



IGNORANTIA NOCET

Inrebic[®] (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 24.12.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 18 grudnia 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.56.2021.NS.4 z dnia 2 grudnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 7 lipca 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę.....	12
3.4. Rozpoznawanie.....	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	19
3.6. Monitorowanie postępów choroby	21
3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	22
3.7.1. Wielkość populacji docelowej.....	23
3.8. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.8.1.1. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	35
3.8.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	37
3.8.3. Niezaspokojona potrzeba kliniczna	37
4. Interwencja – fedratynib.....	39

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania fedratynibu	41
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	41
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	46
5. Komparatory	52
5.1. Charakterystyka wybranych komparatorów	53
6. Efekty zdrowotne.....	57
7. Rodzaj i jakość dowodów	59
8. Kierunki analiz – PICOS	60
9. Załączniki	62
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	62
9.2. Wyniki ankiet.....	62
9.2.1. Ankieta 1	62
9.2.2. Ankieta 2	64
9.2.3. Ankieta 3	66
10. Spis tabel	68
11. Bibliografia.....	70

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> - bezwzględna liczba neutrofilii
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> - Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	ang. <i>The Anatomical Therapeutic Chemical code</i> - kod klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HAS	ang. <i>French National Authority for Health</i> - Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> - Ocena Technologii Medycznych
BAT	ang. <i>best available therapy</i> - najlepsze dostępne leczenie
BUN	ang. <i>blood urea nitrogen</i> - ang. azot mocznikowy we krwi
CADTH	ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
DIPSS	ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i> – skala prognostyczna dla mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej
DIPSS plus	ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus</i> – Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny-Plus
ESA	ang. <i>erythropoietin stimulating agents</i> - środki stymulujące erytropoezę
EMA	ang. <i>European Medicine Agency</i> – Europejska Agencja Leków
GKS	ang. <i>glucocorticosteroids</i> - glikokortykosteroidy
Hb	ang. <i>hemoglobine</i> - hemoglobina
PLT	ang. <i>platelets</i> - płytki krwi
WBC	ang. <i>white blood cells (leukocytes)</i> - białe krwinki (leukocyty)
IPSS	ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> – międzynarodowa skala prognostyczna dla pierwotnej mielofibrozy
MF	ang. <i>myelofibrosis</i> - mielofibroza
CALR	ang. <i>calreticulin</i> – kalretikulina
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PMF	ang. <i>primary myelofibrosis</i> – pierwotna mielofibroza
PV	ang. <i>polycythemia vera</i> – czerwienica prawdziwa
ET	ang. <i>essential thrombocythemia</i> – nadpłytkowość samoistna
RCT	ang. <i>randomized clinical trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
HMR	ang. <i>high molecular risk</i> – wysokie ryzyko molekularne
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinazy janusowe
post-PV MF	ang. <i>post-polycythemia vera myelofibrosis</i> – mielofibroza poprzedzona występowaniem czerwienicy prawdziwej

Skrót	Rozwinięcie
post-PV ET	ang. <i>essential thrombocythemia</i> – mielofibroza poprzedzona występowaniem nadpłytkowości samoistnej
IL-8	interleukina 8
IL-10	interleukina 10
IL-15	interleukina 15
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
USD	ang. <i>United States Dollar</i> – dolar amerykański
CAD	ang. <i>Canadian Dollar</i> – dolar kanadyjski
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
MIPSS70	ang. <i>mutation-enhanced international prognostic scoring system for transplant-age patients</i> - międzynarodowy system punktacji prognostycznej ze wzmocnieniem mutacji dla chorych w wieku odpowiednim do przeszczepienia
MIPSSv2	ang. <i>the karyotype enhanced MIPSS70</i> - skala MIPSS70 wzmocniona kariotypem
MPN	ang. <i>myeloproliferative neoplasms</i> – nowotwory mieloproliferacyjne
GIPSS	ang. <i>the genetically-inspired prognostic scoring system</i> - system punktacji prognostycznej opartej jedynie o występujące mutacje i kariotyp
FED	Fedratynib
RUX	Ruksolitynib
IFN	Interferon
EPO	Erytropoetyna
IFRT	ang. <i>involved-field radiotherapy</i> – radioterapia obszarów pierwotnie zajętych
ml	Mililitr
kkcz	koncentrat krwinek czerwonych
OS	ang. <i>overall survival</i> - przeżycie całkowite
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
CMNG	ang. <i>Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group</i> – kanadyjska grupa ds. nowotworów mieloproliferacyjnych
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – kanadyjskie wytyczne Służby Zdrowia w Albercie
AJH	ang. <i>American Journal of Hematology</i> – wytyczne Amerykańskiego Czasopisma Hematologicznego
ELN	ang. <i>European Leukemia Net</i> – Europejska Sieć Białaczkowa
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NMPN	ang. <i>Nordic study group on myeloproliferative neoplasms</i> – nordycka grupa badawcza nad nowotworami mieloproliferacyjnymi
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> - Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
STAT3/5	ang. <i>signal transducer and activator of transcription</i> – przekaznik sygnału i aktywator transkrypcji
PLC	Placebo
PEG	Pegylowany

Skrót	Rozwinięcie
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> - kwas deoksyrybonukleinowy
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> - kwas rybonukleinowy
FMS-3 (FLT3)	ang. <i>fms like tyrosine kinase 3</i> - gen fms-podobnej kinazy tyrozynowej 3
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> - Szkockie Konsorcjum ds. Leków
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drugs reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i> - centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych leku Inrebic® (fedratynib) stosowanego w leczeniu w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.

W ramach analizy przedstawiono opis problemu zdrowotnego oraz wnioskowanej interwencji. Ponadto, na podstawie wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz danych z praktyki klinicznej w Polsce dokonano wyboru technologii opcjonalnych. W następstwie tego procesu zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Dorośli chorzy z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK lub byli uprzednio leczeni ruksolitynibem, z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego według skali IPSS/DIPSS.</p> <p>Szczegółowy opis populacji docelowej doprecyzowano zapisami programu lekowego.</p>
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA KLINICZNA	<p>Mielofibroza (MF) należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych oraz charakteryzuje się występowaniem niedokrwistości, splenomegalii, wyniszczających objawów ogólnych oraz skróconym czasem przeżycia. Mediana przeżycia chorych na mielofibrozę pierwotną wynosi około 5 lat.</p> <p>Celem leczenia mielofibrozy jest przede wszystkim wydłużenie czasu przeżycia chorych, a także poprawa jakości ich życia poprzez zmniejszenie towarzyszącej chorobie bolesnej splenomegalii, łagodzenia innych objawów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.</p> <p>Jedyną potencjalną opcją wyleczenia chorych na zwłóknienie szpiku jest zabieg allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jednakże większość chorych nie spełnia kryteriów do wykonania zabiegu. Przeszczepienie wiąże się ponadto ze względnie wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań oraz zgonu związanego z leczeniem.</p> <p>Lekiem zalecanym w wytycznych i stanowiącym praktykę kliniczną w Polsce (finansowanym w ramach programu lekowego) jest ruksolitynib. Dane kliniczne wskazują jednak, że około 50% chorych traci odpowiedź terapeutyczną w czasie 3 lat od rozpoczęcia terapii, a od czasu jej wystąpienia chorzy przeżywają około 6 miesięcy. Spowodowane jest to faktem, że terapie stosowane po progresji na ruksolitynibie działają w sposób suboptymalny.</p> <p>Tym samym istnieje silna niezaspokojona potrzeba kliniczna, na którą odpowiedź może być uwzględnienie fedratynibu jako dodatkowej, finansowanej ze środków publicznych opcji terapeutycznej w Polsce.</p>

INTERWENCJA	<p>Fedratynib to lek o podobnym mechanizmie działania jak ruksolitynib (inhibitor kinazy JAK1/JAK2), dlatego może stanowić dla niego alternatywę w pierwszej linii leczenia. Jednocześnie jest to jedyna opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności po niepowodzeniu terapii ruksolitynibem, a jej finansowanie ze środków publicznych umożliwi zapewnienie dostępu do skutecznej terapii również tej grupie chorych.</p> <p>Fedratynib (FED) stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> (ChPL) <i>Inrebic</i>®.</p> <p>Zalecana dawka produktu Inrebic® wynosi 400 mg raz na dobę w podaniu doustnym. Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo chorzy odnoszą korzyści kliniczne. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej należy rozważyć zmianę dawkowania. Leczenie produktem leczniczym Inrebic® należy zakończyć, jeśli chory nie toleruje dawki 200 mg na dobę.</p>
KOMPARATOR	<p>W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, stanowiącymi praktykę kliniczną. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>W wyniku analizy problemu decyzyjnego uwzględniając zapisy wytycznych klinicznych jak również, aktualną praktykę kliniczną w Polsce ustalono, iż potencjalnymi komparatorami dla fedratynibu w leczeniu chorych na mielofibrozę są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ruksolitynib (RUX) – w populacji chorych na mielofibrozę wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK; • najlepsze dostępne leczenie (BAT) – w populacji chorych na MF po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem.
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa: odpowiedź na leczenie, jakość życia związana ze zdrowiem, profil bezpieczeństwa.</p> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje pełnotekstowe, a także materiały konferencyjne zawierające dane uzupełniające względem publikacji pełnotekstowej; • Publikacje w językach: polskim i angielskim. <p>W ramach wstępnego przeglądu literatury nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FED ze zdefiniowanymi komparatorami.</p> <p>W analizie klinicznej prawdopodobnie zostanie podjęta próba wykonania porównania pośredniego FED z ruksolitynibem i najlepszą dostępną terapią.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej jednym z elementów raportu HTA powinna być Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Inrebic® (fedratynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

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

-
- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
 - ⊗ proponowane komparatory (C);
 - ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Inrebic® jest wskazany do stosowania w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych chorych z pierwotnym włóknieniem szpiku (zwanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem [ChPL Inrebic®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Inrebic® (fedratynib) stosowanego w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych chorych z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK lub byli leczeni ruksolitynibem z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego według skali IPSS/DIPSS.

Szczegółowy opis populacji docelowej został doprecyzowany zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się w tym określonym zapisami ChPL Inrebic®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Mielofibroza (MF), czyli włóknienie szpiku kostnego, należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1 ujemnych, co oznacza, że w diagnostyce tej choroby nie stwierdza się obecności genu BCR-ABL w badaniach molekularnych szpiku kostnego lub krwi obwodowej. Mielofibroza może rozwijać się jako choroba pierwotna (PMF, ang. *primary myelofibrosis*) lub wtórnie rozwinąć się na podłożu czerwienicy prawdziwej (post-PV MF, ang. *post-polycythemia vera myelofibrosis*) lub nadpłytkowości samoistnej (post-ET MF, ang. *essential thrombocythemia*). Czerwieńca prawdziwa (PV) i nadpłytkowość samoistna (ET) również należą do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1 ujemnych [PTOK 2020, Patkowska 2021].

W przebiegu MF dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i wyniszczenie organizmu. W wyniku niewydolności prawidłowego procesu wytwarzania komórek krwi rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów [PTOK 2020].

Według informacji przedstawionych przez Polską Koalicję Pacjentów Onkologicznych w 2016 roku duży problem dla identyfikacji problemu zdrowotnego jakim jest mielofibroza w polskim systemie ochrony zdrowia jest brak powszechnie obowiązującego kodu ICD-10 przyporządkowanego tej chorobie. Najczęściej profesjonaliści medyczni w celach statystycznych przypisują mielofibrozie kod D47, tzn. nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych [PKOPO 2016].

3.3. Etiologia i patogeneza

Patogeneza PMF nie jest znana. Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie niektórych mutacji somatycznych. Mutacja genu kinazy tyrozynowej JAK2V617F (ekson 14) występuje u 50-60% chorych. Około 10% chorych charakteryzuje się obecnością mutacji genu MPL W515L/K w receptorze dla trombopoetyny. Dodatkowo w 2013 roku zidentyfikowano mutację genu kodującego kalretikulinę (CALR) występującą u około 80% chorych na PMF bez stwierdzonej mutacji JAK2 oraz MPL. Spośród nowotworów mieloproliferacyjnych PMF odznacza się szczególnie złożonym obrazem molekularnym.

W patogenezie tej choroby znaczącą rolę odgrywają także mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy epigenetyczne. Należą do nich mutacje genów biorących udział w procesach:

- ⊕ potranslacyjnej modyfikacji histonów (ASXL1, częstość występowania 10-35% chorych; EZH2, częstość występowania 7-10% chorych);
- ⊕ metylacji DNA (TET2, DNMT3A, IDH1/2);
- ⊕ splicingu mRNA (SRFS2, SRF3B1);
- ⊕ naprawy DNA (TP53) [PTOK 2020].

W przebiegu PMF odnotowuje się zwiększone wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny (IL-8, IL-10, IL-15), czynnik martwicy nowotworów alfa oraz czynników wzrostu, m.in. naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu, zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów, płytkopochodnego czynnika wzrostu. Cytokiny prozapalne i czynniki wzrostu mają wpływ na nasilenie procesów włóknienia i angiogenezy, a także są przyczyną występowania u chorych objawów ogólnych związanych ze zwiększonym katabolizmem [Barbui 2011].

W przypadku wtórnej mielofibrozy przyczyny włóknienia można podzielić na nowotworowe i nienowotworowe:

- ⊕ nowotworowe:
 - ⊕ czerwienica prawdziwa;
 - ⊕ nadpłytkowość samoistna;
 - ⊕ przewlekła białaczka szpikowa;
 - ⊕ ostra białaczka megakariocytowa;
 - ⊕ przewlekła białaczka mielomonocytowa;
 - ⊕ zespoły mielodysplastyczne;
 - ⊕ chłoniaki;
 - ⊕ białaczka włochatokomórkowa;
 - ⊕ przerzuty guzów litych do szpiku.
- ⊕ nienowotworowe:
 - ⊕ zakażenia (gruźlica, kiła);
 - ⊕ choroba Pageta;
 - ⊕ kolagenozy;
 - ⊕ nadczynność przytarczyc;
 - ⊕ niedobór witaminy D;
 - ⊕ stosowanie agonistów trombopoetyny [PTOK 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. Przyczyny wtórnego włóknienia szpiku wymieniono w rozdziale powyżej. Rokowanie i postępowanie u chorych na post-PV MF oraz post-ET MF nie różni się od tego, które dotyczy chorych na pierwotne włóknienie szpiku oraz zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej [PTOK 2020].

Kryteria rozpoznania PMF według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2016 roku przedstawiono w tabelach poniżej. Do rozpoznania mielofibrozy pierwotnej konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów większych i co najmniej 1 mniejszego kryterium.

Tabela 1.
Kryteria rozpoznania mielofibrozy pierwotnej wg WHO z 2016 roku

Kryteria	Opis
Kryteria większe	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ proliferacja i atypia megakariocytów (formy od małych do dużych z nieprawidłowym stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, atypowymi jądrami, megakariocyty tworzą gęste skupienia) z towarzyszącym włóknieniem retikuliny i/lub kolagenowym podścieliska 2. lub 3. stopnia; ⊗ brak kryteriów WHO dla czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, przewlekłej białaczki szpikowej BCR-ABL1+, zespołu mielodysplastycznego lub innych nowotworów mieloidalnych; ⊗ wykazanie obecności mutacji JAK2, CALR lub MPL. W przypadku braku tych mutacji obecność innego markera klonalności lub wykluczenie włóknienia szpiku z powodu choroby zapalnej lub innej nowotworowej.
Kryteria mniejsze	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedokrwistość niezwiązana z chorobami współistniejącymi; ⊗ leukocytoza $\geq 11 \times 10^9/l$; ⊗ powiększenie śledziona w badaniu palpacyjnym; ⊗ wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej; ⊗ leukoerytroblastoza we krwi.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2020* [PTOK 2020]

Rozpoznanie mielofibrozy po transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej wymaga spełnienia obu kryteriów większych i co najmniej dwóch mniejszych. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2.
Kryteria rozpoznania mielofibrozy po transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej

Kryteria	Opis
Kryteria większe	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ poprzedzające rozpoznanie PV lub ET zgodnie z kryteriami WHO; ⊗ włóknienie szpiku w stopni 2.-3. (w skali 0-3) lub w stopniu 3.-4. (w skali 0-4).
Kryteria mniejsze	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leukoerytroblastyczny obraz krwi obwodowej; ⊗ progresja splenomegalii definiowana jako powiększenie śledziony ≥ 5 cm w badaniu palpacyjnym lub pojawienie się wyczuwalnej śledziony; ⊗ pojawienie się co najmniej 1 objawu ogólnego spośród 3: utrata masy ciała $>10\%$ w czasie 6 miesięcy, nocne poty, gorączka ($>37,5^{\circ}\text{C}$) o nieznannej przyczynie; ⊗ niedokrwistość lub zmniejszenie zapotrzebowania na upusty krwi przy braku terapii cytoredukcyjnego (dla PV); ⊗ niedokrwistość lub obniżenie poziomu hemoglobiny do ≥ 2 g/dl (dla ET); ⊗ zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej.

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020 [PTOK 2020]

Współczesny model prognostyczny mielofibrozy pierwotnej zapoczątkowało opracowanie skali *International Prognostic Scoring System* (IPSS) w 2009 roku. Skala IPSS jest przeznaczona do stosowania w momencie rozpoznania choroby oraz określa pięć niezależnych niekorzystnych czynników predykcyjnych: wiek >65 roku życia, poziom hemoglobiny <10 g/dl, liczba leukocytów $>25 \times 10^9/l$, blasty we krwi obwodowej $\geq 1\%$ oraz występowanie objawów ogólnych [AJH 2021, PTOK 2020].

Następnie opracowany został dynamiczny model prognostyczny (DIPSS), uwzględniający te same czynniki predykcyjne co skala IPSS, jednak wykorzystywany jest w trakcie przebiegu choroby. W odróżnieniu do punktacji IPSS, model DIPSS zakłada przyznanie 2 niekorzystnych punktów (zamiast 1 punktu), gdy u chorego stężenie hemoglobiny wynosi <10 g/dl [AJH 2021].

Dodatkowo zaprojektowano skalę uwzględniającą trzy dodatkowe czynniki ryzyka (liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$, zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, niekorzystny kariotyp) względem istniejącej skali DIPSS – w ten sposób powstała skala DIPSS plus [AJH 2021].

Szczegółowa charakterystyka wymienionych narzędzi prognostycznych została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Skale prognostyczne dla pierwotnej mielofibrozy i mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Czynniki predykcyjne	Punktacja IPSS	Punktacja DIPSS	Punktacja DIPSS plus
Wiek >65 r.ż.	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	1
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	1	2	1
Liczba leukocytów >25 x 10 ⁹ /l	1	1	1
Blasty we krwi obwodowej ≥1%	1	1	1
Zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	1
Niekorzystny kariotyp (kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	1
Liczba płytek krwi <100 x 10 ⁹ /l	Nie dotyczy	Nie dotyczy	1
Punktacja	Mediana czasu przeżycia		Kategoria ryzyka
IPSS			
0	135 miesięcy		Niskie
1	95 miesięcy		Pośrednie-1
2	48 miesięcy		Pośrednie-2
>3	27 miesięcy		Wysokie
DIPSS			
0	Nieosiągnięta		Niskie
1-2	168 miesięcy		Pośrednie-1
3-4	48 miesięcy		Pośrednie-2
5-6	18 miesięcy		Wysokie
DIPSS plus			
0	184 miesięcy		Niskie
1	78 miesięcy		Pośrednie-1
2-3	35 miesięcy		Pośrednie-2
≥4	15,6 miesięcy		Wysokie

Źródło: opracowanie własne na podstawie P TOK 2020 [P TOK 2020]

Ponadto ostatnio opracowano trzy nowe modele prognostyczne PMF: MIPSS70, MIPSS70+ wersja 2.0 (MIPSSv2) oraz GIPSS. Wymienione modele podkreślają wpływ prognostyczny mutacji odpowiedzialnych za niepohamowaną proliferację komórek nowotworu (ang. *driver mutation*) oraz inne mutacje, kariotyp oraz stężenie hemoglobiny dopasowane do płci [AJH 2021].

Skala MIPSS70 (ang. *mutation-enhanced international prognostic scoring system for transplant-age patients*) uwzględnia występujące mutacje i zmienne kliniczne. Z kolei skala MIPSSv2 (ang. *the karyotype enhanced MIPSS70*) uwzględnia występujące mutacje, kariotyp i zmienne kliniczne. Skala GIPSS (ang. *the genetically-inspired prognostic scoring system*) jest oparta jedynie o występujące mutacje i kariotyp [AJH 2021]. Szczegółowa charakterystyka opisanych narzędzi prognostycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Nowe skale prognostyczne stosowane w diagnostyce pierwotnej mielofibrozy

Skala MIPSS70	
Zmienne genetyczne	Zmienne kliniczne
Jedna mutacja wysokiego ryzyka molekularnego* (1 punkt)	Poziom hemoglobiny <10 g/dl (1 punkt)
≥2 mutacje wysokiego ryzyka molekularnego (2 punkty)	Liczba leukocytów >25 x 10 ⁹ /l (2 punkty)
Nieobecna mutacja CALR typu 1/podobna do typu 1 (1 punkt)	Liczba płytek krwi <100 x 10 ⁹ /l (2 punkty)
–	Blasty we krwi obwodowej ≥2% (1 punkt)
–	Objawy ogólne (1 punkt)
–	Zwłóknienie szpiku kostnego co najmniej 2. stopnia (1 punkt)
Skala MIPSS70+ wersja 2.0	
Zmienne genetyczne	Zmienne kliniczne
Kariotyp bardzo wysokiego ryzyka (4 punkty)	Niedokrwistość o ciężkim nasileniu (2 punkty)
Niekorzystny kariotyp (3 punkty)	Niedokrwistość o umiarkowanym nasileniu (1 punkt)
≥2 mutacje wysokiego ryzyka molekularnego (3 punkty)	Blasty we krwi obwodowej ≥2% (1 punkt)
Jedna mutacja wysokiego ryzyka molekularnego (2 punkty)	Objawy ogólne (2 punkty)
Nieobecna mutacja CALR typu 1/podobna do typu 1 (2 punkty)	–
Skala GIPSS	
Zmienne genetyczne	
Kariotyp bardzo wysokiego ryzyka (2 punkty)	
Niekorzystny kariotyp (1 punkt)	
Nieobecna mutacja CALR typu 1/podobna do typu 1 (1 punkt)	
Mutacja ASXL1 (1 punkt)	
Mutacja SRSF2 (1 punkt)	
Mutacja U2AF1Q157 (1 punkt)	

*do mutacji wysokiego ryzyka molekularnego (HMR, ang. *high molecular risk*) zalicza się mutacje ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2 oraz dodatkowo w przypadku skali GIPSS oraz MIPSS70+ wersja 2.0 mutację U2AF1Q157; Źródło: opracowanie własne na podstawie AJH 2021 [AJH 2021]

Na podstawie uzyskanej liczby punktów określa się przynależność chorego do kategorii ryzyka. Szczegóły oceny zawiera poniższa tabela.

Tabela 5.
Określenie kategorii ryzyka na podstawie skali MIPSS70, MIPSS70+ wersja 2.0 oraz GIPSS

Kategoria ryzyka	Mediana czasu przeżycia	Punktacja
Skala MIPSS70		
Bardzo niskie	–	–
Niskie	Nieosiągnięta	0-1 pkt
Pośrednie-1	–	–
Pośrednie	6,3 lat	2-4 pkt
Pośrednie-2	–	–
Wysokie ryzyko	3,1 lat	≥5 pkt
Bardzo wysokie ryzyko	–	–
Skala MIPSS70+ wersja 2.0		
Bardzo niskie	Nieosiągnięta	0 pkt
Niskie	16,4 lat	1-2 pkt
Pośrednie-1	–	–
Pośrednie	7,7 lat	3-4 pkt
Pośrednie-2	–	–
Wysokie ryzyko	4,1 lat	5-8 pkt
Bardzo wysokie ryzyko	1,8 lat	≥9 pkt
Skala GIPSS		
Bardzo niskie	–	–
Niskie	26,4 lat	0 pkt
Pośrednie-1	8 lat	1 pkt
Pośrednie	–	–
Pośrednie-2	4,2 lat	2 pkt
Wysokie ryzyko	2 lata	≥3 pkt
Bardzo wysokie ryzyko	–	–

Źródło: opracowanie własne na podstawie AJH 2021 [AJH 2021]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Samoistne włóknienie szpiku jest klonalną (wywodzącą się z pojedynczej komórki) chorobą układu krwiotwórczego, w której przebiegu obserwuje się nadmierną proliferację nietypowych megakariocytów i współistniejące, już w chwili rozpoznania, włóknienie szpiku. Choroba charakteryzuje się zaburzeniami w obrazie krwi obwodowej, szczególnie niedokrwistością [Sacha 2014]. We krwi obwodowej obserwowane są młode formy komórek linii białokrwinkowej i czerwonek (leukoerytroblastoza) oraz krwinki czerwone w kształcie łez [Sacha 2012]. Samoistne włóknienie szpiku charakteryzuje się postępującą mobilizacją komórek progenitorowych hemopoety CD34+i rozwojem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. U chorych z pełnoobjawowym PMF dochodzi do włóknienia i przemodelowania szpiku, upośledzenia krwiotworzenia oraz mobilizacji nowotworowych komórek macierzystych hemopoety i osiedlenia się ich w śledzionie i wątrobie. Efektem tego zjawiska jest powiększenie wspomnianych narządów, rozwój niedokrwistości, pojawienie się we krwi obwodowej młodych form komórek linii granulocytarnej, erytroblastów i erytrocytów w kształcie łez, a u niektórych chorych wystąpienie neutropenii i małopłytkowości [Sacha 2013].

Przebieg kliniczny mielofibrozy może być zróżnicowany, zdarza się, że choroba pozostaje przez lata niewykryta ze względu na brak jej progresji. Pierwsze objawy choroby obejmują objawy związane z niewydolnością szpiku kostnego, narastającą splenomegalię powodującą objawy brzuszne oraz spadek masy ciała, nocne pocenie się i gorączkę. W zaawansowanych stadiach choroby obserwuje się ogniska hematopoety pozaszpikowej zlokalizowane w miejscach innych niż śledziona bądź wątroba. W przebiegu naturalnym mielofibrozy obserwuje się też niekiedy występowanie nadciśnienia płucnego i nadciśnienia wrotnego – powikłania te mogą występować na każdym etapie progresji choroby. [Canadian MPN Group 2015].

Najczęściej występujące problemy kliniczne u osób chorych na samoistne włóknienie szpiku:

- skrócone przeżycie – zwiększone ryzyko transformacji do AML (wynoszące około 20% w ciągu pierwszych 10 lat choroby);
 - ciężka niedokrwistość – wymagająca częstych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Towarzysząca chorobie splenomegalia o znacznym nasileniu ogranicza stopień poprawy po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych (kkcz);
 - małopłytkowość i neutropenia;
-

- znaczna splenomegalia – objawiająca się wcześniej występującym uczuciem sytości, bólem brzucha, zmianą rytmu wypróżnień, zawałami śledziony, którym towarzyszy silny ból, nadciśnieniem wrotnym skutkującym wodobrzuszem i krwawieniami z żyłaków przełyku, ograniczona mobilność, wychudzenie;
- pozaszpikowa hemopoeza (z wyłączeniem śledziony i wątroby) – skutkująca występowaniem ucisku na rdzeń kręgowy, wodobrzuszem, nadciśnieniem płucnym, wysiękami opłucnowymi, powiększeniem węzłów chłonnych, zmianami skórnymi;
- powikłania zatorowe i krwotoczne;
- znaczna leukocytoza i nadpłytkowość;
- nasilone objawy ogólne – obejmujące istotne osłabienie, utratę masy ciała prowadzącą do wychudzenia, świąt skóry, nocne poty, stany podgorączkowe, bóle kostno-stawowe;
- nawracające objawy dny moczanowej [Sacha 2012].

Choroba w pierwszych stadiach rozwoju przebiega bezobjawowo. U około 1/3 chorych w chwili rozpoznania nie występują żadne objawy kliniczne. Chorzy ci zazwyczaj nie wymagają leczenia, a jedynie ścisłej obserwacji [Sacha 2012]. W dalszej kolejności pojawiają się objawy kliniczne powiązane z nasilającą się niedokrwistością i małopłytkowością. W końcowym stadium choroby dominujące objawy kliniczne obejmują niedokrwistość i niewydolność wątroby wraz z jej konsekwencjami [Szczeklik 2020].

Rokowanie dla chorych z pierwotną mielofibrozą jest zróżnicowane i ma na nie wpływ wiele czynników dlatego tak ważna jest wieloaspektowa ocena sytuacji konkretnego chorego, pozwalająca przewidzieć najbardziej prawdopodobny przebieg choroby. W tym celu stosowane są różnorodne skale prognostyczne [Kröger 2008], opisane szczegółowo w Rozdziale 3.4.

Czynniki ryzyka wpływające na gorsze rokowanie obejmują:

- wiek > 65 lat;
- obecność objawów ogólnych;
- stężenie Hb < 10 g/dl;
- liczbę WBC > 25 G/l;
- liczbę PLT < 100 G/l;
- odsetek blastów we krwi obwodowej > 1%;
- zapotrzebowanie na podania koncentratu krwinek czerwonych [Sacha 2012].

Ocena rokowania w przebiegu PMF odgrywa istotną rolę, gdyż może stanowić wskazówkę dotyczącą możliwości dalszego leczenia choroby [Sacha 2013].

Mediana przeżycia chorych na mielofibrozę pierwotną wynosi około 5 lat [Szczeklik 2020]. 10-cio letnie przeżycie chorych z PMF jest o 81% niższe niż w populacji ogólnej [Canadian MPN Group 2015]. W przypadku chorych z ryzykiem wysokim mediana przeżycia wynosi 27 miesięcy, natomiast dla chorych z ryzykiem pośrednim-2 48 miesięcy [Cervantes 2009].

U 20% chorych obserwuje się transformację do ostrej białaczki szpikowej, czemu towarzyszy skrajnie niekorzystne rokowanie [Szczeklik 2020]. Zgon w przebiegu mielofibrozy jest zazwyczaj związany z zaostrzeniem chorób współistniejących, wywołanym nasileniem objawów choroby podstawowej [Kröger 2008]. Najczęstszą przyczyną zgonu jest transformacja choroby do AML, progresja PMF, powikłania sercowo-naczyniowe i zdarzenia zakrzepowe, infekcje oraz nadciśnienie wrotne. Chorzy z dowolną postacią mielofibrozy obarczeni są znacząco większą liczbą chorób współistniejących w porównaniu do populacji ogólnej, co dodatkowo przyczynia się do obniżenia spodziewanego czasu przeżycia [Canadian MPN Group 2015].

3.6. Monitorowanie postępów choroby

U chorych na samoistne włóknienie szpiku występuje wiele problemów klinicznych determinujących przebieg choroby i zmuszających do konieczności dopasowania terapii do indywidualnych potrzeb chorego. Istotnym czynnikiem wpływającym na dobór odpowiedniej formy leczenia jest ocena profilu ryzyka. Zaleca się, by ocenę ryzyka w momencie rozpoznania dokonywać na podstawie IPSS, natomiast w czasie trwania choroby stosować np.: dynamiczną skalę DIPSS-plus. U chorych z grupy niskiego ryzyka wg IPSS postępowanie często ogranicza się jedynie do obserwacji. U chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego zaleca się rozważenie wykonania allo-HSCT lub włączenia do badań klinicznych dotyczących leczenia eksperymentalnego. U chorych, u których ryzyko oceniono jako pośrednie-1, możliwe jest stosowanie jedynie ścisłej obserwacji, bądź rozpoczęcie terapii lekami konwencjonalnymi, ewentualnie kwalifikację do badań klinicznych [Sacha 2012].

Badanie morfologii krwi obwodowej i ocenę kliniczną powinno się wykonywać z częstością zależną od stopnia zaawansowania choroby – najczęściej co 3-6 miesięcy. We wczesnej fazie monitorowanie może być rzadkie. Poza badaniami klinicznymi odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie poprawy w zakresie objawów choroby [Szczeklik 2020].

Korzystne może być wykorzystanie w monitorowaniu choroby zastosowanie kwestionariusza MPN-SAF TSS, w którym w skali od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza brak, a 10 najgorszy możliwy). oceniane są poszczególne objawy takie poty nocne, utrata masy ciała, temperaturze $>37,5^{\circ}\text{C}$, bóle kostne, świąd, zmęczenie, szybkie uczucie sytości podczas jedzenia (wczesna sytość), dyskomfort w jamie brzusznej, brak aktywności, problemy z koncentracją (w porównaniu z okresem sprzed diagnozy), niezamierzona utrata masy ciała. [MPN-SAF TSS]

Punkty końcowe istotne klinicznie w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie, kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji będą:

- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Zagadnienia dotyczące efektów zdrowotnych omówiono szczegółowo w rozdziale 6.

3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zapadalność na pierwotną mielofibrozę to około 1/100 000 osób [Orphanet 2019]. Z kolei zapadalność na mielofibrozę wtórną wynosi 0,3-0,7/100 000 osób (post-PV) oraz 0,5-1,1/100 000 osób (post-ET) [Mehta 2014].

Dane zebrane przez kanadyjską grupę ds. MPN wskazują, że szacowana zapadalność na mielofibrozę wynosi około 0,1-1/100 000 osób. Obserwuje się różnice w częstości zachorowań pomiędzy Europą (0,5-2,7/100 000 osób) a Stanami Zjednoczonymi (4-6/100 000 osób). Mediana wieku w momencie postawienia diagnozy wynosi 69 lat, jedynie 15% chorych jest w wieku poniżej 50 lat w chwili rozpoznania [Canadian MPN Group 2015].

Pierwotna mielofibroza jest zatem chorobą rzadką. Średni wiek przy zachorowaniu to około 65 lat, jedynie u około 10% chorych mielofibroza jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia. U kilku procent chorych z PV i ET, na ogół po wielu latach trwania choroby, dochodzi do zwłóknienia szpiku. Przebieg mielofibrozy wtórnej nie różni się istotnie od pierwotnej postaci choroby [PKOPO 2015].

Badanie przeprowadzone na grupie 699 dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną, czerwienicą prawdziwą oraz pierwotną małopłytkowością wskazało na znaczący wpływ wymienionych chorób na jakość życia osób nimi dotkniętych. Jako najczęściej występujące objawy wymieniono przewlekłe zmęczenie, ból brzucha, pocenie nocne, trudności z zasypianiem, świąd oraz spadki koncentracji. Zdecydowana większość chorych biorących udział w badaniu stwierdziła pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem. Poza obciążeniem wynikającym z objawów choroby, znaczna część uczestników badania wymieniła trudności natury psychicznej, takie jak obawa przed dalszym pogarszaniem stanu zdrowia, stany lękowe oraz okresy obniżonej kondycji psychicznej. Ponad 60% chorych doświadczało depresji o różnym nasileniu, około 10% poddawanych było farmakologicznemu leczeniu depresji bądź psychoterapii. Zespoły mieloproliferacyjne w znaczny sposób oddziałują także na codzienne funkcjonowanie chorych, ograniczając je bądź uniemożliwiając. Choroba utrudnia funkcjonowanie społeczne, rodzinne i zawodowe. Około 40% chorych wymaga pomocy ze strony opiekuna, zwłaszcza w zakresie wsparcia w czynnościach związanych z prowadzeniem domu, towarzyszenia oraz transportu [Harrison 2017, Petruk 2020].

Istotną kwestią związaną z MF w kontekście systemowym jest znaczące obciążenie ekonomiczne. Zwłóknienie szpiku pociąga za sobą znaczne koszty bezpośrednio dla systemów opieki zdrowotnej i znaczne koszty związane z nieobecnością chorych w pracy. Badania przeprowadzone z udziałem chorych w wieku powyżej 50 lat wykazały, że 20-60% osób było nieobecnych w pracy, średnio 6,2 godzin w czasie ostatnich 7 dni. Wykazano także, że średni czas hospitalizacji u chorych na MF wynosi od 2,5 do 6,6 dnia. Wyniki badań przeprowadzonych z udziałem populacji europejskiej wskazują, że średnia roczna utrata produktywności na 1 chorego wynosi od ok. 7,8 tys. EUR do 11 tys. EUR. [Tang 2019]

Pomimo dostępnych metod leczenia, chorzy z cytopenią pojawiającą się w przebiegu choroby i leczenia oraz z uzależnieniem od przetoczeń krwi wymagają dodatkowych metod leczenia, co dodatkowo zwiększa obciążenie ekonomiczne [Sly 2015].

3.7.1. Wielkość populacji docelowej

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3.8. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu mielofibrozy przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.8.1, 3.8.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne wraz ze sposobem ich finansowania w Polsce, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na

podstawie opinii uzyskanych od ekspertów klinicznych oraz Programu lekowego B.81: *Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1).*

3.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego. Mając na uwadze wnioskowanie wskazanie nie przedstawiano zaleceń odnoszących się do chorych bez objawów choroby. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
AHS	2021 [AHS 2021]	Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne, w tym mielofibrozę pierwotną i/lub wtórną
AJH	2021 [AJH 2021]	
NCCN	2021 [NCCN 2021]	
CMNG ²	2020 [CMNG 2020]	
ELN	2018 [ELN 2018]	
NMPN	2017 [NMPN 2017]	

¹ AHS, ang. *Alberta Health Services* – kanadyjskie wytyczne Służby Zdrowia w Albercie; AJH, ang. *American Journal of Hematology* – wytyczne Amerykańskiego Czasopisma Hematologicznego; ELN, ang. *European Leukemia Net* – Europejska Sieć Białaczkowa; NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; NMPN, ang. *Nordic study group on myeloproliferative neoplasms* – nordycka grupa badawcza nad nowotworami mieloproliferacyjnymi; CMNG, ang. *Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group* – kanadyjska grupa ds. nowotworów mieloproliferacyjnych

² Mając na uwadze rozważaną populację chorych nie przedstawiano zaleceń dla chorych w fazie akceleracji oraz w fazie kryzy blastycznej

Wytyczne polskie

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
PTOK	2020 [PTOK 2020]	Leczenie chorych na mielofibrozę pierwotną

W dokumencie NCCN 2021 zaznaczono, że obecnie strategie terapeutyczne dla chorych na mielofibrozę pierwotną i chorych na mielofibrozę wtórną w przebiegu nadpłytkowości samoistnej lub czerwienicy prawdziwej są identyczne.

Wytyczne zgodnie wskazują, że w przypadku chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego należy wykonać allo-HSCT, jeśli tylko chory kwalifikuje się do wykonania tej procedury (PTOK 2020, NCCN 2021, ELN 2018, NMPN 2017). Zalecenia dopuszczają także możliwość przeprowadzenia allo-HSCT u młodszych chorych (poniżej 65 roku życia) z grupy ryzyka pośredniego-1 z niedokrwistością zależną od przetoczeń, przy obecności co najmniej 2% blastów widocznych w rozmazie krwi obwodowej oraz przy niekorzystnym kariotypie (PTOK 2020, ELN 2018), a także u młodszych chorych z grupy ryzyka niskiego lub pośredniego-1 z progresją choroby w czasie obserwacji do grup większego ryzyka (NMPN 2017).

U chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) rekomenduje się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego.

Mając na uwadze chorych z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wytyczne wskazują następujące opcje terapeutyczne:

- ⊕ I linia leczenia:
 - ⊗ ruksolitynib – lek pierwszego wyboru u chorych na MF z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi (PTOK 2020, ELN 2018, NMPN 2017). Według wytycznych NCCN 2021 ruksolitynib jest rekomendowany w leczeniu chorych na MF z liczbą płytek krwi wynoszącą $\geq 50 \times 10^9/l$;
 - ⊗ **fedratynib – wytyczne NCCN 2021 wskazują fedratynib jako alternatywną opcję terapeutyczną I. linii w leczeniu chorych na MF z liczbą płytek krwi wynoszącą $\geq 50 \times 10^9/l$;**

³ PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

- ⊗ hydroksymocznik – według wytycznych AJH 2021 hydroksymocznik można zastosować u chorych z grupy ryzyka pośredniego wg MIPSS70+v2 z występującą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi, którzy nie mają możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym. Hydroksymocznik stanowi pierwszą linię leczenia chorych na MF ze splenomegalią (AJH 2021); w większości wytycznych nie jest on jednak pozycjonowany jako terapia pierwszoliniowa w przypadku dostępności innych opcji terapeutycznych;
- ⊗ interferon alfa – wytyczne PTOK 2020 wskazują, że pegylowany interferon alfa znajduje zastosowanie w leczeniu chorych ze splenomegalią oraz objawami ogólnymi, szczególnie we wcześniejszych fazach choroby. Jednocześnie wskazano, że niekorzystnym czynnikiem wpływającym na wynik terapii może być znacznie powiększona śledziona;
- ⊗ udział w badaniu klinicznym (NCCN 2021).
- ⊗ II linia leczenia:
 - ⊗ fedratynib – stanowi preferowaną opcję leczenia drugiej linii u chorych z nietolerancją lub opornością na leczenie ruksolitynibem (AHS 2021, CMNG 2020, NCCN 2021);
 - ⊗ hydroksymocznik – można zastosować hydroksymocznik u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię. Hydroksykarbamid stosuje się również u chorych wymagających leczenia cytoredukcyjnego z powodu występującej leukocytozy i/lub nadpłytkowości (PTOK 2020);
 - ⊗ kladrybina – można zastosować kladrybinę u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię (PTOK 2020);
 - ⊗ talidomid – można zastosować talidomid u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub z opornością na tę terapię (PTOK 2020).

Ponadto w odnalezionych dokumentach wskazano terapie, które można rozważyć u chorych na MF z niedokrwistością, są to: danazol, steroidy, talidomid, lenalidomid, darbepoetyna, epoetyna alfa, udział w badaniu klinicznym lub leczenie skojarzone talidomid + prednizon, danazol, lenalidomid + prednizon, danazol + prednizon (PTOK 2020, NCCN 2021, NMPN 2017).

Wśród innych terapii w wytycznych NMPN 2017 wymieniono busulfan, anagrelid oraz radioterapię płuc i innych narządów. Te opcje terapeutyczne zarezerwowane są jednak dla

bardzo szczególnych grup chorych. Terapię anagrelidem można rozważyć u chorych na MF z objawową zakrzepicą, którzy nie tolerują innych leków cytolitycznych z powodu działań niepożądanych lub rozwoju granulocytopenii bez wystarczającej kontroli liczby trombocytów. Natomiast przy stosowaniu busulfanu istnieje ryzyko rozwinięcia białaczki, dlatego lek ten powinien być stosowany jedynie u starszych chorych lub u chorych z krótką oczekiwaną długością życia [NMPN 2017].

Wytyczne wskazują splenektomię jako metodę terapeutyczną u chorych, którzy nie reagują na leczenie farmakologiczne (PTOK 2020, AHS 2021, CMNG 2020, ELN 2018) oraz u chorych z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i objawowym nadciśnieniem wrotnym (PTOK 2020). Wytyczne rekomendują także wykonanie splenektomii u chorych, którzy (po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego) nie mają możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym (CMNG 2020, ELN 2018).

Radioterapia śledziony jest zalecana dla chorych niereagujących na leczenie farmakologiczne i niebędących kandydatami do wykonania zabiegu splenektomii (PTOK 2020, CMNG 2020, NMPN 2017).

W poniższej tabeli szczegółowo opisano zalecenia wytycznych.

Tabela 8.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PTOK 2020	Allo-HSCT	Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>) zarezerwowane jest tylko dla chorych o przewidywanym krótkim przeżyciu całkowitym (<5 lat). Chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS należy kwalifikować do allo-HSCT, jeśli nie ma przeciwwskazań [IIA]. W przypadku chorych z grupy ryzyka pośredniego-1 poniżej 65. roku życia, wykonanie procedury allo-HSCT można rozważyć w przypadku odpornej na leczenie, zależnej od transfuzji niedokrwistości przy obecności $\geq 2\%$ blastów widocznych w rozmazie krwi obwodowej oraz przy niekorzystnym kariotypie zdefiniowanym w skali DIPSS plus [IIIB]. W ramach przygotowania do allo-HSCT u chorych z objawową splenomegalią i/lub objawami ogólnymi rekomenduje się zastosowanie ruksolitynibu [IIIB].
AHS 2021		Allo-HSCT jest jedyną opcją pozwalającą na wyleczenie MF i powinna być rozważona u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia, z grupy pośredniego-2/wysokiego ryzyka wg DIPSS. Przeprowadzenie allo-HSCT sugeruje się u chorych <75 r.ż. z oczekiwaną długością życia poniżej 5 lat. Młodszy chorzy z grupy ryzyka pośredniego-1 powinni zostać poddani dodatkowej ocenie czynników prognostycznych, wówczas należy rozważyć allo-HSCT jako możliwą opcję leczenia w przyszłości. Dodatkowe czynniki predysponujące do wcześniejszego rozważenia allo-HSCT to: brak możliwości zastosowania inhibitora JAK lub brak odpowiedzi na terapię inhibitorem JAK, zależność od przetoczeń krwi przed rozpoczęciem leczenia, obecność mutacji wysokiego ryzyka molekularnego.
AJH 2021		Allo-HSCT jest preferowaną opcją leczenia u chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wg skali MIPSS70+ wersja 2.0.
NCCN 2021		Allo-HSCT jest rekomendowane dla wszystkich chorych z grupy większego ryzyka kwalifikujących się do przeszczepienia.
CMNG 2020		U chorych po niepowodzeniu leczenia RUX kwalifikujących się do przeszczepienia zalecane jest przeprowadzenie zabiegu HCT. U chorych z trombocytopenią o ciężkim nasileniu, u których zmniejszenie dawki RUX nie przyniosło efektu należy rozważyć wykonanie HCT, jeśli chory jest kandydatem do takiego zabiegu.
ELN 2018		Allo-HSCT jest rekomendowane w przypadku wszystkich chorych kwalifikujących się do przeszczepienia z grupy ryzyka wysokiego lub pośredniego-2 wg IPSS/DIPSS/DIPSS plus. Allo-HSCT można rozważyć również u chorych kwalifikujących się do tej procedury z grupy ryzyka pośredniego-1 wg IPSS/DIPSS/DIPSS plus, u których występuje oporna na leczenie, zależna od transfuzji niedokrwistość przy obecności co najmniej 2% blastów we krwi obwodowej (na podstawie dwóch powtórzonych badań rozmazu krwi), niekorzystnym kariotypem lub wysokim ryzykiem mutacji.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Procedura powinna być przeprowadzana w kontrolowanych warunkach klinicznych (w ramach rejestrów lub badań klinicznych).
NMPN 2017		Allo-HSCT powinno być rozważone u wszystkich chorych w chwili rozpoznania mielofibrozy. Wykonanie allo-HSCT jest rekomendowane w przypadku chorych kwalifikujących się do przeszczepienia w grupie ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego w chwili diagnozy oraz u chorych młodszych z grupy ryzyka niskiego/pośredniego-1 z progresją choroby w czasie obserwacji do grup większego ryzyka DIPSS lub DIPSS plus.
PTOK 2020	Ruksolitynib	Ruksolitynib stanowi lek pierwszego wyboru u chorych na mielofibrozę z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi [1A].
AHS 2021		Inhibitory JAK (ruksolitynib, fedratynib) powinny być stosowane jako leczenie I linii u chorych z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego ze splenomegalią/objawami ogólnymi.
AJH 2021		Ruksolitynib można zastosować u chorych z grupy ryzyka pośredniego wg MIPSS70+v2 z występującą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi, którzy nie mają możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym. Ruksolitynib stanowi alternatywę dla chorych, którzy wykazują oporność na leczenie hydroksymocznikiem.
NCCN 2021		Zastosowanie ruksolitynibu może być korzystne w określonych okolicznościach u chorych na MF z grupy niskiego ryzyka, u których występują objawy choroby [2A]. Ruksolitynib jest rekomendowany w leczeniu chorych na MF z grupy wyższego ryzyka, którzy kwalifikują się do all-HSCT z liczbą płytek wynoszącą zarówno $\geq 50 \times 10^9$ jak i $< 50 \times 10^9$ trombocytów/litr [2A].
CMNG 2020		U chorych z noworozpoznaną niedokrwistością zależną od przetoczeń krwi, u których stężenie EPO w surowicy krwi wynosi < 500 IU/l, a także u chorych z trombocytopenią o ciężkim nasileniu należy zmniejszyć dawkę RUX.
ELN 2018		Ruksolitynib jest rekomendowany jako leczenie I linii u chorych na mielofibrozę z powiększeniem śledziony z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego. Ruksolitynib znajduje także zastosowanie jako leczenie I linii u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1 oraz istotnie manifestującą się splenomegalią, tj. z obecnością objawów miejscowych lub z zaburzeniami przyjmowania pokarmu. Terapia ruksolitynibem jest również rekomendowana w celu zmniejszenia rozmiaru śledziony u chorych ze splenomegalią, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują leczenia hydroksymocznikiem.
NMPN 2017		Ruksolitynib jest wskazany w leczeniu chorych na MF z objawową splenomegalią i/lub objawami ogólnymi z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego, a także u chorych z MF wtórną w przebiegu nadpłytkowości samoistnej lub czerwienicy prawdziwej.
AHS 2021		Fedratynib

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
NCCN 2021		Fedratynib jest rekomendowany w leczeniu chorych na MF z grupy wyższego ryzyka, którzy nie kwalifikują się do all-HSCT z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50 \times 10^9$ trombocytów/litr [2B], a także u chorych, którzy nie odpowiedzieli lub utracili odpowiedź na leczenie ruksolitynibem [2A].
CMNG 2020		Fedratynib jest zalecany u chorych po niepowodzeniu leczenia RUX.
PTOK 2020	Interferon alfa	Interferon alfa znajduje zastosowanie w terapii <u>chorych ze splenomegalią oraz objawami ogólnymi</u> , zwłaszcza we wcześniejszych fazach choroby. W badaniu retrospektywnym zidentyfikowano jeden czynnik wpływający niekorzystnie na wynik terapii pegylovanym interferonem alfa – była to znacznie powiększona śledziona, wystająca >6 cm spod łuku żebrowego w badaniu palpacyjnym.
NCCN 2021		Zastosowanie peginterferonu alfa-2a może być korzystne w określonych okolicznościach <u>u chorych na MF z grupy niskiego ryzyka</u> , u których występują objawy choroby [2A].
NMPN 2017		Interferon alfa jest zalecany jako leczenie pierwszej linii <u>u chorych <60 roku życia, którzy nie wymagają natychmiastowego przeszczepienia</u> . Zastosowanie interferonu alfa może być rozważone <u>u chorych >60 roku życia z dobrym ogólnym stanem sprawności i bez przeciwwskazań do terapii IFN-alfa</u> .
PTOK 2020	Hydroksymocznik	<u>U chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię należy rozważyć zastosowanie hydroksymocznika, kładrybiny lub talidomidu [IIA]. Hydroksykarbamid stosuje się również u chorych wymagających leczenia cytoredukcyjnego z powodu podwyższonej leukocytozy i/lub nadpłytkowości.</u>
AHS 2021		Hydroksymocznik można rozważyć jako leczenie drugiej linii, <u>u chorych którzy nie tolerują lub są oporni na ruksolitynib</u> . Hydroksymocznik można rozważyć jako leczenie pierwszej linii <u>u chorych na MF z grupy ryzyka niskiego/pośredniego-1</u> , przy braku objawów ogólnych z występującą trombocytozą i/lub leukocytozą wymagającymi cytoredukcji.
AJH 2021		Hydroksymocznik można zastosować <u>u chorych z grupy ryzyka pośredniego wg MIPSS70+v2 z występującą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi</u> , którzy nie mają możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym. Hydroksymocznik stanowi pierwszą linię leczenia <u>chorych na MF ze splenomegalią</u> .
NCCN 2021		Zastosowanie hydroksymocznika może być korzystne <u>u chorych na MF</u> , u których występują objawy choroby, jeżeli leczenie cytoredukcyjne będzie wpływało korzystnie na występujące objawy [2A].
ELN 2018		Hydroksymocznik jest rekomendowany w ramach leczenia I linii <u>u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1 oraz z niskim ryzykiem wystąpienia potrzeby leczenia splenomegalii</u> występującej w przebiegu mielofibrozy.
NMPN 2017		Hydroksymocznik jest rekomendowany jako leczenie cytoredukcyjne pierwszej linii <u>u chorych na MF niekwalifikujących się do przeszczepienia</u> , chyba że chory jest kandydatem do leczenia ruksolitynibem [Poziom rekomendacji B, siła dowodów IIB].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PTOK 2020	Inne terapie	<p>U chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię należy rozważyć zastosowanie hydroksymocznika, kladrybiny lub talidomidu [IIA].</p> <p>W leczeniu niedokrwistości u chorych z mielofibrozą zastosowanie znajdują: danazol, sterydy, talidomid oraz lenalidomid (zwłaszcza w obecności delecji 5q) [IIA].</p>
AHS 2021		<p>Terapia erytropoetyną (EPO) może zostać rozważona u chorych z grupy ryzyka niskiego/pośredniego, u których poziom EPO wynosi <125 u/l. Za dawkę początkową produktu Eprex można przyjąć 20 000-40 000 U s.c. tygodniowo lub darbopoetyny 150 mcg tygodniowo, następnie dawkę można zwiększyć dwukrotnie, jeśli nie odnotowano odpowiedzi w czasie 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy zakończyć, jeśli po 12-16 tygodniach terapii maksymalną dawką nie osiągnięto odpowiedzi.</p> <p>Terapię androgenową, np. danazolem należy rozważyć u chorych, którzy nie są kandydatami do leczenia EPO lub nie odpowiadają na terapię EPO. Sugerowana dawka początkowa to 600 mg dziennie, a minimalny okres leczenia 6 miesięcy. Leki immunomodulujące w skojarzeniu z niskimi dawkami steroidów są sugerowane jako alternatywa w leczeniu izolowanej niedokrwistości i/lub trombocytopenii u chorych na MF z grupy ryzyka niskiego/pośredniego. W tym celu można zastosować talidomid (100-200 mg/dzień) lub lenalidomid (5-10 mg/dzień) oraz niskie dawki prednizonu: 0,5 mg/kg dziennie przez 3 miesiące, stopniowo zmniejszając dawkę.</p> <p>U chorych z grupy ryzyka pośredniego/wysokiego z niedokrwistością powinno rozważyć się terapię skojarzoną ruksolitynibem i EPO w przypadku niedokrwistości o ciężkim nasileniu, z lub bez przetoczeń krwi.</p>
AJH 2021		<p>U chorych z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka wg MIPSS70+ wersja 2.0 niekwalifikujących się do allo-HSCT alternatywną opcją leczenia jest udział w badaniu klinicznym.</p> <p>U chorych z grupy pośredniego ryzyka wg MIPSS70+ wersja 2.0 preferowaną opcją leczenia jest udział w badaniu klinicznym.</p> <p>U chorych z niedokrwistością z grupy pośredniego ryzyka wg MIPSS70+ wersja 2.0, którzy nie mogą wziąć udziału w badaniu klinicznym zaleca się zastosowanie androgenów, danazolu, talidomidu lub prednizonu.</p> <p>Bóle kostne lub objawowa hematopoeza pozaszpikowa są wskazaniami do zastosowania radioterapii obszarów pierwotnie zajętych (IFRT, ang. <i>involved-field radiotherapy</i>).</p>
NCCN 2021		<p>U chorych na MF z objawami choroby z grupy niskiego ryzyka można rozważyć udział w badaniu lub zastosowanie leczenia farmakologicznego (opisanego wyżej w tabeli) [2A].</p> <p>U chorych na MF z grupy wyższego ryzyka, niekwalifikujących się do przeszczepienia oraz z liczbą płytek krwi <50 x 10⁹ trombocytów/litr należy rozważyć udział w badaniu klinicznym [2A].</p> <p>U chorych na MF z niedokrwistością i jednoczesnym poziomem erytropoetyny we krwi wynoszącym <500 mU/ml rekomendowane jest zastosowanie środków stymulujących erytropoezę (darbopoetynę lub epoetynę alfa) lub udział w badaniu klinicznym. U chorych na MF z niedokrwistością i jednoczesnym poziomem erytropoetyny we krwi wynoszącym</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>≥500 mU/ml rekomendowany jest udział w badaniu klinicznym lub farmakoterapia: danazol lub lenalidomid +/- prednizon lub talidomid +/- prednizon [2A].</p>
CMNG 2020		<p>Chorych po niepowodzeniu leczenia RUX niekwalifikujących się do HCT należy włączyć do badania klinicznego.</p> <p>U chorych po niepowodzeniu leczenia RUX, którzy nie mają dostępu do badania klinicznego lub do fedratynibu należy zastosować przeciwbólowe leczenie wspomagające.</p> <p>U chorych po niepowodzeniu leczenia RUX z noworozpoznaną niedokrwistością zależną od przetoczeń krwi, u których stężenie EPO w surowicy krwi wynosi <500 IU/l należy rozważyć zastosowanie środków stymulujących erytropoezę (ESA, ang. erythropoietin stimulating agents). Jeśli chory nie odpowiada na leczenie i jest kandydatem do przeszczepienia należy rozważyć HCT. <u>Jeżeli chory nie odpowiada na leczenie i nie jest kandydatem do przeszczepienia</u> należy rozważyć udział chorego w badaniu klinicznym lub, <u>jeśli nie jest to możliwe, terapię wspomagającą przetoczeniami krwi</u> z oceną potrzeby terapii chelatującej.</p> <p>U chorych z trombocytopenią niekwalifikujących się do HCT, u których zmniejszenie dawki RUX nie przyniosło <u>oczekiwanych efektów</u> rekomenduje się włączenie chorych do badania klinicznego. Jeśli nie jest to możliwe należy rozważyć leczenie wspomagające kwasem traneksamowym.</p>
NMPN 2017		<p>Jako leczenie pierwszej linii <u>u chorych na MF z niedokrwistością</u> rekomenduje się zastosowanie danazolu +/- prednizonu [Poziom rekomendacji B, siła dowodów IIIB]. W przypadku braku dostępności danazolu rekomendowane jest zastosowanie erytropoetyny. Korzystne <u>w przypadku występowania niedokrwistości</u> mogą być schematy terapeutyczne oparte o leczenie skojarzone. Korzystny wpływ leczenia na poziom hemoglobiny oraz zależność od transfuzji krwi powinna zostać oceniona po 4 miesiącach [Poziom rekomendacji B, siła dowodów IIB].</p> <p>U chorych z dodatnim wynikiem testu Coombsa wskazana jest terapia glikokortykosteroidami. Leczenie GKS może być także skuteczne <u>u chorych na MF z niedokrwistością bez potwierdzonej aktywności hemolitycznej</u>. Rekomendowana jest dawka początkowa 30 mg, następnie dawkę należy zmniejszać indywidualnie u każdego chorego [Poziom rekomendacji C, siła dowodów IV].</p> <p>U chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie danazolem lub erytropoetyną rekomendowane jest zastosowanie niskiej dawki talidomidu (50 mg/dobę) + prednizonu (1 mg/kg przez 2 tygodnie, a następnie zmniejszenie dawki do najmniejszej umożliwiającej utrzymanie prawidłowego poziomu hemoglobiny). Należy rozważyć profilaktykę osteoporozy u chorych stosujących GKS. U niewielkiej grupy <u>chorych z kariotypem del(5q)</u> powinno rozważyć się lenalidomid [Poziom rekomendacji B, siła dowodów IIB].</p> <p>Wśród innych terapii wymienia się: busulfan, 2-chlorodeoksyadenozynę, anagrelid, radioterapia płuc i innych narządów. Terapie te można rozważyć jednak jedynie <u>w bardzo szczególnych grupach chorych</u> (np. anagrelid można rozważyć u chorych na MF z objawową zakrzepicą, którzy nie tolerują innych leków cytotoxicznych z powodu działań niepożądanych lub rozwoju granulocytopenii bez wystarczającej kontroli liczby trombocytów).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PTOK 2020	Splenektomia	<u>Splenektomię można rozważyć u chorych na mielofibrozę z powiększeniem śledziona opornym na leczenie farmakologiczne, jak również u chorych z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia KKCz (Koncentratu Krwinek Czerwonych), objawowym nadciśnieniem wrotnym [IIIC].</u>
AHS 2021		Zabieg splenektomii jest zarezerwowany w leczeniu splenomegalii odpornej na leczenie farmakologiczne, nie jest wykonywany rutynowo. Przed zabiegiem wymagane jest wykonanie odpowiednich szczepień.
AJH 2021		Splenektomię można wykonać u chorych z grupy ryzyka pośredniego wg MIPSS70+v2 z występującą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi, którzy nie mają możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym.
CMNG 2020		<u>U chorych po niepowodzeniu terapii RUX z objawami, którzy nie mają dostępu do badania klinicznego lub do fedratynibu należy rozważyć zabieg splenektomii. Splenektomię należy rozważyć również u chorych z noworozpoznaną niedokrwistością zależną od transfuzji krwi, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne.</u> <u>U chorych z trombocytopenią niekwalifikujących się do HCT, u których zmniejszenie dawki RUX nie przyniosło oczekiwanych efektów oraz którzy nie mają możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym, należy rozważyć wczesne wykonanie splenektomii.</u>
ELN 2018		Splenektomia stanowi opcję leczenia medycyny paliatywnej <u>chorych z objawową i postępującą splenomegalią, oporną na leczenie</u> (w szczególności na hydroksymocznik, ruksolitynib lub terapię eksperymentalne).
NMPN 2017		Zabieg splenektomii powinien być rozważony <u>u niewielkiej liczby chorych z wyraźną splenomegalią związaną z powtarzającymi się krwawieniami z górnego odcinka przewodu pokarmowego z powodu nadciśnienia wrotnego i/lub cytopenii wtórnej wywołanej hemodylucją, sekwestracją komórek krwi, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem, interferonem alfa lub ruksolitynibem i kwalifikują się do wykonania tego zabiegu chirurgicznego [Poziom rekomendacji B, siła dowodów IIIB].</u>
PTOK 2020	Radioterapia śledziona	<u>U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziona.</u>
AHS 2021		Radioterapia śledziona jest rodzajem leczenia paliatywnego, u chorych ze splenomegalią oporną na leczenie farmakologiczne, przy występowaniu prawidłowej liczby płytek krwi ($>50 \times 10^9/l$), które może zapewnić tymczasową poprawę objawów.
CMNG 2020		U chorych z objawami, którzy nie mają dostępu do badania klinicznego lub do fedratynibu oraz którzy nie są kandydatami do zabiegu chirurgicznego, należy rozważyć radioterapię śledziona.
NMPN 2017		Radioterapia śledziona powinna być zarezerwowana tylko <u>dla chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalną terapię oraz nie są kandydatami do zabiegu splenektomii</u> [Poziom rekomendacji C, siła dowodów IIIB].

3.8.1.1. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

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

- ⊗ hydroksymocznik;
- ⊗ ruksolitynib;
- ⊗ peginterferon alfa-2a (w określonych grupach chorych);
- ⊗ anagrelid;
- ⊗ busulfan.

Dodatkowo na liście leków refundowanych w katalogu C znajdują się: dakarbazyna oraz etopozyd, których finansowanie również obejmuje wskazanie D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku). Niemniej jednak, ponieważ leków tych nie wskazano w wytycznych klinicznych nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie, a także przy wyborze komparatora dla FED.

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

Tabela 9.
Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce leków stosowanych w terapii MF

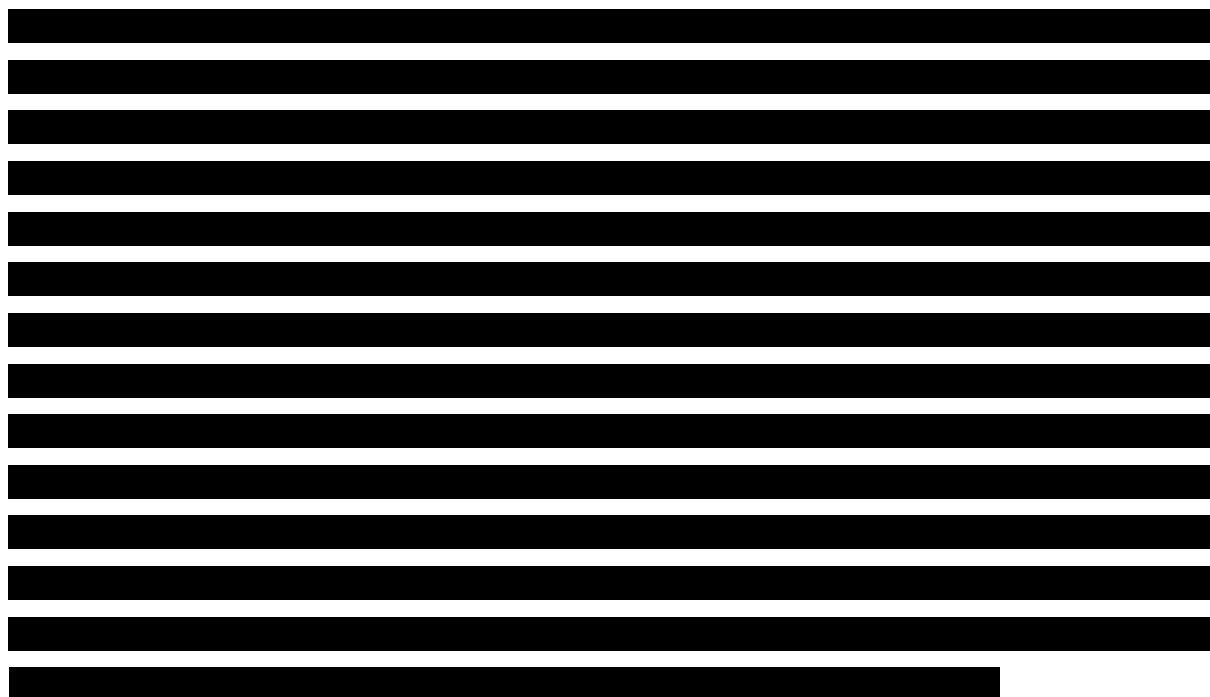
Lek (nazwa handlowa)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
Hydroksymocznik (Hydroxyurea medac®, Hydroxycarbamid Teva®)	Bezpłatny do limitu	Nowotwory złośliwe
	Bezpłatny	Załącznik C.29, w tym D47.1 (włóknienie szpiku)
Ruksolitynib (Jakavi®)	Bezpłatny	Załącznik B.81: Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)
Peginterferon alfa-2a (Pegasys®)	Bezpłatny	Załącznik C.79a, w tym we wskazaniu D47.1 w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • chorych na pierwotne i wtórne zwłóknienie szpiku, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane; • chorych na mielofibrozę niskiego ryzyka;

Lek (nazwa handlowa)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
		<ul style="list-style-type: none"> młodych chorych wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować ruksolitynibu lub ruksolitynib jest niedostępny w ośrodku; kobiet w ciąży z mielofibrozą wymagających leczenia cytoredukcyjnego.
Dakarbazyne (Detimedac®)	Bezpłatny	Załącznik C.16, w tym D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku)
Etopozyd (Etoposid-Ebewe®)	Bezpłatny	Załącznik C.24, w tym D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku)
Anagrelid (Anagrelid Aurovitas®)	Bezpłatny	Załącznik C.72, w tym D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku)
Busulfan (Myleran®)	Bezpłatny do limitu	Nowotwory złośliwe
	Bezpłatny	Załącznik C.4, w tym D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku)
Fedratynib (Inrebic®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce	
Talidomid (Thalidomide Celgene®)	Niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu	
Lenalidomid (Revlimid®)	Niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu	
Prednizon (Encorton®)	Niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu	
Darbepoetyna (Aranesp®)	Niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu	
Danazol (Danazol Polfarmex®)	Niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu	
Kładrybina (Biodribin®)	Niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.*

3.8.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Obecnie leczenie mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej u dorosłych chorych z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka opiera się na programie lekowym B.81, w ramach którego chorzy spełniający kryteria włączenia mają dostęp do terapii ruksolitynibem. Warunkiem włączenia do programu lekowego B.81 jest m.in. występowanie splenomegalii oraz liczba płytek krwi >50 tysięcy/ μ l. Chorzy, u których odnotowano brak lub utratę odpowiedzi, nieakceptowalną toksyczność czy transformację w ostrą białaczkę zostają wyłączeni z programu.



3.8.3. Niezaspokojona potrzeba kliniczna

Mielofibroza należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych oraz charakteryzuje się występowaniem niedokrwistości, splenomegalii, wyniszczających objawów ogólnych oraz skróconym czasem przeżycia [Pardanani 2015]. Mediana przeżycia chorych na mielofibrozę pierwotną wynosi około 5 lat. U 20% chorych obserwuje się transformację do ostrej białaczki szpikowej, czemu towarzyszy skrajnie niekorzystne rokowanie [Szczeklik 2020]. Celem leczenia mielofibrozy jest przede wszystkim wydłużenie czasu przeżycia chorych, a także poprawa jakości ich życia poprzez zmniejszenie towarzyszącej chorobie bolesnej

splenomegalii, łagodzenia innych objawów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

Jedyną potencjalną opcją wyleczenia chorych na zwłóknienie szpiku jest zabieg allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jednakże większość chorych nie spełnia kryteriów do wykonania zabiegu. Przeszczepienie wiąże się ponadto ze względnie wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań oraz zgonu związanego z leczeniem [Tefferi 2012].

Ruksolitynib był pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu mielofibrozy. Długoterminowa analiza badania *COMFORT-1* (mediana okresu obserwacji 149 tygodni), w którym porównywano RUX z PLC, wskazuje, że tylko około połowa chorych pierwotnie zrandomizowana do grupy RUX oraz chorych, którzy zmienili grupę leczenia (PLC→RUX) nadal stosowało ruksolitynib. Odsetek chorych zrandomizowanych do grupy RUX, którzy przerwali leczenie szacowano na 21% w pierwszym roku, 35% w drugim roku oraz 51% w trzecim roku. Przyczynami przerywania terapii były głównie progresja choroby (23%), zdarzenia niepożądane (19% chorych) oraz zgon (19% chorych) [Harrison 2017, Jabbour 2013].

Mając na uwadze, że co najmniej 50% chorych na włóknienie szpiku leczonych ruksolitynibem nie utrzymuje odpowiedzi na leczenie związanej ze zmniejszeniem objętości śledziony istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna poszukiwania alternatywnych terapii. Nietolerancja oraz oporność na leczenie RUX wiąże się ze znaczącą redukcją oczekiwanej długości życia [Harrison 2017].

Fedratynib to lek o podobnym mechanizmie działania jak ruksolitynib, dlatego może stanowić dla niego alternatywę. Ponadto produkt leczniczy Inrebic® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną i szansę na zmianę dramatycznej sytuacji chorych, u których terapia RUX nie przyniosła oczekiwanych efektów (chorzy, którzy utracili odpowiedź na ruksolitynib przeżywają przeciętnie 6 miesięcy [Al-Ali 2020]) FED jest jedyną opcją terapeutyczną wskazaną w leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem o udowodnionej skuteczności klinicznej.

4. Interwencja – fedratynib

Produkt leczniczy Inrebic® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 lutego 2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Celgene Europe B.V. Produkt leczniczy Inrebic® dostępny jest w postaci tabletek doustnych w dawce 100 mg. Według informacji zamieszczonych przez EMA w 2021 roku lek uzyskał status leku sierocego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Inrebic®

Kod ATC⁴	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej Kod ATC: L01XE57
Działanie leku	Fedratynib jest inhibitorem kinazy z aktywnością przeciwko odmianie dzikiej oraz odmianie z mutacją aktywującą kinazy janusowej 2 (JAK2) oraz kinazie tyrozynowej podobnej do FMS-3 (FLT3). Fedratynib jest inhibitorem selektywnym wobec JAK2 z większą aktywnością hamującą wobec JAK2 niż wobec pochodzących z tej samej rodziny JAK1, JAK3 i TYK2. Fedratynib zmniejszał zależną od JAK-2 fosforylację przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji (STAT3/5) białek, hamował proliferację złośliwych komórek <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> .
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Inrebic® jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanej z chorobą lub objawów występujących u dorosłych chorych z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej lub byli leczeni ruksolitynibem.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka produktu Inrebic® wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo chorzy odnoszą korzyści kliniczne. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej należy rozważyć zmianę dawkowania. Leczenie produktem leczniczym Inrebic® należy zakończyć, jeśli chory nie toleruje dawki 200 mg na dobę. Podanie doustne. Nie należy otwierać, łamać ani żuć kapsułek. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej z wodą. Można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Przyjmowanie z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu może zmniejszyć częstość występowania nudności i wymiotów, dlatego zaleca się przyjmowanie z posiłkiem.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępność w ramach zmienionego Programu Lekowego B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”.

⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem Inrebic® powinno być rozpoczęte, a następnie monitorowane przez lekarzy doświadczonych w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Przeciwwskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • ciąża. <p>Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych zgodni z lokalną praktyką przez pierwsze 8 tygodni leczenia i kontynuowanie ich stosowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przyjmowanie produktu Inrebic® z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu może zmniejszyć częstość występowania nudności i wymiotów.</p> <p><i>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet</i></p> <p>Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, aby unikały zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu Inrebic® i stosowały skuteczną antykoncepcję podczas stosowania produktu Inrebic® i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.</p> <p><i>Ciąża</i></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania produktu Inrebic® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, narażanie w tych badaniach było niższe niż narażanie u ludzi, gdy stosuje się zalecaną dawkę. Ze względu na swój mechanizm działania produkt Inrebic® może uszkadzać płód. W przypadku stosowania produktu Inrebic® w ciąży albo w przypadku zajścia w ciążę przez pacjentkę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy powiadomić pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.</p> <p><i>Karmienie piersią</i></p> <p>Nie wiadomo czy fedratynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią niemowląt. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania produktu Inrebic® i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Inrebic®.</p> <p><i>Płodność</i></p> <p>Brak danych dotyczących wpływu fedratynibu na płodność u ludzi.</p> <p><i>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</i></p> <p>Produkt Inrebic® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których po przyjęciu produktu Inrebic® występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Inrebic® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p> <p>Zaleca się obserwowanie chorych pod kątem wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • encefalopatii, w tym encefalopatii Wernickiego; • niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii; • zdarzeń ze strony układu pokarmowego; • hepatotoksyczności; • zwiększonej aktywności amylazy i/lub lipazy; • podwyższonego stężenia kreatyniny; • interakcji z innymi lekami. <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Inrebic®, u pacjentów leczonych dotychczas ruksolitynibem, należy stopniowo zmniejszyć dawkę ruksolitynibu, a następnie zakończyć podawania ruksolitynibu, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ruksolitynibu.</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Inrebic® należy oznaczyć początkowe stężenie tiaminy (witamina B1), wykonać morfologię krwi, badania czynności wątroby, oznaczyć stężenie amylazy i lipazy, azot mocznika (BUN, ang. <i>blood urea nitrogen</i>) i stężenie kreatyniny we krwi. Następnie badania należy powtarzać okresowo podczas leczenia oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Inrebic® u pacjentów z niewyrównanym niedoborem tiaminy. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem Inrebic® u pacjentów, u których początkowa liczba płytek jest mniejsza niż $50 \times 10^9/l$ oraz bezwzględna liczba neutrofilii (ANC, ang. <i>absolute neutrophil count</i>) jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$.</p> <p>Produkt leczniczy Inrebic® nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych.</p>
---	--

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Inrebic®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania fedratynibu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Inrebic® (fedratynib)⁵ w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (*agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii*) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Zidentyfikowano łącznie 2 rekomendacje odnoszących się do procesów refundacyjnych dla fedratynibu:

⁵ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- 1) rekomendację opublikowaną przez CADTH, w której wskazano na **zasadność** objęcia finansowaniem fedratynibu w leczenie splenomegalii i/lub objawów związanych z chorobą u dorosłych chorych pośredniego-2 i wysokiego ryzyka z pierwotną mielofibrozą, wtórną mielofibrozą poprzedzoną czerwienicą prawdziwą lub poprzedzoną nadpłytkowością samoistną (w tym chorych wcześniej leczonych ruksolitynibem), pod warunkiem spełnienia wskazanych warunków. Warunki te obejmowały kryteria rozpoczęcia leczenia, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie, kryteria przerwania leczenia oraz koszt terapii [CADTH 2021];
- 2) dokument opublikowany przez G-BA, w którym dokonano oceny dodatkowych korzyści z leczenia fedratynibem w populacji docelowej zdefiniowanej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla analizowanej interwencji, którą podzielono na subpopulacje a następnie dla każdej z nich wskazano korzyść z leczenia w oparciu o dostępne badania kliniczne. Stwierdzono, że wyniki badania *JAKARTA* (fedratynib vs placebo) wskazują na ogólną korzyść z leczenia, przy czym dodatkowa korzyść jest niekwantyfikowalna. Z kolei na podstawie badania *JAKARTA-2* nie można określić ilościowego zakresu dodatkowej korzyści związanych ze stosowaniem fedratynibu, ponieważ badanie *JAKARTA-2* jest badaniem jednoramiennym.

W tabeli poniżej przedstawiono dane przedstawione w poszczególnych rekomendacjach zagranicznych.

Tabela 11.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla fedratynibu opublikowanych przez organizacje zagraniczne

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Fedratynib (Inrebic®)	CADTH 2021	Pozytywna, warunkowa	Leczenie splenomegalii i/lub objawów związanych z chorobą u dorosłych chorych pośredniego-2 i wysokiego ryzyka z pierwotną mielofibrozą, wtórną mielofibrozą poprzedzoną czerwienicą prawdziwą lub poprzedzoną nadpłytkowością samoistną, w tym chorych wcześniej leczonych ruksolitynibem.	<p>Komitet ekspertów rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych fedratynibu w leczenie splenomegalii i/lub objawów związanych z chorobą u dorosłych chorych pośredniego-2 i wysokiego ryzyka z pierwotną mielofibrozą, wtórną mielofibrozą poprzedzoną czerwienicą prawdziwą lub poprzedzoną nadpłytkowością samoistną.</p> <p><u>Warunki finansowania</u> wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie fedratynibem należy rozpocząć u chorych, u których ruksolitynib jest przeciwwskazany lub u chorych, którzy nie tolerują ruksolitynibu; fedratynib nie powinien być refundowany u chorych, u których po leczeniu ruksolitynibem wystąpiła progresja choroby; u chorych wymagany jest dobry stan sprawności; chorych należy oceniać pod kątem odpowiedzi na leczenie fedratynibem co 3 do 6 miesięcy; odpowiedź na leczenie fedratynibem definiuje się jako wystąpienie jednego z poniższych kryteriów na podstawie oceny klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> dowód redukcji objętości śledziony; poprawa objawów. leczenie fedratynibem należy przerwać u chorych, u których wystąpi jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> postępujący wzrost objętości śledziony; nawrót objawów konstytucyjnych; rozwój ciężkich zdarzeń niepożądanych. chory powinien pozostawać pod opieką klinicysty posiadającego doświadczenie w leczeniu i leczeniu mielofibrozy; fedratynibu nie należy stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami JAK lub innymi terapiami;

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> koszt planu leczenia fedratynibem nie powinien przekraczać kosztu leczenia najmniej kosztownym inhibitorem JAK, refundowanym w leczeniu splenomegalii i/lub objawów związanych z chorobą. <p>Uzasadnienie rekomendacji stanowią wyniki badania RCT – <i>JAKARTA</i> z udziałem chorych z włóknieniem szpiku, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK.⁶</p> <p>Wyniki porównania pośredniego sugerują, że u większego odsetka chorych leczonych FED odnotowano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24. tyg. w porównaniu z chorymi leczonymi ruksolitynibem (różnica między grupami = 12,3%; 95% CI: 0,6; 24,0). Nie stwierdzono istotnej różnicy między fedratynibem i ruksolitynibem w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów wg TSS o $\geq 50\%$ (różnica między grupami = -9,4%; 95% CI: -23,9; 5,2).</p>
	G-BA 2021	Nie wskazano ⁷	Leczenie splenomegalii lub objawów związanych z mielofibrozą.	<p>W rozważanym wskazaniu terapeutycznym (leczenie splenomegalii lub objawów związanych z mielofibrozą) zróżnicowano 2 populacje chorych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chorzy z pierwotną mielofibrozą, wtórną mielofibrozą poprzedzoną czerwienicą prawdziwą lub poprzedzoną nadpłytkowością samoistną, wcześniej nieleczeni inhibitorami JAK; 2) chorzy z pierwotną mielofibrozą, wtórną mielofibrozą poprzedzoną czerwienicą prawdziwą lub poprzedzoną nadpłytkowością samoistną, wcześniej leczeni ruksolitynibem. <p><i>Podsumowanie oceny w ramach wymienionych wskazań</i> Ad 1)</p>

⁶ Wyniki badania *JAKARTA* zostały szczegółowo opisane w ramach *Analizy Klinicznej*

⁷ dokument zawiera ocenę dodatkowej korzyści uzyskiwanej przez chorych poddawanych terapii analizowaną interwencją w porównaniu do komparatora dla dostępnych badań klinicznych

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Dane z badania RCT JAKARTA (fedratynib vs placebo) obejmują przeżycie, zachorowalność i działania niepożądane.</p> <p>Ze względu na wstrzymanie badania i związane z nim przedwczesne zakończenie, dla analizy przeżycia wykonano analizę post-hoc obejmującą krótki okres obserwacji. Wyniki przeżycia mają zatem niewielkie znaczenie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.</p> <p>Biorąc pod uwagę korzyści podczas stosowania fedratynibu w odniesieniu do odpowiedzi ocenianej na podstawie objętości śledziony oraz redukcji nasilenia objawów choroby (wg MFSAF) stwierdzono, że poprawa jest istotna statystycznie i klinicznie.</p> <p>Ze względu na istotne niepewności i ograniczenia, w szczególności przedwczesne przerwanie badania i związane z nim krótkie okresy obserwacji, a także ze względu na komparator w badaniu JAKARTA, który nie odzwierciedla obecnego niemieckiego standardu opieki, nie można dokonać ogólnej oceny ilościowej dodatkowych korzyści pomimo znaczącej korzyści w zakresie zachorowalności.</p> <p><u>Wyniki wskazują na ogólną korzyść ze stosowania fedratynibu, przy czym dodatkowa korzyść jest niekwantyfikowalna.</u></p> <p>Ad 2)</p> <p>Dane z badania jednoramiennego JAKARTA-2 obejmują przeżycie, zachorowalność, jakość życia i działania niepożądane</p> <p>Ze względu na przedwczesne przerwanie badania dla oceny przeżycia dostępna była jedynie analiza post-hoc. Ogólnie, czasy obserwacji uległy skróceniu ze względu na przedwczesne przerwanie badania.</p> <p>Ze względu na fakt, że badanie jest jednoramienne nie jest możliwa ocena porównawcza.</p> <p><u>Na podstawie dostępnych danych nie można określić ilościowego zakresu dodatkowej korzyści związanych ze stosowaniem fedratynibu.</u></p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków stosowanych w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 3 dokumenty dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu mielofibrozy/włóknienia szpiku.

Rekomendację pozytywną wydano w roku 2020 dla produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) stosowanego u chorych z przewlekłą chorobą układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RP Jakavi 2020]. Produkt leczniczy Jakavi® (ruksolitynib) uzyskał w roku 2020 drugą rekomendację pozytywną – dotyczyła ona zastosowania leku u chorych po zabiegu splenektomii, którzy doświadczyli wznowy mielofibrozy po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Produkt leczniczy Jakavi® miał być dostępny w ramach RDTL [RP Jakavi 2020b].

Negatywną rekomendację wydano w roku 2021 dla produktu leczniczego Besremi® (ropeginterferon alfa-2b) stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych u chorych z mielofibrozą. Decyzję uzasadniono brakiem dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ropeginterferonu alfa-2b w terapii mielofibrozy wtórnej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej [RP Besremi 2021].

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

⁸ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 12.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Jakavi (ruksolitynib) [RP Jakavi 2014]	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2014	pozytywna	Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi Ruksolitynib, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność finansowania leku we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości (badania COMFORT --- 1 i COMFORT --- 2) wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia innych objawów towarzyszących mielofibrozie. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną wykazano pozytywny wpływ na przeżycie całkowite. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Wszystkie odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ruksolitynibu w terapii objawów towarzyszących mielofibrozie.</p>
Jakavi (ruksolitynib) [RP Jakavi 2016]	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2016	pozytywna	Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi, ruksolitynib, w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem przyjęcia instrumentu podziału ryzyka, który zapewni osiągnięcie przyjętego progu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Zidentyfikowanie w około 95% przypadkach czerwienicy prawdziwej i w około 50% nadpłytkowości samoistnej i samoistnej mielofibrozy mutacji V617F genu JAK2 (kinaz Janusowych, ang. Janus kinases) uczestniczących w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego daje pole zastosowania selektywnych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>inhibitorów JAK2 i hamowania nadaktywnej ścieżki sygnałowej JAK/STAT, co prowadzi do obniżenia miana markerów stanu zapalnego.</p> <p>W ramach analizy klinicznej uwzględniono jedno badanie średniej jakości, przy czym budzi wątpliwości zasadność założenia wnioskodawcy o zbieżności parametrów zastosowanych jako punkty końcowe we wnioskowanym programie oraz dostępnych badaniach klinicznych, czyli odsetka pacjentów z redukcją długości śledziona o min. 50% i zmniejszenia objętości śledziona o co najmniej 35%. Wyniki fazy randomizowanej badania wskazują istotną statystycznie różnicę na korzyść ruksolitynibu (RUX) prawdopodobieństw zmniejszenia objętości śledziona o $\geq 35\%$ (surogaty punkt końcowy) względem poziomu wyjściowego w porównaniu z najlepszą możliwą terapią (BAT) w 24 i 48 tyg. obserwacji, przy czym należy mieć na uwadze, że redukcja rozmiaru śledziona niesie dla pacjenta istotne klinicznie korzyści.</p> <p>Wpływ wnioskowanej interwencji na przeżycie wykazano w fazach otwartych przedstawionych badań, a nie fazach randomizowanych, a istotne różnice wskazują wyniki z 3-letniego okresu obserwacji po switchingu pacjentów na leczenie ruksolitynibem, więc pozytywne wyniki odnośnie przeżycia są wątpliwe.</p> <p>Niskiej jakości dane wskazują istotne różnice na korzyść ruksolitynibu przy ocenie wpływu na jakość życia (w domenach ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania w rolach, domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania).</p> <p>Należy pamiętać, że uzyskanie korzyści klinicznych wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemii, trombocytopenii i neutropenii o różnym stopniu nasilenia, w tym 3. i 4. Wyniki 5-letniej obserwacji wskazują, że najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to anemia, trombocytopenia zapalenie płuc, ogólne pogorszenie stanu zdrowia oraz duszność.</p> <p>Niezależnie od przyjętego horyzontu czasowego i faktu uwzględnienia lub nie instrumentu podziału ryzyka (RSS), zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej oceniana interwencja nie jest technologią efektywną kosztowo. Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ocenianej technologii wynosi 0%.</p> <p>Jednocześnie zidentyfikowano liczne ograniczenia analizy, m. in. duży odsetek pacjentów, którzy zmienili leczenie (ang. cross-over), co wpływa na wiarygodność analizy przeżycia i uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków oraz jest wykorzystanie wyników porównania RUX względem utworzonej grupy kontrolnej obejmującej dwie interwencje: placebo lub BAT. Ponadto dane dla przeżycia wykorzystane do obliczeń dotyczyły najkorzystniejszego wyniku dla RUX.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że maksymalne obciążenie wyniesie 44,8 mln PLN bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (xxxxx z jego uwzględnieniem). Jednakże w opinii Agencji nieuprawnione jest założenie dot. spadku liczebności populacji w kolejnych latach. Zgodnie z obliczeniami Agencji, objęcie refundacją produktu Jakavi w ramach wnioskowanego programu lekowego może spowodować, że inkrementalne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym w wariantcie bez RSS (i z RSS) wyniosą od 34,0 mln PLN (xxxxx) w pierwszym roku refundacji, poprzez 54,6 mln PLN (xxxxx) do 49,1 mln PLN (xxxxx) w czwartym roku.</p> <p>Proponowany mechanizm podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej ocenianej technologii medycznej i nie redukuje ryzyka płatnika związanego z jej finansowaniem, stąd właściwym wydaje się zaproponowanie mechanizmu, który zapewni efektywność kosztową.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji ma wątpliwości odnośnie wskazanego kodu klasyfikacji ICD 10 we wnioskowanym programie oraz wybranego wskaźnika prognostycznego, który w chwili obecnej posiada już kolejną aktualizację.</p>
<p>Jakavi (ruksolitynib) [RP Jakavi 2020]</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2020</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Chory z przewlekłą chorobą układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku, ICD-10: D47.1)</p>	<p>AOTMiT (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uwzględniono wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o pięć badań obserwacyjnych, które sugerują, że w populacji chorych z samoistnym włóknieniem szpiku, ruksolitynib podawany przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (HCT) może poprawiać rezultaty tej metody leczenia. Terapia jest uznawana jako bezpieczna, a strategia stopniowego zmniejszania dawki ruksolitynibu przed HCT umożliwiała chorym rozpoczęcie terapii kondycjonującej do HCT przy zmniejszonym nasileniu działań niepożądanych. Pod uwagę wzięto również fakt, że chory kwalifikuje się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, ale nie spełnia kryteriów kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem w aktualnie finansowanym programie lekowym. Należy jednak zwrócić uwagę na wysokie ryzyko, że populacja leczona poza obowiązującym programem lekowym może ulec znacznemu rozszerzeniu. Leczenie w ramach RDTL powinno być zarezerwowane wyłącznie dla szczególnych przypadków uzasadnionej potrzeby zastosowania u chorych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				leku, po wykorzystaniu wszystkich wskazanych i finansowanych metod leczenia. Wobec powyższego warto zwrócić uwagę na efekt kliniczny zastosowanej terapii w ocenianym przypadku oraz na konsekwencje organizacyjne. Wnioskowana terapia jest zalecana jako przygotowanie do allo-HCT przez wytyczne PTOK 2020. Jednocześnie na podstawie rekomendacji klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.
Jakavi (ruksolitynib) [RP Jakavi 2020b]	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2020	pozytywna	Chorzy ze wznową mielofibrozy po transplantacji komórek krwiotwórczych, którzy przeszli zabieg splenektomii.	<p>AOTMiT biorąc pod uwagę kryteria (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych po zabiegu splenektomii.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych po zabiegu splenektomii. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Jakavi tj. leczenie objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (ang. Myelofibrosis, MF), aczkolwiek szczegółowa charakterystyka chorego wskazuje na populację ograniczoną do chorych z mielofibrozą po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii. W ocenie klinicznej uwzględniono opisy przypadków dotyczące zastosowania ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii (2 publikacje) oraz zastosowania ruksolitynibu u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych (2 publikacje). Wyniki ww. badań, dotyczących zbliżonych populacji, sugerują, że zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej może zmniejszyć objawy choroby, zredukować nasilenie choroby GVHD - przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz poprawić jakość życia. Ruksolitynib, mimo że nie stanowi opcji terapeutycznej prowadzącej do wyleczenia, może znajdować zastosowanie w opiece paliatywnej. Ponadto nie odnaleziono, zarówno aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących analizowanego wskazania, jak również możliwej do zastosowania technologii alternatywnej dla ocenianego leku w tej populacji chorych.</p>
Besremi (ropeginterferon alfa-2b) [RP Besremi 2021]	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2021	negatywna	Chorzy z mielofibrozą (ICD-10 C96.7)	<p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria (...) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Besremi, ropeginterferon alfa-2b,</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi we wniosku oceniane wskazanie dotyczy wtórnej mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Należy podkreślić, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz niesystematycznego nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ropeginterferonu alfa-2b w terapii mielofibrozy wtórnej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż oceniany problem zdrowotny stanowi chorobę rzadką, a zastosowanie wnioskowanej technologii dotychczas było rozpatrywane w innych jednostkach chorobowych, co skutkuje brakiem specyficznych badań klinicznych. W związku z powyższym brak jest możliwości przeprowadzenia oceny i wnioskowania w zakresie efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy. Ponadto należy zaznaczyć, że w Charakterystyce Produktu Leczniczego Besremi przedstawiono informację, że siła działania tego produktu leczniczego nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka z tej samej klasy terapeutycznej (interferonu). W związku z powyższym odstąpiono od przedstawiania wyników badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa interferonów lub interferonów pegylowanych. Produkt leczniczy Besremi jest wskazany do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. Jednak z uwagi na odmienny przebieg czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, mielofibrozy nie ma możliwości ekstrapolacji wyników z innych prób klinicznych.</p> <p>Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za nieuzasadnione.</p>

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu mielofibrozy (rozdział 3.8) wykazano, że potencjalnymi komparatorami dla fedratynibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- **ruksolitynib** – w populacji chorych na MF wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK;
- **najlepsze dostępne leczenie (BAT)** – w populacji chorych na MF po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem.

5.1. Charakterystyka wybranych komparatorów

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółową charakterystykę wybranych komparatorów. Biorąc pod uwagę, że w ramach BAT stosowany może być szereg substancji, charakterystykę przedstawiono dla dwóch wybranych leków – hydroksymocznika i pegylowanego interferonu alfa-2a.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 13.
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Ruksolitynib [Jakavi®]	Peginterferon alfa-2a [Pegasys®]	Hydroksymocznik [Hydroxycarbamid Teva®]
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej Kod ATC: L01XE18	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony Kod ATC: L03AB11	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe Kod ATC: L01 XX 05
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 23 sierpnia 2012 r. Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited	Data rejestracji: 20 czerwca 2002 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH	Data rejestracji: 15.01.1973 r., Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Działanie leku	<p>Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2. Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego.</p> <p>MF należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, o którym wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U chorych z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61.</p>	<p>Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys®) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt leczniczy Pegasys® wykazuje w warunkach <i>in vitro</i> działanie przeciwwirusowej antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.</p>	<p>Hydroksykarbamid jest antymetabolitem, cytostatykiem fazowo swoistym, działającym wybiórczo na fazę S cyklu komórkowego. Lek powoduje zatrzymanie wzrostu komórek w interfazie G₁-S, co jest korzystne dla prowadzonej równocześnie radioterapii, gdyż wrażliwość komórek nowotworowych w fazie G₁ na napromienianie jest zwiększona</p> <p>Działanie produktu leczniczego polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydowej -enzymu katalizującego przekształcenie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów, a w konsekwencji na hamowaniu syntezy DNA, bez zahamowania syntezy RNA i białek. Hydroksymocznik także bezpośrednio uszkadza DNA jako inhibitor odbudowy DNA.</p>

Komparator	Ruksolitynib [Jakavi®]	Peginterferon alfa-2a [Pegasys®]	Hydroksymocznik [Hydroxycarbamid Teva®]
Zarejestrowane wskazanie	<p><u>Produkt leczniczy Jakavi wskazany jest w leczeniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> włóknienia szpiku; czerwienicy prawdziwej. 	<p><u>Produkt leczniczy Pegasys® wskazany jest w leczeniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B; przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. 	<p>Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva® wskazany jest w leczeniu przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowozatorowych, przewlekła białaczka szpikowa, nadpłytkowość samoistna (trombocytemia), zwłóknienie szpiku (osteomielofibroza).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu MF wynosi 15 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm³ a 200 000/mm³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi >200 000/mm³.*</p>	<p>Zalecane jest stosowanie produktu leczniczego Pegasys® w dawce 180 mikrogramów raz w tygodniu. W niektórych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki do 135, 90 lub 45 mikrogramów. Produkt leczniczy Pegasys® podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym.⁹</p>	<p><u>Dawkowanie*</u> <u>Osteomielofibroza</u> W leczeniu stosuje się dawkę 5 do 20 mg/kg mc./dobę w leczeniu początkowym, 10 mg/kg mc./dobę w leczeniu podtrzymującym. <u>Sposób przyjmowania</u> Lek podaje się doustnie.</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny. <u>Wskazanie:</u> ruksolitynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach: <u>załącznika B.81: Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)</u></p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny. Wskazanie: peginterferon alfa-2a jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach: <u>katalogu B.1: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.2)</u></p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny. Wskazanie: hydroksymocznik jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach: <u>nowotwory złośliwe</u> <u>załącznika C.29, w tym D47.1 (włóknienie szpiku)</u></p>

⁹ przedstawione dawkowanie nie odnosi się do analizowanego wskazania (włóknienie szpiku), ponieważ produkt leczniczy Pegasys® w leczeniu chorych na MF stosowany jest pozarejestryjnie

Komparator	Ruksolitynib [Jakavi®]	Peginterferon alfa-2a [Pegasys®]	Hydroksymocznik [Hydroxycarbamid Teva®]
		<p><u>katalogu C.79a, w tym we wskazaniu D47.1 w przypadku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych na pierwotne i wtórne zwłóknienie szpiku, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane; • chorych na mielofibrozę niskiego ryzyka; • młodych chorych wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować ruksolitynibu lub ruksolitynib jest niedostępny w ośrodku; <p>kobiet w ciąży z mielofibrozą wymagających leczenia cytoredukcyjnego.</p>	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego dla poszczególnych leków oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2021 roku na dzień 1 maja 2021 roku*

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W ramach analizy klinicznej dla fedratynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą;
- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- ⊗ przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- ⊗ odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Należy podkreślić, że celem leczenia mielofibrozy jest przede wszystkim wydłużenie czasu przeżycia chorych, a także poprawa jakości ich życia poprzez zmniejszenie towarzyszącej chorobie bolesnej splenomegalii, łagodzenia innych objawów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. Tym samym wymienione kategorie punktów końcowych odzwierciedlają medycznie istotne aspekty analizowanego problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

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

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

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

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6 [Higgins 2019].

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

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

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

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

8. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Inrebic®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 14.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku) lub z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. <p>z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg IPSS/DIPSS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK lub byli wcześniej leczeni ruksolitynibem.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z populacji pediatrycznej, chorzy z grupy niskiego ryzyka wg IPSS/DIPSS.
Interwencja	Fedratynib stosowany doustnie w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Inrebic®. Zalecana dawka produktu leczniczego Inrebic® to 400 mg raz na dobę, dopuszczone jest zmniejszenie dawki FED w razie konieczności. Terapię produktem leczniczym Inrebic® należy zakończyć, jeśli chory nie toleruje dawki 200 mg na dobę.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> Ruksolitynib w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jakavi®. Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu MF wynosi 15 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/m³ a 200 000/m³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi >200 000/mm³ – tylko w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK; Najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. <i>best available therapy</i>) rozumiana jako stosowanie jakichkolwiek dostępnych komercyjnie substancji (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) w warunkach polskich terapie te obejmują przede wszystkim przetoczenia krwi, a w ramach leczenia farmakologicznego hydroksymocznik, melfalan, pegylowany interferon, busulfan i anagrelid – tylko w populacji chorych leczonych wcześniej inhibitorami JAK. 	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d

¹⁰ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony; • zmniejszenie nasilenia objawów choroby; • przeżycie całkowite; • czas do przerwania terapii; • przeżycie wolne od progresji choroby; • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. punkty końcowe związane z farmakokinetyką
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹¹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne. Komentarz: do analizy będą włączane materiały konferencyjne zawierające dane uzupełniające względem publikacji pełnotekstowej (np. dane dla dłuższego okresu obserwacji czy dane dla istotnych klinicznie punktów końcowych nieocenianych w publikacji pełnotekstowej). Abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych w pełnym tekście nie będą włączane.	Niezgodna z założoną
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

¹¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

9. Załączniki

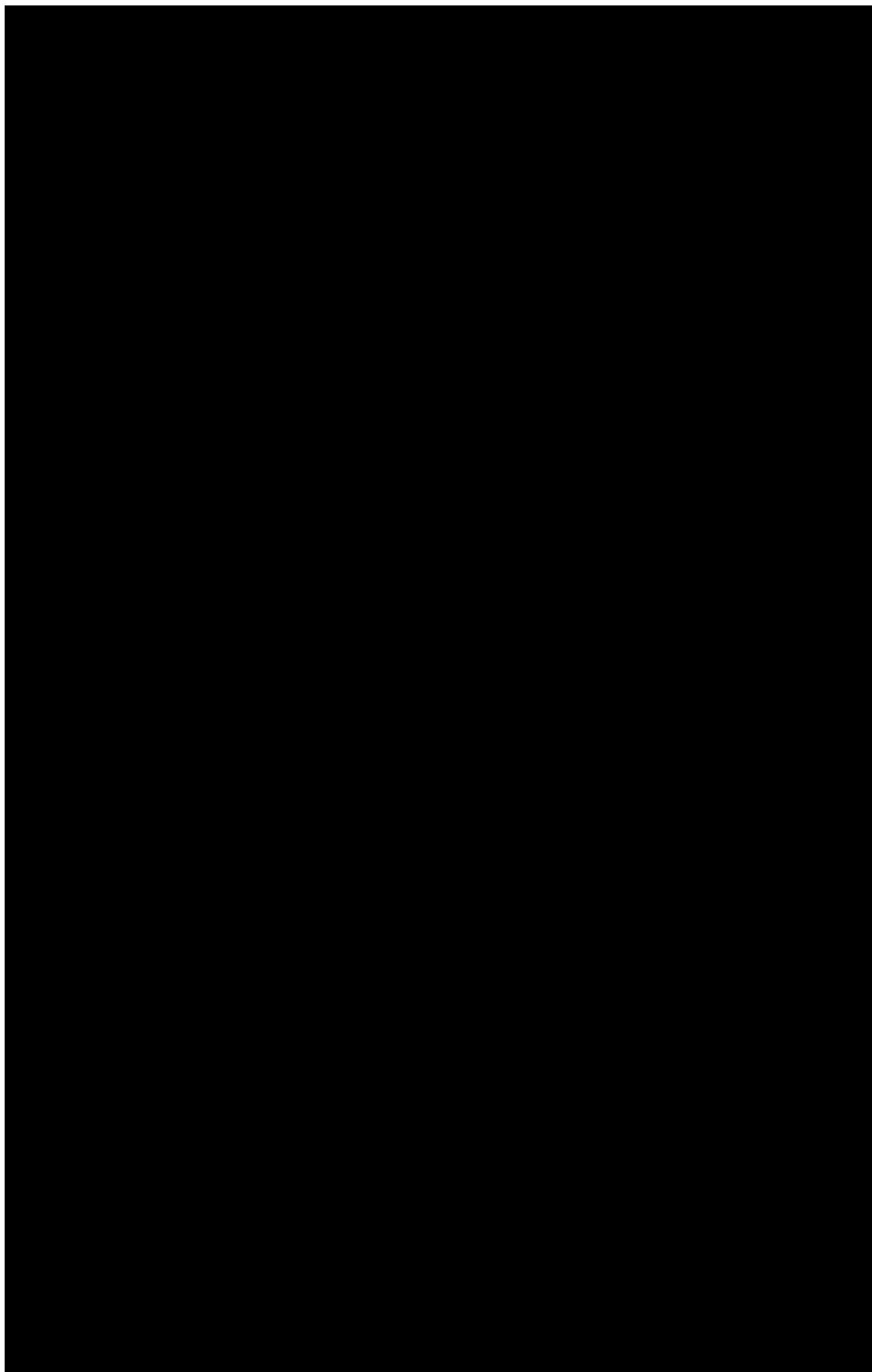
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 15.

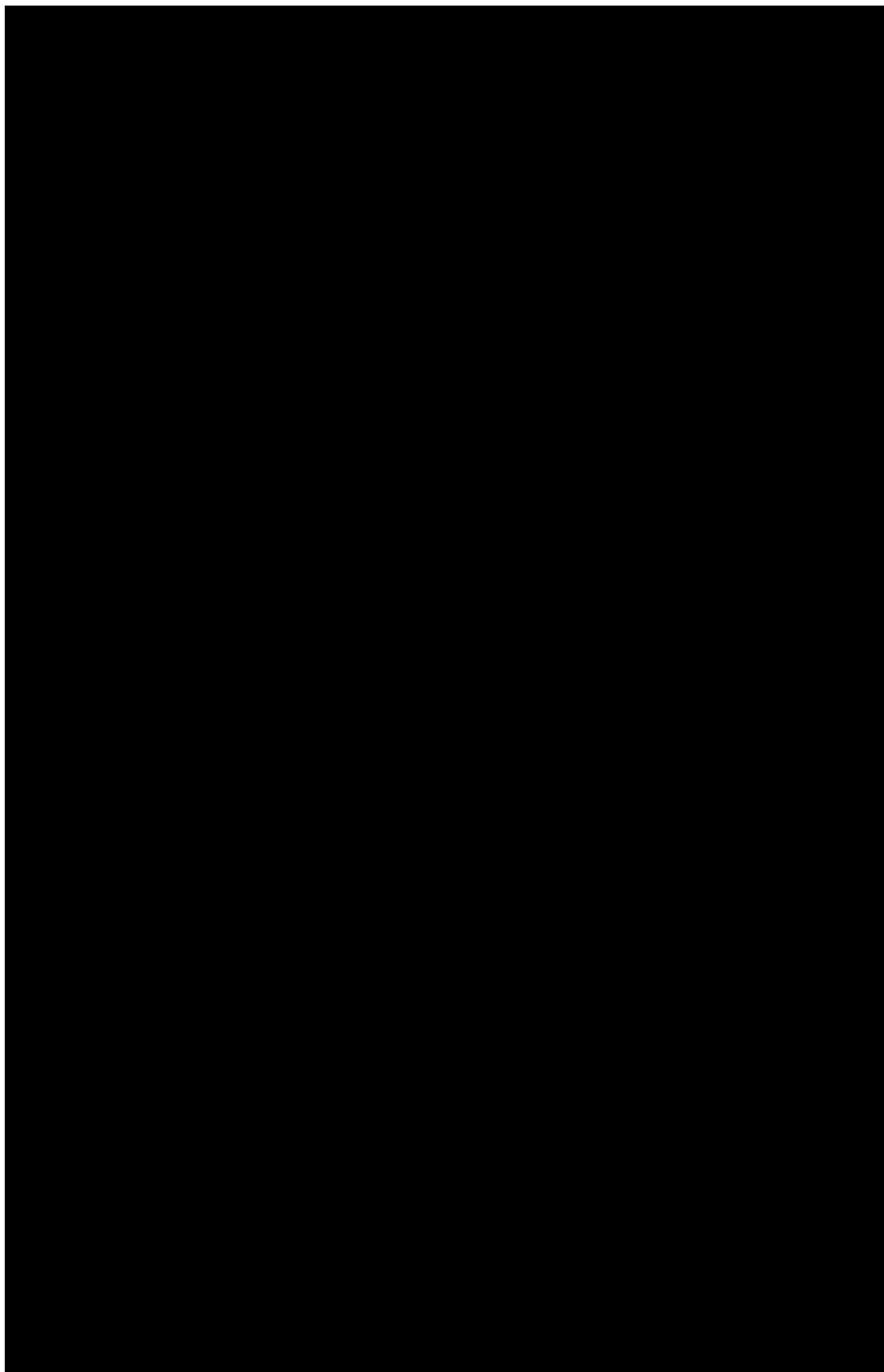
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.7
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.8.1 i 5

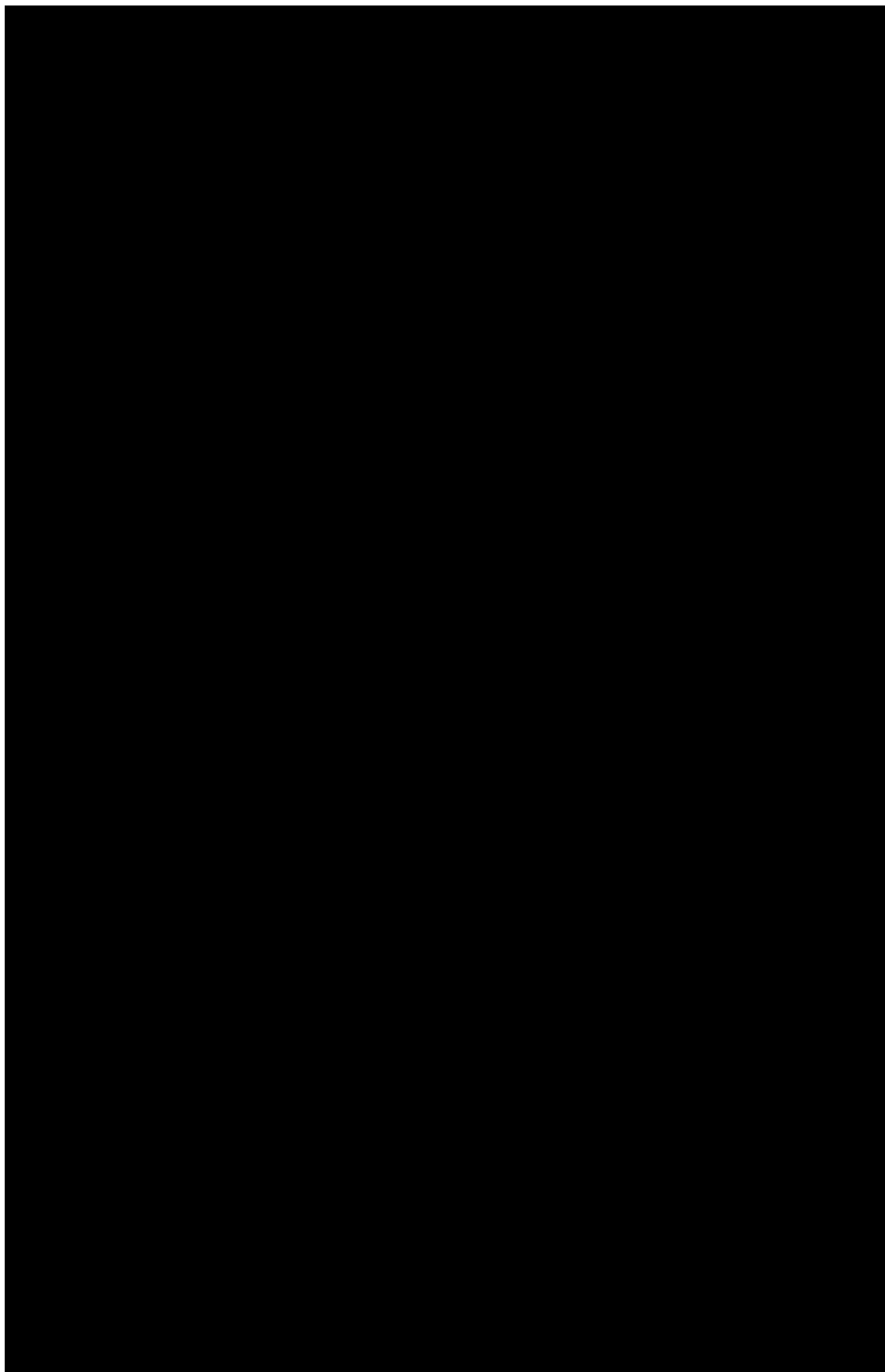












10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania mielofibrozy pierwotnej wg WHO z 2016 roku	14
Tabela 2. Kryteria rozpoznania mielofibrozy po transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej	15
Tabela 3. Skale prognostyczne dla pierwotnej mielofibrozy i mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej	16
Tabela 4. Nowe skale prognostyczne stosowane w diagnostyce pierwotnej mielofibrozy	17
Tabela 5. Określenie kategorii ryzyka na podstawie skali MIPSS70, MIPSS70+ wersja 2.0 oraz GIPSS	18
.....	24
.....	24
Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	29
Tabela 9. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce leków stosowanych w terapii MF	35
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Inrebic®	39
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla fedratynibu opublikowanych przez organizacje zagraniczne	43
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	47
Tabela 13. Charakterystyka komparatorów	54

Tabela 14. Schemat PICOS	60
Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	62

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Al-Ali 2020	Al-Ali H.K., Griesshammer M., Foltz L., i in., <i>Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts</i> , Br J Haematol. 2020 Jun;189(5):888-903
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Barbui 2011	Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i in., <i>Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet</i> , J Clin Oncol 2011, 29(6): 761-70
Canadian MPN Group 2015	Canadian MPN Group, http://www.mpncanada.com/about-mpns/practitioner-reference/myelofibrosis/ (data dostępu : 21.04.2021 r.)
Cervantes 2009	Cervantes F, Dupriez B., Pereira A., i in., <i>New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i> , Blood . 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
ChPL Inrebic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inrebic®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.03.2021 r.)
ChPL Jakavi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.05.2021 r.)
ChPL Pegasys®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.05.2021 r.)
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2020-12.2020 r.), Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2021 r., Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 roku.
Harrison 2017b	Harrison C., Koschmieder S., Foltz L. i in. <i>The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey</i> . Ann Hematol 2017, 96 :1653-1665
Harrison 2017	Harrison C.N., Schaap N., Vanucchi A.M. i in., <i>Janus kinase-2 inhibitor fedratynib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study</i> , Lancet Haematol 2017, 4(7):e317-e324
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 13.05.2021 r.)
Jabbour 2013	Jabbour E., Kantarjian H.M., Garcia-Manero G. i in., <i>Outcome Of Patients (pts) With Myelofibrosis (MF) After Ruxolitinib (Rux) Therapy</i> , Blood (2013) 122 (21): 1584.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu:13.05.2021 r.)
Kröger 2008	Kröger N., Mesa R. A. <i>Choosing between stem cell therapy and drugs in myelofibrosis</i> . Leukemia 2008, 22 :474-486
Mehta 2014	Mehta J., Wang H., Iqbal S. U., Mesa R., <i>Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States</i> , Leukemia & Lymphoma, 55:3, 595-600
MPN-SAF TSS	Formularz MPN-SAF TSS, https://mielofibroza.pl/pliki/uploads/2020/07/Formularz-MPN_SAF-TSS-01_2020-PL2001791997.pdf (data dostępu: 14.05.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 roku.
Pardanani 2015	Pardanani A., Harrison C., Cortes J.E. i in., <i>Safety and Efficacy of Fedratynib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial</i> , JAMA Oncol 2015, 1(5):643-51
Patkowska 2021	Patkowska E., https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/mielofibroza (data dostępu: 17.03.2021 r.)
Petruk 2020	Petruk C., Mathias J., <i>The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View</i> , Adv Ther. 2020 May;37(5):2050-2070
PKOPO 2015	Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych. Góra-Tybor J., Telejko E., <i>Mielofibroza. Poradnik dla pacjentów i ich bliskich</i> , 2015
PKOPO 2016	Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych pod opieką merytoryczną dra Jerzego Gryglewicza, <i>Mielofibroza. Kluczowe aspekty choroby w polskim systemie ochrony zdrowia.</i> , 2016
Rozporządzenie MZ 2021	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, 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
Sacha 2012	Sacha T. <i>Postępy w leczeniu samoistnego włóknienia szpiku</i> . Hematologia 2012, 3(1):1-7
Sacha 2013	Sacha T. <i>Skuteczność leczenia pierwotnej mielofibrozy inhibitorami kinazy JAK2</i> . Hematologia 2013, 4(3):197-205
Sacha 2014	Sacha T. <i>Jakość życia chorych na samoistne włóknienie szpiku jako istotny parametr oceny skuteczności terapii</i> . Hematologia 2014, 5(2):95-104 https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/39419/34350 (data dostępu: 15.05.2021 r.)
Sly 2015	Sly I.E., Yang Y., Lee D., A Systematic Literature Review of Economic Burden of Myelofibrosis, Value in Health 2015, 18(7): PA448
Szczeklik 2020	Szczeklik A., Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Tang 2019	Tang D., Taneja A., Rajora P., Patel R., Systematic literature review of the economic burden and cost of illness in patients with myelofibrosis. 61st American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition (ASH). Orlando, USA. 7 – 10 December 2019
Tefferi 2012	Tefferi A., Lasho T.L., Jimma T. i in, One Thousand Patients With Primary Myelofibrosis: The Mayo Clinic Experience, Mayo Clin Proc. 2012;87(1):25-33
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHS 2021	Alberta Health Services, <i>Myelofibrosis, Clinical Practice Guideline LYHE-011 – Version 2, 2021</i>
AJH 2021	Tefferi A., <i>Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management</i> , American Journal of Hematology 2020, 96(1): 145-162
CADTH 2021	https://cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_fedratynib_%28inrebic%29_comp.pdf (data dostępu: 13.12.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
CMNG 2020	Gupta V., Cerquozzi S., Foltz L. i in., Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group, <i>JCO Oncol Pract.</i> 2020, 16(7):351-359
ELN 2018	Barbui T., Tefferi A., Vanucchi A. M. i in., <i>Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet</i> , <i>Leukemia</i> 2018, 32: 1057-1069
G-BA 2021	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/662/ (data dostępu: 13.12.2021 r.)
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Guidelines Version 2.2021 Myeloproliferative Neoplasms</i> , 2021
NMPN 2017	Ahlstrand E., Andersen C. L., Andreasson B. i in., <i>Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis</i> , Nordic MPN Study Group, 2017
PTOK 2020	Góra-Tybor J., <i>Pierwotna mielofibroza</i> , Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020
RP Besremi 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 6/2021 z dnia 15 stycznia 2021 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Besremi, ropeginterferon alfa-2b, we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
RP Jakavi 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 176/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) –leczenie pomostowe przed allo-HST w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
RP Jakavi 2020b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 119/2020 z dnia 23 września 2020 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
RP Jakavi 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 120/2014 z dnia 12 maja 2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi Ruksolitynib w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”
RP Jakavi 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 48/2016 z dnia 5 sierpnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; Jakavi, ruksolitynib, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; Jakavi, ruksolitynib, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833 w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”