek CHR/CR nie różnił się istotnie statystycznie między IFN 47,3%, a pegIFN 50,7%, dla ropegIFN odnotowano 47,1%.

Uwagę zwraca fakt, że w badaniu PROUD-PV odnotowano jeden z wyższych wskaźników wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (2,4%; 95% CI 0,9; 5,6). Autorzy w części poświęconej na dyskusję zwracają uwagę, że zgłaszanie zdarzeń niepożądanych i stopniowanie ich nasilenia były niespójne w różnych badaniach, ale obejmowały głównie objawy grypopodobne, złe samopoczucie i gorączkę z niższymi wskaźnikami toksyczności wątroby, neurotoksyczności i powikłań psychiatrycznych. Chociaż większość zdarzeń niepożądanych można było opanować za pomocą leków przeciwgorączkowych i dostosowania dawki, częstość dawkowania (do codziennego stosowania w przypadku starszych preparatów) może utrudniać tolerowanie nawet niewielkich zdarzeń niepożądanych i prowadzić do przerwania leczenia. Zdaniem autorów przeglądu jest to szczególnie istotne, ponieważ alternatywne terapie, takie jak hydroksymocznik, upuszczanie krwi lub anagrelid, wydają się mieć mniej skutków ubocznych i są skuteczne w zmniejszaniu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Należy zauważyć, że wyniki ropegIFN, mimo rzadszego podawania oraz korzystniejszego profilu bezpieczeństwa ogółem wskazują na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia. Wyniki z Gisslinger 2015 wskazują na najwyższy

odsetek w grupie interferonów pegylowanych (11,8%), jest to dwukrotnie wyższy odsetek niż średnia dla grupy (5,7%). W porównaniu do IFN jest to odsetek zbliżony do średniej grupy (11,8% vs 11,0%), co wskazuje, że pod względem wygody stosowania przez pacjentów, ropegIFN nie będzie preferowaną opcją terapeutyczną

### PROUD-PV / CONTI(NUATION)-PV

Do badania PROUD-PV zrekrutowano 306 pacjentów, między 17 września 2013 a 13 marca 2015. Z 257 losowo przydzielonych pacjentów, 127 przydzielono i otrzymywano ropegIFN, a 130 przydzielono do grupy HU. Trzech pacjentów z grupy hydroksymocznika wycofało zgodę po randomizacji i ostatecznie 127 pacjentów otrzymało leczenie. Łącznie 21 (17%) pacjentów w grupie ropegIFN i 16 (13%) pacjentów w grupie HU przedwcześnie przerwało badanie po otrzymaniu leczenia. Spośród 217 pacjentów, którzy ukończyli badanie PROUD-PV, 171 pacjentów przeszło do badania CONTINUATION-PV. 95 (75%) ze 127 pacjentów nadal otrzymywało ropegIFN, 76 (60%) ze 127 pacjentów otrzymało najlepsze dostępne leczenie (hydroksymocznik u 64 [97%] i konwencjonalny IFN $\alpha$  u dwóch [3%] z 66 pacjentów w 36. miesiącu). Od momentu zamknięcia bazy danych w CONTINUATION-PV (29 maja 2018 r.), 17 (18%) z 95 pacjentów w grupie z ropegIFN i 7 (9%) z 76 pacjentów w grupie z terapią standardową wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu. W czasie 5-letniej analizy 70 pacjentów w ramieniu ropegIFN i 57 w ramieniu kontrolnym pozostawało w badaniu, a większość pacjentów z ramienia kontrolnego nadal otrzymywało HU (88% w 60. miesiącu).

W badaniu PROUD-PV 26 (21%) ze 122 pacjentów w grupie ropegIFN i 34 (28%) ze 123 pacjentów w grupie HU osiągnęło złożony pierwszorzędowy punkt końcowy całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) przy prawidłowej wielkości śledziony, testowana równoważność nie została wykazana ( $p=0,23$ ). W przypadku całkowitej odpowiedzi hematologicznej bez kryterium rozmiaru śledziony odpowiedź na leczenie była podobna w grupach leczonych 53 [43%] pacjentów w grupie interwencyjnej, z 57 [46%] w grupie HU. W badaniu uzupełniającym CONTINUATION-PV odsetek pacjentów z CHR był znacząco wyższy w grupie ropegIFN (53%) niż w grupie kontrolnej (38%).

Wskaźniki przerwania leczenia po 5 latach były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia (ropegIFN: 26,3%; kontrola: 25,0%). Hematokryt  $<45\%$  utrzymał się bez konieczności upuszczania krwi u 81,8% pacjentów w ramieniu ropegIFN, co było znacznie wyższe niż 63,2% obserwowany w grupie kontrolnej. W odniesieniu do mutacji sprawczej JAK2V617F mediana obciążenia allelami spadła z 37,3% na początku leczenia do 7,3% w ciągu 5 lat leczenia w ramieniu ropegIFN, podczas gdy w ramieniu kontrolnym mediana obciążenia allelami wzrosła w tym samym czasie z 38,1% do 42,6%.

Dane dotyczące jakości życia zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L nie wykazały różnic między grupami do 36. miesiąca obserwacji. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $>10\%$  pacjentów) w grupie 127 pacjentów w grupie ropeginterferonu alfa-2b były małopłytkowość (28 [22%]), leukopenia (25 [20%]), zwiększona  $\gamma$  glutamylotransferaza (24 [19%]), zmęczenie (17 [13%]), zwiększenie aktywności ALT (17 [13%]), niedokrwistość (16 [13%]), zwiększenie aktywności AST (13 [13%]), ból głowy (15 [12%]), bóle stawów (15 [12%]) i zawroty głowy (14 [11%]). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u 127 pacjentów w grupie terapii standardowej były małopłytkowość (37 [29%]), niedokrwistość (32 [25%]), leukopenia (29 [23%]), zmęczenie (18 [14%]), ból głowy (16 [13%]), nudności (15 [12%]), biegunka (14 [11%]) i zapalenie nosogardzieli (13 [10%]).

### MPD-RC 111

W badaniu wzięło udział 115 pacjentów (65 z ET; 50 z PV). Mediana wieku pacjentów wynosiła 64,0 lata. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 54,8 miesiąca dla PV, 33 (66,0%) pacjentów zostało sklasyfikowanych jako nietolerujący HU, a 17 (34,0%) było opornych na HU. Wcześniejsza zakrzepica występowała u 22% pacjentów z PV. Wyczuwalna palpacyjnie śledziona była obecna u 44% pacjentów z PV, u 56% stwierdzono splenomegalię. U tych pacjentów mediana długości śledziony wynosiła 16,0 cm (zakres 7-28 cm) w badaniu ultrasonograficznym. Hydroksymocznik w momencie przystąpienia do badania był przyjmowany przez 34 (68%) pacjentów, pozostała część pacjentów nie kontynuowała leczenia – prawdopodobnie byli to pacjenci nietolerujący HU. U 48 (96%) pacjentów stwierdzono obecność mutacji JAK2V617F.

U pacjentów z PV 11 (22%) osiągnęło CR, a 19 (38%) PR, dla ORR 60% (95% CI: 45,2%; 73,6%). Najlepsza odpowiedź (ORR) w dowolnym momencie wyniosła 64,0% (95% CI: 49,2%; 77,1%), 96,2% wszystkich odpowiedzi klinicznych uzyskano w ciągu 12 miesięcy leczenia. Po 12 miesiącach 23 z 50 (46%) pacjentów z PV osiągnęło  $<45\%$  HCT, 27 z 50 (54%) otrzymywało upuszczanie krwi w momencie włączenia z medianą 2,0 (zakres, 1-12) upuszczania krwi w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania. U tych pacjentów mediana liczby krwiopustów wynosiła 1,0 (zakres 0-6) w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania; u 10 z 27 nie było konieczności stosowania krwiopustu w ciągu tego okresu czasu.

Średnia punktacja MPN-SAF Total Symptom Score (skala TSS, 0 [brak]-100 [najgorszy możliwy do wyobrażenia]) wynosiła 20,1 (SD 19,0) dla PV, odpowiednio, podobnie do zgłoszonych średnich poprzedniej kohorty otrzymującej dowolną linię leczenia (średnia PV 21,8, SD 16,3).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce ropeginterferonu alfa-2b (produkt leczniczy Besremi, ropegIFN) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii. Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania ropegIFN vs. hydroksymocznik (HU) w I linii leczenia oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem pegylowanego interferon alfa-2a (pegIFN) w II linii leczenia. W analizach przyjęto, że 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej, uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ropegIFN w I linii leczenia jest [redacted] w porównaniu z terapią HU. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Z kolei stosowanie ropegIFN w II linii leczenia jest [redacted] w porównaniu z terapią pegIFN, przy założeniu jednakowej skuteczności. Oszacowany różnica kosztów wynosi [redacted].

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Besremi dla porównania **ropegIFN vs. HU**, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>12</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości ropegIFN nad HU, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wskazuje, że wyższość ropegIFN nad HU wykazano w badaniu CONTI-PV (faza przedłużona badania RCT PROUD-PV). Do badania CONTI-PV kwalifikowano jednak wyłącznie pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropegIFN, zatem nie zachowano początkowej randomizacji.

Analicyści Agencji oszacowali cenę Besremi zgodną z art. 13 ustawy o refundacji na podstawie założeń dot. dawkowania z analizy podstawowej wnioskodawcy. Przyjęto, że zrównaniu ulegają koszty na cykl terapii w dawce docelowej, tj. od 9., 13-tygodniowego cyklu dla Besremi i od 5. cyklu dla HU. Urzędowa cena zbytu Besremi zrównująca koszty terapii wynosi [redacted] za opakowanie Besremi.

Dla porównania ropegIFN vs. pegIFN wnioskodawca oszacował cenę zrównującą koszty obu terapii, tj. zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi [redacted], co odpowiada urzędowej cenie zbytu w wysokości [redacted].

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano takie zmiany jak alternatywne dawkowanie, użyteczności czy koszty (łącznie 49 + 13 scenariuszy). Dla porównania z HU przedstawiono również probabilistyczną analizę wrażliwości. [redacted]

Analiza wrażliwości prawidłowa.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

<sup>12</sup> 155 514 zł/QALY

Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej. Modyfikacja danych wejściowych do oszacowań AWB [REDACTED], ponadto biorąc pod uwagę dane rzeczywistej praktyki klinicznej spodziewane rozpowszechnienie i pozycja w praktyce klinicznej analizowanej technologii mogą być znacznie niższe od zakładanego poziomu.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje negatywne HAS 2020, G-BA 2020, odnaleziono również na stronie NICE oraz AWMSG informację dotyczącą postępowania z rodzaju oceny technologii medycznej dla ropegIFN w leczeniu PV bez objawowej splenomegalii. Rekomendacje negatywne związane są głównie z nieudowodnioną dodatkową korzyścią ropeginterferonu w porównaniu z hydroksymocznikiem. W dokumentach zwraca się również uwagę na liczne ograniczenia metodologiczne i nieścisłości badania PROUD-PV/CONTI-PV.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Zgodnie z **§ 8 pkt. 2** rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analizy, o których mowa w § 1 zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. W analizach wnioskodawcy nie wskazano danych osobowych rozumianych jako imiona i nazwiska ekspertów, wśród których przeprowadzono badanie ankietowe. Nie przekazano również dokumentacji przeprowadzonej ankiety – treści zadanych pytań, treści udzielonych odpowiedzi oraz komentarzy dodatkowych ekspertów. Wnioskodawca w piśmie OT.4232.1.2021.MKS.7 dotyczącym stwierdzonych niezgodności został poinformowany o powyższym. W odpowiedzi na pismo wnioskodawca wskazuje na brak uzyskania zgody ekspertów klinicznych na udostępnienie danych osobowych.

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości ropegIFN nad HU, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wskazuje, że wyższość ropegIFN nad HU wykazano w badaniu CONTI-PV (faza przedłużona badania RCT PROUD-PV). Do badania CONTI-PV kwalifikowano jednak wyłącznie pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropegIFN, zatem nie zachowano początkowej randomizacji. Mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawił oszacowań wynikających z art. 13 ustawy o refundacji. Ww. oszacowania zostały uzupełnione przez analityków Agencji.

## **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.



## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, Tallman MS, Rampil RK, Zeidan AM, Stahl M. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera—a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1643-1660.
- doi: 10.1038/s41375-020-01020-4. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32868875; PMCID: PMC7917159
- Bewersdorf 2020**
- <https://www.nature.com/articles/s41375-020-01020-4>
- Supplemental materials:
- [https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41375-020-01020-4/MediaObjects/41375\\_2020\\_1020\\_MOESM1\\_ESM.docx](https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41375-020-01020-4/MediaObjects/41375_2020_1020_MOESM1_ESM.docx)
- Gisslinger H, Zagrjtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl GA, Wolf D, Kralovics R, Gisslinger B, Strecker K, Egle A, Melchardt T, Burgstaller S, Willenbacher E, Schalling M, Them NC, Kadlecova P, Klade C, Greil R. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN $\alpha$ -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2015 Oct 8;126(15):1762-9.
- doi: 10.1182/blood-2015-04-637280. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26261238; PMCID: PMC4608390
- Gisslinger 2015**
- <https://ashpublications.org/blood/article/126/15/1762/34653/Ropeginterferon-alfa-2b-a-novel-IFN-2b-induces>
- Supplemental data:
- [https://ash.silverchair-cdn.com/ash/content\\_public/journal/blood/](https://ash.silverchair-cdn.com/ash/content_public/journal/blood/)
- Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, Rossiev V, Dulicek P, Illes A, Pylypenko H, Sivcheva L, Mayer J, Yablokova V, Krejcy K, Grohmann-Izay B, Hassebalch HC, Kralovics R, Kiladjian JJ; PROUD-PV Study Group. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020 Mar;7(3):e196-e208.
- doi: 10.1016/S2352-3026(19)30236-4. Epub 2020 Jan 31
- Erratum in: *Lancet Haematol*. 2020 Feb 25;: PMID: 32014125
- Gisslinger 2020**
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352302619302364?via%3Dihub>
- Supplementary appendix:
- <https://www-1sciencedirect-1com-100001/science/article/pii/S2352302619302364?via%3Dihub#ecomp10>
- Correction to *Lancet Haematol* 2020; 7: e196-208. *Lancet Haematol*. 2020 Apr;7(4):e279.
- doi: 10.1016/S2352-3026(20)30069-7. Epub 2020 Feb 25, PMID: 32109379
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352302620300697?via%3Dihub>
- Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, Rossiev V, Dulicek P, Illes A, Pylypenko H, Sivcheva L, Mayer J, Yablokova V, Krejcy K, Grohmann-Izay B, Hassebalch HC, Kralovics R, Kiladjian JJ; Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: 5-Year Results from a Randomized Controlled Study and Its Extension. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 33.
- doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136973>
- <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/33/470192/Long-Term-Use-of-Ropeginterferon>
- Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenson D, Baer MR, Ritchie E, Silver RT, Kessler C, Winton E, Finazzi MC, Rambaldi A, Vannucchi AM, Leibowitz D, Rondelli D, Arcasoy MO, Catchatourian R, Vadakara J, Rosti V, Hexner E, Kremianskaya M, Sandy L, Tripodi J, Najfeld V, Farnoud N, Papaemmanuil E, Salama M, Singer-Weinberg R, Rampil R, Goldberg JD, Barbui T, Mesa R, Dueck AC, Hoffman R. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019 Oct 31;134(18):1498-1509.
- doi: 10.1182/blood.2019000428. PMID: 31515250; PMCID: PMC6839950
- Yacoub 2019**
- <https://ashpublications.org/blood/article/134/18/1498/Pegylated-interferon-alfa-2a-for-polycythemia-vera>
- Supplemental data:
- [https://ash.silverchair-cdn.com/ash/content\\_public/journal/blood/1](https://ash.silverchair-cdn.com/ash/content_public/journal/blood/1)

## Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AWMSG 2021</b>	<p>Product meets AWMSG exclusion criteria due to NICE appraisal ID1596: Ropoginterferon alfa-2b for treating polycythaemia vera without symptomatic splenomegaly</p> <p><a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ropeginterferon-alfa-2b/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ropeginterferon-alfa-2b/</a></p>
<b>BSH 2019</b>	<p>McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, Garg M, Godfrey A, S SK, McLornan DP, Nangalia J, Sekhar M, Wadelin F, Mead AJ; BSH Committee. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2019 Jan;184(2):176-191. doi: 10.1111/bjh.15648. Epub 2018 Nov 27. Erratum in: Br J Haematol. 2019 Apr;185(1):198. PMID: 30478826</p> <p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15648">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15648</a></p> <p>Corrigendum. Br J Haematol. 2019 Apr;185(1):198. doi: 10.1111/bjh.15842. PMID: 30912137</p> <p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15842">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15842</a></p>
<b>CEMPO 2018</b>	<p>Hatalova A, Schwarz J, Gotic M, Penka M, Hrubisko M, Kusec R, Egyed M, Griesshammer M, Podolak-Dawidziak M, Hellmann A, Klymenko S, Niculescu-Mizil E, Petrides PE, Grosicki S, Sever M, Cantoni N, Thiele J, Wolf D, Gisslinger H. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. Eur J Haematol. 2018 Jul 30. doi: 10.1111/ejh.13156. Epub ahead of print. PMID: 30058088</p> <p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13156">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13156</a></p>
<b>ESMO 2015</b>	<p>Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26242182</p> <p><a href="https://www.science/article/pii/S0923753419471743?via%3Dihub">https://www.science/article/pii/S0923753419471743?via%3Dihub</a></p>
<b>G-Ba 2020</b>	<p>Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Ropoginterferon alfa-2b, Resolution of: 5 March 2020</p> <p>Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ropoginterferon alfa-2b (Polycythaemia Vera)</p> <p><a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/492/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/492/#english</a></p>
<b>HAS 2020</b>	<p>BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 23 déc. 2020, Commission De La Transparence avis 16 Decembre 2020, ropeginterféron alfa-2b BESREMI 250 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli, Première évaluation</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18769_BESREMI_PIC_INS_AvisDef_CT18769.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18769_BESREMI_PIC_INS_AvisDef_CT18769.pdf</a></p>
<b>NCCN 2021</b>	<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Myeloproliferative Neoplasms, Version 1.2021 — April 13, 2021, Treatment for high-risk polycythemia vera</p> <p><a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf</a></p>
<b>NICE 2021</b>	<p>Ropoginterferon alfa-2b for treating polycythaemia vera without symptomatic splenomegaly ID1596, In development [GID-TA10497], Expected publication date: TBC, Suggested remit - To appraise the clinical and cost effectiveness of ropoginterferon alfa-2b within its marketing authorisation for treating polycythaemia vera without symptomatic splenomegaly</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10497">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10497</a></p>
<b>NMPN 2017</b>	<p>Ahlstrand E, Lykkegaard Andersen C, Andreasson B, Birgegård G, Ghanima W, Hultcrantz M, Kauppila M, Knutsen H, Lindgren M, Samuelsson J, Weis Bjerrum O, Zetterberg E, Åström M, Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis 4<sup>th</sup> version March 2017</p> <p><a href="https://www.nmpn.org/index.php/guidelines/17-nmpn-care-program-2017/file">https://www.nmpn.org/index.php/guidelines/17-nmpn-care-program-2017/file</a></p>
<b>PTOK 2020</b>	<p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory złośliwe, Joanna Góra-Tybor, 1.4. Czerwieńca prawdziwa</p> <p><a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.4.Czerwieńca_prawdziwa_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.4.Czerwieńca_prawdziwa_200520.pdf</a></p>

**Pozostałe publikacje**

	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besremi
<b>ChPL Besremi</b>	Data pierwszej publikacji: 08.05.2019 r., data ostatniej aktualizacji: 22.02.2021 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>EMA/47444/2019</b>	Committee for Orphan Medicinal Products, Withdrawal Assessment Report – Orphan Maintenance, 19 December 2018 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/besremi-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/besremi-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf</a>
<b>FDA 2021</b>	BESREMi (Rpeginterferon alfa-2b) deemed safe and efficacious by the US FDA, Wiedeń, 15.03.2021 r. <a href="https://edomexaldia.com/2021/03/15/besremi-ropeginterferon%e2%80%afalfa-2b-deemed-safe-and-efficacious-by-the-us-fda/">https://edomexaldia.com/2021/03/15/besremi-ropeginterferon%e2%80%afalfa-2b-deemed-safe-and-efficacious-by-the-us-fda/</a>
<b>Orphanet</b>	Pr Jean BRIERE - Polycythemia vera, Last update: July 2010 <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=8747">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=8747</a>
<b>Szczeklik 2018</b>	W: red. Nauk. Gajewski P, Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018