



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Vercyte (pipobroman) we wskazaniu:
czerwienica prawdziwa**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.16.2023

Data ukończenia: 14 listopada 2023 r.

Wykaz skrótów

ASA	kwask acetylosalicylowy
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
ANA	anagrelid
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Hct	hematokryt
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HU	hydroksymocznik
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PV	czerwienica prawdziwa (ang. <i>polycythemia vera</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WBC	liczba krwinek białych (ang. <i>white blood count</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	6
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
2. Rekomendacje kliniczne	8
3. Wskazanie dowodów naukowych	14
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
3.2. Opis badań włączonych do analizy	14
3.2.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	17
3.4. Podsumowanie i ograniczenia analizy	17
4. Opinie ekspertów klinicznych	19
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	20
6. Podsumowanie	22
7. Źródła	25
8. Załączniki	26
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	26

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: AOTM-RK-431-2/2013. Uprzednio, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa, w 2013 roku (SRP nr 36/2013¹, RPA nr 23/2013²).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2142.2023.1.KB z dnia 12.09.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte we wskazaniu czerwienica prawdziwa.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Vercyte do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 240,89 zł za opakowanie 25 mg, 30 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z sierpnia 2023 r.)

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. wydano zgody na refundację 282 opakowań po 30 tabletek produktu leczniczego Vercyte, pipobroman, tabletki 25 mg. Zgody dotyczyły 12 pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Vercyte w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Vercyte, Pipobroman, tabletki 25 mg	Czerwienica prawdziwa	12	30	282	67 930,98	-

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego wraz z omówieniem sposobu leczenia.

Klasyfikacja ICD-10: D45 – czerwienica prawdziwa

Definicja

Czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera – PV) to nowotwór mieloproliferacyjny Philadelphia-ujemny. Cechuje się zwiększonym wytwarzaniem erytrocytów (ich zwiększoną liczbą we krwi i/lub stężeniem hemoglobiny), przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Choroba rozwija się w wyniku

¹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/008/SRP/U_4_55_130204_stanowisko_36_Vercyte_pipobroman.pdf [data dostępu: 31.10.2023 r.]

²https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/008/REK/RP_23_2013_Vercyte_czerwienica.pdf [data dostępu: 31.10.2023 r.]

nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wywodzącego się z wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Najczęstszym i najważniejszym powikłaniem PV jest zakrzepica tętnicza i żylna.

Źródło: OT.4231.71.2022 Jakavi

Epidemiologia

Zapadalność na PV w Europie wynosi około 2,5/100 000 osób/rok. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Mediana wieku zachorowania wynosi 60–65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. rokiem życia.

Źródło: OT.4231.71.2022 Jakavi

Rokowanie

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

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

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

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

Systemy prognostyczne stosowane w PV dotyczą przede wszystkim ryzyka powikłań zakrzepowych, ponieważ one są główną przyczyną chorobowości i umieralności w tej chorobie. Do powszechnie przyjętych czynników ryzyka zakrzepicy w PV należą wiek powyżej 60 lat i przebyte epizody zakrzepowego w przeszłości. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cechuje przynajmniej jeden z wymienionych czynników. Ryzyko zakrzepicy zwiększa również liczba krwinek białych (ang. white blood cells, WBC) powyżej 10 G/l.

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

Tabela 2 Skala prognostyczna przeżycia chorych na czerwienicę prawdziwą [PTOK 2020]

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

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

Źródło: OT.4231.71.2022 Jakavi

2. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniach 27.10-30.10.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): <https://www.ebmt.org/>;
- European Hematology Association (EHA): <https://ehaweb.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- American Society of Hematology (ASH): <https://ashpublications.org/>.

W wyniku wyszukiwania włączono 9 dokumentów opisujących wytyczne dotyczące leczenia czerwienicy prawdziwej: polskie PTOK 2020, amerykańskie NCCN 2023, europejskie BJH 2021, ELN 2021, ESMO 2015, CEMPO 2018, Pan-London 2020, BSH 2018 oraz kanadyjskie AHS 2020. W wytycznych klinicznych PTOK 2020, ELN 2021, CEMPO 2018 oraz ESMO 2015 opisano zalecane schematy leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą w ramach I i II linii leczenia, wskazując na możliwość zastosowania flebotomii, kwasu acetylosalicylowego, interferonu alfa, hydroksymocznika lub inhibitorów JAK1/JAK2. W 3 wytycznych PTOK 2020, ELN 2021, ESMO 2015 dodatkowo wskazywano na możliwość rozważenia podania busulfanu: w ramach II linii leczenia (ESMO 2015), u pacjentów powyżej 70 r.ż. (PTOK 2020) czy u chorych w podeszłym wieku w ramach II linii leczenia (ELN 2021). W wytycznych BJH 2021, ESMO 2015, CEMPO 2018, AHS 2020 i BSH 2018 w II i III linii leczenia zalecany jest ruksolitynib w przypadku pacjentów z czerwienicą prawdziwą powyżej 60 roku życia z wysokim ryzykiem zakrzepowym, u których występuje nietolerancja bądź oporność na wcześniejsze leczenie hydroksymocznikiem. Głównym celem leczenia chorych na czerwienicę prawdziwą jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, a przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy mieć na uwadze ryzyko transformacji czerwienicy prawdziwej do ostrej białaczki szpikowej (AML). W większości odnalezionych wytycznych pipobroman nie jest wskazywany jako terapia rekomendowana w leczeniu PV. W polskich wytycznych PTOK 2020 wskazano, że zastosowanie w terapii pipobromanu zwiększa ryzyko wystąpienia transformacji białaczkowej u pacjentów z czerwienicą prawdziwą. W wytycznych BSH 2018 wskazano, że pipobroman, busulfan lub radioaktywny fosforan ³²P stosowany jest w III lub dalszej linii leczenia u chorych o krótszej spodziewanej długości życia. Z kolei wytyczne BJH 2021 wskazują, że stosowanie pipobromanu nie jest zalecane i może być zaakceptowane wyłącznie w wyjątkowych przypadkach, na przykład u starszych pacjentów (w wieku co najmniej > 75 lat), którzy nie mają innej alternatywy terapeutycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd zaleceń wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w czerwienicy prawdziwej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p><u>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerwienicę prawdziwą</u></p> <p>Celem leczenia chorych na PV jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględnić ryzyko transformacji PV do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) i post-PV MF. Decyzję o rodzaju terapii należy podjąć po ocenie ryzyka zakrzepowego u pacjenta.</p> <p>Wszyscy chorzy na PV powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu (Ht) poniżej 45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (ASA) (75–100 mg) (IA). Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. r.ż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego.</p> <p>Wysokie ryzyko zakrzepowe: wiek >60. r.ż. i/lub dodatni wywiad zakrzepowy</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie cytoredukujące II linii <ul style="list-style-type: none"> ○ HU (hydroksymocznik) lub IFNα (interferon α), lub busulfan (>70. r.ż.)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o ruksolitynib w przypadku oporności/nietolerancji HU (IA)</p> <p>Leczenie wspomagające przeciw świądowe: leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny a także fotochemioterapia PUVA (psoralen ultra-violet). U wszystkich chorych na PV należy zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka chorób układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej jest przeciwwskazane.</p> <p>Zastosowanie w terapii fosforu radioaktywnego, chlorambucylu i pipobromanu zwiększa ryzyko transformacji białaczkowej PV, natomiast hydroksymocznik (HU, hydroxyurea) i busulfan nie wykazują działania leukemogennego</p> <div data-bbox="363 510 1225 1108" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Czerwieńca prawdziwa] --> B[Ocena ryzyka zakrzepowego] B --> C[Niskie ryzyko 60. rz., bez wywiadu zakrzepowego] B --> D[Wysokie ryzyko > 60. rz. i/lub dodatni wywiad zakrzepowy] C --> E["• Krwioupusty • ASA"] D --> F["• Krwioupusty • ASA i/lub VKA w przypadku przebytej zakrzepicy • Leczenie cytoredukujące I linii — HU lub IFNα • Leczenie cytoredukujące II linii — HU lub IFNα, lub busulfan (> 70. rz.) — ruksolitynib w przypadku oporności/nietolerancji HU"] </pre> </div> <p>Ryc. 1 Schemat leczenia chorych na czerwieńcę prawdziwą wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i> I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności; II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów niższa jakość metodologiczna lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – Prospektywne badania kohortowe; IV – Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i> A – Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe; D – Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane; E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne rezultaty, nigdy nie zalecane.</p>
NCCN 2023 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów mieloproliferacyjnych – w tym czerwieńcy prawdziwej</u></p> <p><u>Leczenie czerwieńcy prawdziwej wysokiego ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o aspiryna (81–100 mg/dzień); o upuszczanie krwi (w celu utrzymania hematokrytu <45%). <p>Schematy terapii cytoredukcyjnej (preferowane schematy):</p> <ul style="list-style-type: none"> o hydroksymocznik lub peginterferon alfa-2a; o ropeginterferon alfa-2b; o inny rekomendowany schemat: ropeginterferon alfa-2b-njft <p>Wskazane jest monitorowanie wystąpienia nowych przypadków zakrzepicy lub krwawienia oraz ocena symptomów progresji choroby co 3-6 miesięcy lub częściej, w zależności od zaleceń klinicznych.</p> <p><u>Dalsze postępowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o odpowiednia odpowiedź na leczenie – kontynuacja leczenia; o niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> o potencjalne wskazania do rozpoczęcia terapii cytoredukcyjnej: <ul style="list-style-type: none"> – nietolerancja lub oporność na hydroksymocznik lub peginterferon alfa-2a;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> – nowa zakrzepica lub poważne krwawienie związane z chorobą; – częste puszczanie krwi lub nietolerancja flebotomii; – splenomegalia; – postępująca trombocytoza i/lub leukocytoza; – objawy związane z chorobą (tj. świąd, nocne poty, zmęczenie); <ul style="list-style-type: none"> o preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> – udział w badaniu klinicznym; – ruksolitynib (kategoria 1); – inne rekomendowane schematy (jeśli nie były wcześniej stosowane): ropeginterferon alfa-2b, hydroksymocznik, peginterferon alfa-2a; o progresja na choroby – zalecane postępowanie jak w przypadku mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (post-PV MF) i/lub zaawansowanej mielofibrozy (MF)/ ostrej białaczki szpikowej (AML). <p>Wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2A, chyba, że wskazano inaczej.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych</u> <i>Kategorie dowodów: 1 – rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, stwierdzono jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest odpowiednia; 2A – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, stwierdzono jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest odpowiednia; 2B – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, stwierdzony konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa; 3 – w oparciu o dowolny poziom dowodów, istnieje poważny brak zgody NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategorie preferencji: Preferowana interwencja – interwencja o doskonale udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, przystępna cenowo; Inne rekomendowane interwencje – interwencje nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dokładnych danych, mniej przystępne cenowo dla uzyskania podobnych wyników; Interwencja przydatna w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określone wraz z rekomendacją).</i></p>
<p>BJH 2021 (Belgia)</p>	<p>Wytyczne leczenie czerwienicy prawdziwej.</p> <p>Leczenie pacjentów z PV <u>niskiego ryzyka</u> obejmuje terapię przeciwplytkową i flebotomię w celu osiągnięcia docelowego Hct poniżej 45%.</p> <p>Leczenie pacjentów z PV <u>wysokiego ryzyka</u> obejmuje terapię przeciwplytkową, flebotomię i leczenie cytoredukcyjne w celu osiągnięcia docelowego Hct poniżej 45%.</p> <p><u>Leczenie I linii:</u></p> <p>W przeszłości chlorambucyl, radioaktywny fosforan (³²P) i pipobroman były stosowane jako terapia mielosupresyjna u pacjentów z PV kosztem wysokiego ryzyka wtórnych nowotworów złośliwych i zwłóknienia szpiku. Obecnie ich stosowanie nie jest praktykowane i może być zaakceptowane tylko w bardzo wyjątkowych przypadkach, na przykład u starszych pacjentów (co najmniej > 75 lat), którzy nie mają innej alternatywy terapeutycznej.</p> <p>Obecnie hydroksymocznik jest lekiem cytoredukcyjnym pierwszego rzutu w PV wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Leczenie II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o ruksolitynib o busulfan o interferon alfa (IFN-α) i pegylowany interferon alfa (PEG-IFNα) <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> nie wskazano</p>
<p>ELN 2021 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące cytoredukcyjnej terapii lekowej u pacjentów z czerwienicą prawdziwą</u></p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Pacjentom z czerwienicą prawdziwą, którzy otrzymują hydroksymocznik zaleca się zmianę leczenia na inny lek cytoredukcyjny, jeśli spełniają co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Nietolerancja hydroksymocznika z powodu toksyczności stopnia 3-4 lub przedłużającej się toksyczności niehematologicznej stopnia 2 (np. objawy śluzówkowo-skórne, objawy żołądkowo-jelitowe, gorączka lub zapalenie płuc) przy dowolnej dawce (konsensus: 100%, silna rekomendacja). o Nietolerancja hydroksymocznika z powodu toksyczności hematologicznej (hemoglobina <100 g/L, liczby płytek krwi <100 × 10⁹ komórek na L, lub liczby neutrofilów <1 × 10⁹ komórek na L) przy najniższej dawce hydroksymocznika pozwalającej na osiągnięcie odpowiedzi (konsensus: 100%; siła zalecenia: silna). o Rozwój nowotworów skóry typu non-melanoma (konsensus: 80%; siła rekomendacji: słaba) o Występowanie zdarzeń naczyniowych: istotne klinicznie krwawienie, zakrzepica żylna lub zakrzepica tętnicza (konsensus: 80%; siła zalecenia: słaba) <p>U pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy otrzymują hydroksymocznik należy rozważyć zmianę na inny lek cytoredukcyjny jeśli wykazują niewystarczającą odpowiedź kliniczną na hydroksymocznik (w dawce ≥1-5 g na dobę przez co najmniej 4 miesiące i bez zgłaszania nietolerancji), określoną przez co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Utrzymujące się objawy związane z chorobą: całkowita liczba objawów co najmniej 20 lub wynik swędzenia co najmniej 10 przez co najmniej 6 miesięcy (konsensus: 92%; siła zalecenia: silna). Utrzymujące się objawy związane z chorobą: całkowita liczba objawów wynosząca co najmniej 20 lub wynik swędzenia co najmniej 10 przez co najmniej 6 miesięcy (konsensus: 92%; siła zalecenia: silna) zalecenia: silne) • Trwała trombocytoza: liczba płytek krwi $>1000 \times 10^9$ komórek na L, objawy mikronaczyńnicowe lub oba, utrzymujące się przez ponad niż 3 miesiące (konsensus: 92%; siła zalecenia: słaba.) • Objawowa lub postępująca splenomegalia: zwiększenie wielkości śledziony o więcej niż 5 cm od lewego brzożu kostnego w ciągu 1 roku (konsensus: 83%; siła zalecenia: słaba) • Postępujący (co najmniej 100% wzrost, jeśli liczba wyjściowa wynosi $<10 \times 10^9$ komórek na L lub co najmniej 50% wzrost, jeśli wyjściowa liczba wynosi $>10 \times 10^9$ komórek na L) i utrzymująca się leukocytoza (liczba leukocytów $>15 \times 10^9$ komórek na L potwierdzona w ciągu 3 miesięcy; konsensus: 75%; siła zalecenia: słaba). Niewystarczająca kontrola hematokrytu: konieczność wykonania sześciu lub więcej flebotomii w ciągu roku w celu utrzymania hematokrytu poniżej 45% (konsensus: 83%; siła zalecenia: słaba). <p>U pacjentów leczonych hydroksymocznikiem, którzy wymagają zmiany terapii, ruksolitynib lub interferon alfa powinny być wybrane na podstawie indywidualnych cech klinicznych – w szczególności wieku, wielkości śledziony, objawów, nowotworów skóry w wywiadzie oraz preferencji pacjenta (konsensus: 80%; siła zalecenia: słaba).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji</u></p>
ESMO 2015 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych bez chromosomu Filadelfia, w tym czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>Celem leczenia jest zmniejszenie ryzyka zakrzepicy i krwotoku, kontrola objawów i być może zmniejszenie ryzyka progresji. Wyleczenie nie jest obecnie możliwe.</p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wybór leków powinien być dokładnie przeanalizowany, ponieważ niektóre leki podawane po HU mogą zwiększać ryzyko rozwoju ostrej białaczki [II, B]; ○ U wybranych pacjentów leki alkilujące, takie jak busulfan, mogą być przydatne, w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazań do innych terapii, chociaż charakteryzują się one zwiększonym ryzykiem indukcji białaczki [III, C]; ○ W badaniu III fazy wykazano przewagę ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w zakresie kontroli hematokrytu i splenomegalii u pacjentów z PV z opornością lub nietolerancją HU. Wyniki te sugerują, że ruksolitynib może być nową opcją w leczeniu drugiego rzutu w PV [I, A]. <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I – Dowody z co najmniej jednego dużego badania RCT o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań RCT bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności; II – Małe badania RCT lub duże badania RCT z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – Prospektywne badania kohortowe; IV – Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u> A – Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</p>
CEMPO 2018 (Europa)	<p><u>Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>II linia leczenia – algorytm leczenia</p> <p>Pacjenci wysokiego ryzyka zakrzepowego, wiek <70 lat bez poważnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ hydroksymocznik lub inhibitor JAK1/JAK2 (wskazany u pacjentów wysokiego ryzyka w wieku <70 lat ze słabą tolerancją lub opornością na leczenie pierwszego rzutu). <p>Pacjenci wysokiego ryzyka, wiek ≥ 70 lat lub z poważnymi chorobami współistniejącymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitor JAK1/JAK2 (wskazany u pacjentów wysokiego ryzyka w wieku ≥ 70 lat ze słabą tolerancją lub opornością na leczenie pierwszego rzutu). <p>Pacjenci z PV, u których nie powiodła się terapia hydroksymocznikiem, mogą być również skutecznie leczeni busulfanem. W wytycznych wskazano, iż istnieje konsensus co do stosowania busulfanu u pacjentów w podeszłym wieku z grupy wysokiego ryzyka tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia okazały się nieskuteczne.</p> <p>U pacjentów z PV, którzy nie tolerują lub nie reagują na leczenie hydroksymocznikiem lub INF-alfa stosowany może być anagrelid. Stosowanie anagrelidu w PV jest jednak ograniczone do sytuacji, w których skrajna trombocytoza rozwija się w epizody zakrzepowo-krwotoczne.</p> <p>Ruksolitynib, inhibitor JAK1/JAK 2, wykazał korzyści kliniczne u pacjentów z PV w zakresie kontroli hematokrytu, zmniejszenia objętości śledziony i poprawy objawów, a także u pacjentów z opornością lub nietolerancją na hydroksymocznik lub interferon. W kilku krajach członkowskich CEMPO, stosowanie zostało zaakceptowane jako terapia drugiego rzutu u pacjentów opornych na hydroksymocznik.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie wskazano</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Pan-London 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów mieloproliferacyjnych – w tym czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>Celem leczenia PV jest zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowych i krwotocznych oraz długotrwałe zmniejszenie ryzyka transformacji do mielofibrozy.</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni stosować niskie dawki aspiryny (chyba, że istnieją przeciwwskazania).</p> <p><u>Terapia drugiego rzutu PV (u pacjentów opornych/nietolerujących terapii pierwszego rzutu lub u których wystąpi pierwotna mielofibroza lub postępująca splenomegalia po podaniu hydroksymocznika):</u></p> <p>Pacjenci w wieku >75 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> o busulfan lub rozważenie terapii skojarzonej z HU (hydroksymocznik) i ANA (anagrelid) lub PEG-interferonem (III poziom dowodów). <p>Pacjenci w wieku <75 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> o rozważenie PEG-IFN lub rozważenie terapii skojarzonej z HU i ANA (III poziom dowodów). <p><u>Pacjenci wysokiego ryzyka >65 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o druga linia leczenia: badanie kliniczne lub pegylowany interferon, w przypadku pacjentów >75 lat: busulfan lub ³²P (IV poziom dowodów). <p><u>Pacjenci wysokiego ryzyka <65 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o druga linia leczenia: rozważenie badania klinicznego lub podanie pegylowanego interferonu bądź hydroksymocznika (IV poziom dowodów). <p>Ruksolitynib, inhibitor JAK1 i JAK2, został zarejestrowany do stosowania u pacjentów z PV opornych/nietolerujących HU, których objawy są ciężkie i niekontrolowane za pomocą standardowej terapii.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji</i></p>
<p>AHS 2020 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>Głównym celem terapii PV jest zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-krażeniowym i kontrola objawów choroby. Obecnie dostępne formy terapii PV nie prowadzą do wyleczenia choroby.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek ≥ 60 lat i/lub historia zakrzepicy)</u></p> <p>Terapię cytoredukcyjną można rozważyć indywidualnie (niezależnie od ryzyka) u pacjentów z dowolną z następujących cech: ekstremalną trombocytozą (wartość płytek krwi ≥ 1 500 x 10⁹/l) lub w przypadku, gdy trombocytoza jest związana z krwawieniem lub nabytą chorobą von Willebranda (avWD); postępującą leukocytozą (≥ 20-25x10⁹/l); objawową splenomegalią; ciężkimi objawami związanymi z czerwienicą prawdziwą; nietolerancją flebotomii.</p> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o alternatywna terapia niż zastosowana w ramach I linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> o hydroksymocznik – w przypadku wcześniejszego leczenia interferonem-α, o interferon-α – w przypadku nietolerancji / oporności na leczenie hydroksymocznikiem, zalecany u młodszych pacjentów; o ruksolitynib – w przypadku nietolerancji lub oporności na leczenie hydroksymocznikiem w I linii leczenia, zalecany u młodszych i starszych pacjentów; o busulfan – jego zastosowanie może być rozważone u niektórych starszych pacjentów w przypadku nietolerancji lub oporności na leczenie hydroksymocznikiem w I linii leczenia. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie wskazano</i></p>
<p>BSH 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia czerwienicy prawdziwej</u></p> <p>U wszystkich chorych należy zredukować ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (głównej przyczyny zgonów). Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu <45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg) [1A]. W przypadku wystąpienia niedoboru żelaza spowodowanego upustami krwi należy podawać żelazo pod ścisłą kontrolą lekarza.</p> <p>U chorych powinno dążyć się do poziomu hematokrytu <0,45 [1A] oraz stosować niskie dawki ASA (kwas acetylosalicylowy) (75-100 mg).</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych należy rozważyć rozpoczęcie terapii cytoredukcyjnej.</p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o HU (hydroksymocznik) lub interferon zamiennie względem I linii leczenia [1A]. o pegylowany interferon, u chorych, którzy otrzymywali niepegylowany interferon w ramach I linii leczenia i go nie tolerowali [1A]. o ruksolitynib u chorych z opornością lub nietolerancją HU [1A]. <p><u>Leczenie III lub dalszych linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o ruksolitynib (w ramach III linii leczenia) u chorych z opornością lub nietolerancją HU [1A]. o busulfan lub ³²P lub pipobroman u chorych o krótszej spodziewanej długości życia [1B]. o zastosowanie anagrelidu w terapii skojarzonej z HU może być korzystne u chorych, u których osiągnięcie kontroli poziomu trombocytów jest utrudnione [2C]. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>1A – Silna rekomendacja (stosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>z badania randomizowanego (RCT) bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych; 1B – Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych; 2C – Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążeń lub korzyści, ryzyko i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków.</i></p>

Skróty: HU – hydroksymocznik, PV – czerwienica prawdziwa (*ang. polycythemia vera*), AML – ostra białaczka szpikowa (*ang. acute myeloid leukemia*), ASA – kwas acetylosalicylowy, Hct – hematokryt, ANA – anagrelid

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu aktualizacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 24-25.10.2023 r., a jako datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto 10.01.2013 r. (raport AOTM-RK-431-2/201).

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 8.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Kryteria włączenia publikacji do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z czerwienicą prawdziwą	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Vercyte, pipobroman	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy tj. badanie międzynarodowe Tefferi 2013 – wielośrodkowe retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe w którym brało udział 7 ośrodków (z Włoch, Austrii i Stanów Zjednoczonych) oceniające przeżycie całkowite i ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej u 1545 pacjentów z czerwienicą prawdziwą.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania pierwotnego włączonego do przeglądu.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tefferi 2013 Źródło finansowania: Nie podano. Konflikt interesów: Autorzy nie zgłosili konfliktu interesu.</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe kohortowe retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym brało udział siedem ośrodków z Włoch, Austrii i Stanów Zjednoczonych bez grupy kontrolnej. Populacja: pacjenci z czerwienicą prawdziwą, u których mediana wieku wynosiła 61 lat Interwencja: nie ograniczano</p> <ul style="list-style-type: none"> • pipobroman, • pipobroman + hydroksymocznik/busulfan, • busulfan, • busulfan + hydroksymocznik, • hydroksymocznik <p>Okres obserwacji: mediana 6,9 lat (0-39)</p>	<p>Uczestnikami badania byli pacjenci z czerwienicą prawdziwą zdefiniowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z czerwienicą prawdziwą zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami diagnostycznymi WHO z 2008 roku; • dostępność danych klinicznych i laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 1 roku od rozpoznania i przed rozpoczęciem leczenia cytoredukcyjnego, • data rozpoznania choroby po 1970 roku oraz wiek ≥ 18 lat. <p>Kryteria wyłączenia: Nie podano. Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ogółem n=1545 • pacjenci >61 roku życia n=743 • pacjenci ≤ 61 roku życia n=802 • pipobroman n=124 • pipobroman + hydroksymocznik/busulfan n=41 • busulfan n=35 • busulfan + hydroksymocznik n=33 • hydroksymocznik n= 789 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite u osób z czerwienicą prawdziwą; • transformacja do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML).

3.2.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tefferi 2013

Kryteria kwalifikacji do badania obejmowały spełnienie kryteriów diagnostycznych WHO z 2008 r., dostępność informacji klinicznych oraz laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 1 roku od diagnozy i przed rozpoczęciem leczenia cytoredukcyjnego, data rozpoznania choroby po 1970 roku oraz wiek pacjenta ≥ 18 lat. Po zatwierdzeniu przez odpowiednią komisję rewizyjną, siedem ośrodków z Włoch, Austrii i Stanów Zjednoczonych przekazało informacje diagnostyczne i uzupełniające dotyczące 1818 pacjentów, u których zdiagnozowano czerwienicę prawdziwą. Dwóch badaczy, którzy dokonali przeglądu wszystkich przypadków, w oparciu o kryteria włączenia ostatecznie do badania zakwalifikowali 1545 pacjentów. W momencie rozpoznania mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat (10% było w wieku poniżej 40 lat), a rozkład płci był zbliżony i wynosił 1:1.

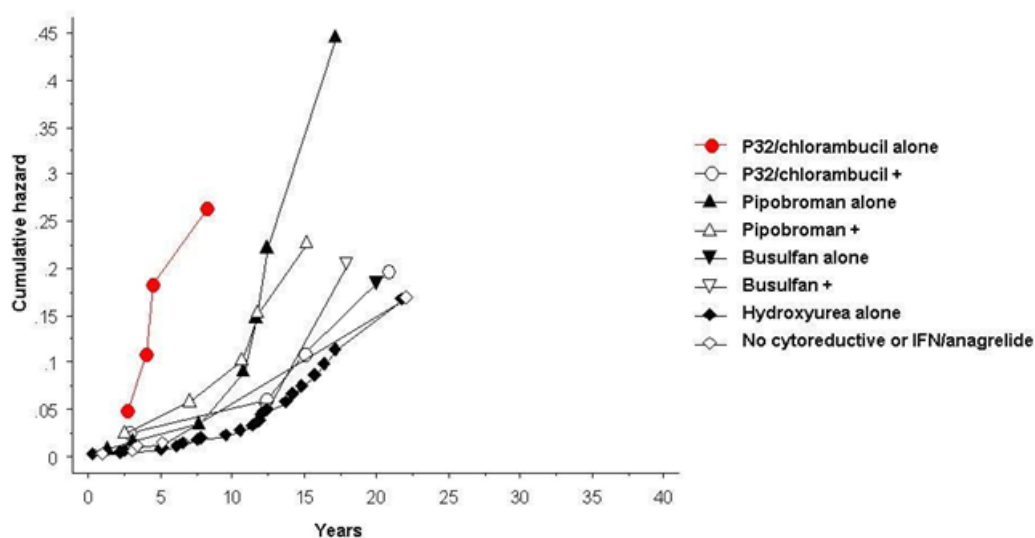
Przeżycie całkowite

Czas przeżycia całkowitego został określony dla kohorty pacjentów z PV i porównany względem kohorty populacji USA, wyniki w podgrupach dotyczyły wyłącznie parametrów klinicznych i odnoszących się do charakterystyki pacjentów, np. wieku. Nie przedstawiono wyników względem zastosowanych terapii, tym samym nie da się określić wpływu pipobromanu na przeżycie całkowite chorych z czerwienicą prawdziwą.

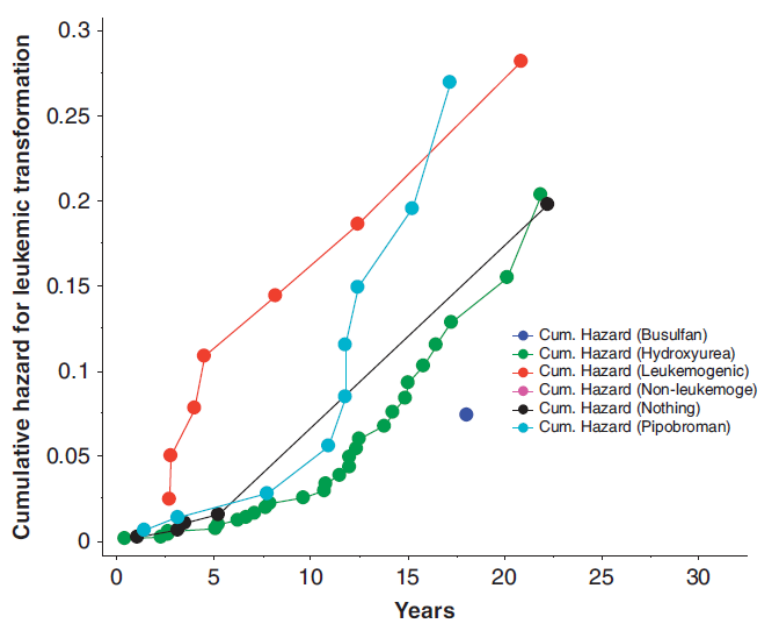
Transformacja białaczkowa

Łącznie udokumentowano 50 (3%) przypadków ostrej białaczki szpikowej po PV, które wystąpiły po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,8 roku (zakres 0,5-22,3) od diagnozy. Zarówno jednoczynnikowe, jak i wieloczynnikowe analizy parametrów w momencie rozpoznania PV wykazały starszy wiek (hazard względny (ang. hazard ratio, HR)=6,3; 95% CI: 1,8–22,0), nieprawidłowy kariotyp (HR=3,9; 95% CI: 1,2–13,1) i liczbę leukocytów $\geq 15 \cdot 10^9/l$ (HR=3,9; 95% CI: 1,3–11,6) jako niezależne czynniki ryzyka dla krótszego czasu przeżycia wolnego od białaczki. W analizie zastosowano konkretny poziom odcięcia leukocytów w oparciu o wcześniejsze zgłoszone obserwacje dotyczące jego związku z transformacją do AML w PV. W wyniku przeprowadzenia analizy jednoczynnikowej odnotowano zależność pomiędzy transformacją do ostrej białaczki szpikowej a ekspozycją na P32 lub sam chlorambucyl (p=0,007), ekspozycją na sam pipobroman (p=0,008) oraz ekspozycją na pipobroman + hydroksymocznik lub busulfan (p=0,03) (Rycina 1). Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca wiek jako zmienną

towarzyszącą potwierdziła uzyskane zależności, wyznaczony współczynnik HR (95% CI) wynosił 2,1 (1,1-3,9) dla starszego wieku, 4,8 (1,2-18,4) dla samego P32/chlorambucilu, 3,9 (1,2-12,3) dla samego pipobromanu i 4,1 (1,2-14,2) dla pipobromanu + hydroksymocznika/busulfanu. Powyższe zależności zostały utrzymane, gdy w modelu wieloczynnikowym uwzględniono liczbę leukocytów wynoszącą ≥ 15 10⁹/l, natomiast w przypadku nieprawidłowego kariotypu niewielka liczba odnotowanych przypadków nie pozwoliła na dodatkową analizę z kariotypem jako zmienną towarzyszącą. Podobne wyniki uzyskano, gdy w analizie uwzględniono wyłącznie początkowo stosowane leki cytotoredukcyjne (Rycina 2). Odnotowano zależność między ekspozycją na pipobroman a transformacją białaczkową, uwidoczniła się w późniejszym punkcie czasowym w porównaniu z tym obserwowanym w przypadku P32/chlorambucylu (Rycina 1, Rycina 2). Ekspozycja na monoterapię busulfanem ($p=0,91$), monoterapię hydroksymocznikiem ($p=0,23$) lub terapię busulfanem oraz hydroksymocznikiem łącznie ($p=0,44$) nie była związana z transformacją do ostrej białaczki szpikowej.



Rycina 1. Skumulowana częstość występowania i czas do wystąpienia transformacji białaczkowej PV wśród 1545 pacjentów stratyfikowanych względem zastosowanych leków cytotoredukcyjnych



Rycina 2. Skumulowana częstość występowania i czas do wystąpienia transformacji białaczkowej PV wśród 1545 pacjentów stratyfikowanych względem pierwszego leku cytotoredukcyjnego, który został zastosowany

3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Vercyte

Pipobroman jest cytotoksycznym środkiem alkilującym, który może prowadzić do rozwoju wtórnych nowotworów i białaczek w długim okresie, szczególnie jeśli leczenie jest przedłużone, co uzasadnia regularne monitorowanie kliniczne.

- badanie hemogramu i liczby retikulocytów należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie w trakcie leczenia;
- leczenie można rozpocząć tylko wtedy, gdy liczba białych krwinek przekracza $3000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi przekracza $150\,000/\text{mm}^3$;
- wstrzymać leczenie, jeśli liczba białych krwinek spadnie poniżej $3000/\text{mm}^3$ lub jeśli liczba płytek krwi spadnie poniżej $150\,000/\text{mm}^3$, a leczenie można ostrożnie wznowić po przywróceniu liczby białych krwinek lub płytek krwi do normy;
- często zgłaszano niedokrwistość zależną od dawki, na którą zazwyczaj odpowiadano transfuzją krwi i zmniejszeniem dawki leku.

Produkt leczniczy Vercyte należy stosować ostrożnie u pacjentów niedawno poddanych radioterapii lub chemioterapii cytotatycznej (ryzyko nasilenia działania cytopenicznego). Leku nie należy przyjmować razem z szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane wirusy.

Vercyte jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy pipobroman i jego metabolity przechodzą do mleka matki. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków. Karmienie piersią powinno być przerwane podczas leczenia pipobromanem.

Do działań niepożądanych opisanych w charakterystyce produktu leczniczego Vercyte należą: zaburzenia trawienia, nudności, wymioty, biegunka, skurcze brzucha, wysypka, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, aplazja szpiku kostnego (czasami nieodwracalna), nieokreślone łagodne nowotwory złośliwe (w tym torbiele i polipy), ostra białaczka, zespoły mielodysplastyczne, mielofibroza i nowotwory lite były zgłaszane w literaturze i w danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

3.4. Podsumowanie i ograniczenia analizy

W ramach aktualizacji wyszukiwania do analizy włączono wielośrodkowe retrospektywne badanie Tefferi 2013, w którym oceniano przeżycie całkowite i ryzyko wystąpienia transformacji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (N=1545).

Czas przeżycia całkowitego został określony dla kohorty pacjentów z PV i porównany względem kohorty populacji USA, analiza w podgrupach dotyczyła wyłącznie parametrów klinicznych i odnoszących się do charakterystyki pacjentów, np. wieku. Nie przedstawiono wyników względem zastosowanych terapii, tym samym nie da się określić wpływu pipobromanu na przeżycie całkowite chorych z czerwienicą prawdziwą.

W badaniu udokumentowano 50 (3%) przypadków ostrej białaczki szpikowej po PV, które wystąpiły po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,8 roku (zakres 0,5-22,3) od diagnozy. W wyniku przeprowadzonej analizy jednoczynnikowej odnotowano istotną statycznie zależność pomiędzy transformacją do ostrej białaczki szpikowej a ekspozycją na sam pipobroman ($p=0,008$) oraz ekspozycją na pipobroman + hydroksymocznik lub busulfan ($p=0,03$). Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca wiek jako zmienną towarzyszącą potwierdziła uzyskane zależności, współczynnik HR (95% CI) wyniósł 3,9 (1,2-12,3) dla samego pipobromanu i 4,1 (1,2-14,2) dla pipobromanu + hydroksymocznika/busulfanu. W publikacji nie przedstawiono wartości parametru p dla analizy wieloczynnikowej. Powyższe wyniki są spójne z wynikami prospektywnego badania obserwacyjnego Finnazzi 2005, przedstawionym w poprzednim raporcie, w którym odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia AML lub MDS u pacjentów przyjmujących pipobroman w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem lub poprzez upusty krwi. Nie wykazano związku pomiędzy terapią hydroksymocznikiem, interferonem lub upustami krwi a występowaniem AML/MDS.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak nowych dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania substancji czynnej pipobroman.

W poprzednim raporcie AOTM-RK-431-2/2013 do analizy w zakresie skuteczności włączono jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną Francuskiej Grupy Ekspertów ds. Czerwienicy – publikacje

Nayean 1997 oraz Kiladjian 2011 oraz dwa jednoośrodkowe badania obserwacyjne Passamonti 2000 i Passamonti 2003. Badanie RCT porównywało skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pipobromanu i hydroksymocznika. Całkowitą remisję hematologiczną odnotowano u prawie wszystkich pacjentów z wyjątkiem 5 (3 na 142 stosujących pipobroman oraz 2 na 150 stosujących hydroksymocznik). Prawidłowy poziom hematokrytu utrzymywał się u 90% pacjentów leczonych pipobromanem oraz u 82% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem. W grupie stosującej pipobroman odnotowano istotnie statystycznie krótsze przeżycie całkowite, mediana wynosiła 15,4 lata (95% CI: 13,4; 17), względem grupy leczonej hydroksymocznikiem gdzie mediana przeżycia całkowitego wynosiła 20,3 lata (95% CI: 16,4; 25, p=0,008). Wśród pacjentów, którzy w trakcie okresu follow-up zmienili leczenie z hydroksymocznika na pipobroman, istotnie statystycznie wzrosło ryzyko zgonu (HR=2,06, CI:1,09; 3,87, p=0,023) w porównaniu do pacjentów leczonych tylko hydroksymocznikiem. Nie odnotowano wzrostu ryzyka zgonu wśród pacjentów zmieniających terapię z pipobromanu na hydroksymocznik. Wśród pacjentów leczonych pipobromanem zaobserwowano niższą częstość występowania mielofibrozy, większą częstość występowania białaczki limfoblastycznej oraz zespołu mielodysplastycznego w porównaniu do leczonych hydroksymocznikiem. Wyniki te nie były jednak istotnie statystycznie. Zgodnie z wynikami badania Passamonti 2000 remisję hematologiczną osiągnięto u 94% pacjentów stosujących pipobroman w okresie wynoszącym średnio 13 tygodni (zakres 6–48) od rozpoczęcia leczenia. Natomiast w badaniu Passamonti 2003 całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 100% (51/51) leczonych pipobromanem.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Vercyte do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 240,84 zł za opakowanie 25 mg, 30 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z sierpnia 2023 r.)

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 wydano zgody na refundację 282 opakowań po 30 tabletek produktu leczniczego Vercyte, pipobroman, tabletki 25 mg na łączną kwotę 67 930,98 zł. Zgody dotyczyły 12 pacjentów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez MZ w ramach importu docelowego obecnie nie są sprowadzane inne produkty lecznicze lub śsspż w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2014-2022 liczebność pacjentów z rozpoznaniem głównym czerwieńca prawdziwa (ICD-10: D45) wyniosła w przybliżeniu od 9,2 tys. do 11,3 tys. w skali roku. Natomiast zgodnie z oszacowaniami eksperta przedstawionymi w poprzednim raporcie nr AOTM-RK-431-2/2013, liczebność populacji docelowej wynosi 100 osób rocznie. Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski wskazał pipobroman jako lek kolejnego rzutu, kiedy metody stosowane w I (upusty krwi, hydroksymocznik) bądź II (interferon) linii leczenia nie przynoszą skutków bądź występują przeciwwskazania do stosowania tych leków.

Uwzględniając informacje odnalezione w wytycznych praktyki klinicznej oraz opinię eksperta uznano, że lek Vercyte będzie stosowany w III lub dalszych liniach leczenia po wyczerpaniu dostępnych opcji terapeutycznych.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ (źródło: AWA nr OT.4231.71.2022)

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów								
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
ICD-10: D45	9 172	9 413	9 845	10 223	10 383	10 835	10 364	11 363	9 420

Zgodnie z oszacowaniami wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi:

- 66 206,95 zł (min: 54 498,25; maks.: 77 915,64) dla wariantu podstawowego – przyjęto liczebność populacji wynoszącą 10 pacjentów w oparciu o aktualne dane dotyczące liczebności pacjentów dla której produkt leczniczy Vercyte został sprowadzony w przeciągu roku.
- 662 069,45 zł (min.: 544 982,53; maks.: 779 156,38) dla wariantu maksymalnego – przyjęto liczebność populacji wynoszącą 100 pacjentów w oparciu o opinię prof. dr hab. Kazimierza Kuliczkowskiego przedstawioną w 2013 roku w raporcie nr AOTM-RK-431-2/2013.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe oszacowania są związane z ograniczeniami, wynikającym z indywidualnego okresu leczenia oraz czasu do uzyskania remisji choroby. W niniejszych oszacowaniach założono, że wszyscy pacjenci będą stosować leczenie przez pełen rok oraz założono konserwatywnie wyższą dawkę początkową wynoszącą 1,25 mg/kg/dzień zgodną z badaniem RCT (Nayean 1997, Kiladjian 2011) zamiast 1 mg/kg/dzień raportowaną w badaniach obserwacyjnych. Powyższe, może prowadzić do zawyżenia wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku sprowadzania leku Vercyte w ramach importu docelowego. Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez NFZ, natomiast nie uwzględnia potencjalnego wpływu na efekty zdrowotne.

Tabela 7. Koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Vercyte przypadający na 1 pacjenta

Technologia medyczna	Wariant	Koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]	Komentarz/Źródło
Vercyte, tabl, 25 mg	Koszt za dawkę początkową na dobę	34,15	– Koszt = 0,34 zł/mg Dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL sierpnia 2023 r., do ceny netto doliczono marżę detaliczną oraz odliczono opłatę ryczałtową.
	Koszt za dawkę podtrzymująca na dobę (min.-maks.)	8,54-17,08	– Dawka początkowa: 1,25 mg/kg na dzień – Dawka podtrzymująca: 0,4-0,7 mg/kg na dzień Źródło: badanie Kiladjan 2011 – masa ciała, średnia (SD) [kg] = 78,60 (14,59) Źródło: Badania RESPONSE i RESPONSE-2 w oparciu o dane przedstawione w AWA nr OT.4231.71.2022 W oszacowaniach przyjęto brak dzielenia tabletek, dawkę zaokrąglono do całości.

Tabela 8. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Vercyte przypadający na populację docelową

Technologia medyczna	Wariant		Roczny koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]	Komentarz/Źródło
Vercyte, tabl, 25 mg	N=10	Dawka podtrzymująca min.	54 498,25	Liczebność populacji zgodnie danymi MZ dot. liczebności populacji sprowadzającej Vercyte w ramach importu docelowego – w okresie W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 wydano zgody dla 12 osób, na tej podstawie określono, że liczebność populacji wyniesie proporcjonalnie 10 osób w ciągu roku. Koszty zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w Tabela 7. W oparciu o badanie Passamonti 2000, w którym uzyskano remisję hematologiczną osiągnięto u 94% pacjentów stosujących pipobroman w okresie wynoszącym średnio 13 tygodni (zakres 6–48) od rozpoczęcia leczenia założono, że dawka początkowa będzie kontynuowana przez 13 tygodni. Dawka podtrzymująca będzie stosowana przez pozostały okres leczenia. Przyjęto, że pipobroman będzie stosowany przez pełen rok.
		Dawka podtrzymująca maks.	77 915,64	
		Wariant uśredniony	66 206,95	
	N=100	Dawka podtrzymująca min.	544 982,53	Liczebność populacji zgodnie z oszacowaniami eksperta Prof. dr hab. Kazimierza Kulickowskiego koszty zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w Tabela 7 W oparciu o badanie Passamonti 2000, w którym uzyskano remisję hematologiczną osiągnięto u 94% pacjentów stosujących pipobroman w okresie wynoszącym średnio 13 tygodni (zakres 6–48) od rozpoczęcia leczenia założono, że dawka początkowa będzie kontynuowana przez 13 tygodni. Dawka podtrzymująca będzie stosowana przez pozostały okres leczenia. Przyjęto, że pipobroman będzie stosowany przez pełen rok.
		Dawka podtrzymująca maks.	779 156,38	
		Wariant uśredniony	662 069,45	

6. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: AOTM-RK-431-2/2013. Uprzednio, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa, w 2013 roku (SRP nr 36/2013³, RPA nr 23/2013⁴).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2142.2023.1.KB z dnia 12.09.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte we wskazaniu czerwienica prawdziwa.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Vercyte do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 240,89 zł za opakowanie 25 mg, 30 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z sierpnia 2023 r.)

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. wydano zgody na refundację 282 opakowań po 30 tabletek produktu leczniczego Vercyte, pipobroman, tabletki 25 mg. Zgody dotyczyły 30 pacjentów.

Problem zdrowotny

Czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera – PV) to nowotwór mieloproliferacyjny Philadelphia-ujemny. Cechuje się zwiększonym wytwarzaniem erytrocytów (ich zwiększoną liczbą we krwi i/lub stężeniem hemoglobiny), przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masy erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Choroba rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wywodzącego się z wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Najczęstszym i najważniejszym powikłaniem PV jest zakrzepica tętnicza i żylna.

Zapadalność na PV w Europie wynosi około 2,5/100 000 osób/rok. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Mediana wieku zachorowania wynosi 60–65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. rokiem życia.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania włączono 9 dokumentów opisujących wytyczne dotyczących leczenia czerwienicy prawdziwej: polskie PTOK 2020, międzynarodowe NCCN 2023, europejskie BJH 2021, ELN 2021, ESMO 2015, CEMPO 2018, Pan-London 2020, BSH 2018 oraz kanadyjskie AHS 2020. W większości odnalezionych dokumentów nie wskazano pipobromanu jako rekomendowanej opcji terapeutycznej w PV. W polskich wytycznych PTOK 2020 zwrócono uwagę, że zastosowanie pipobromanu zwiększa ryzyko transformacji białaczkowej PV. W wytycznych BSH 2018 wskazano, że pipobroman stosowany jest w III lub dalszej linii leczenia u chorych o krótszej spodziewanej długości życia. Z kolei wytyczne BJH 2021 wskazują, że stosowanie pipobromanu nie jest zalecane i może być zaakceptowane tylko w wyjątkowych przypadkach, na przykład u starszych pacjentów (w wieku co najmniej > 75 lat), którzy nie mają innej alternatywy terapeutycznej.

Wskazanie dowodów naukowych

W ramach aktualizacji wyszukiwania do analizy włączono wielośrodkowe retrospektywne badanie Tefferi 2013, w którym oceniano przeżycie całkowite i ryzyko wystąpienia transformacji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (N=1545).

Czas przeżycia całkowitego został określony dla kohorty pacjentów z PV i porównany względem kohorty populacji USA, analiza w podgrupach dotyczyła wyłącznie parametrów klinicznych i odnoszących się do charakterystyki

³https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/008/SRP/U_4_55_130204_stanowisko_36_Vercyte_pipobroman.pdf [data dostępu: 31.10.2023 r.]

⁴https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/008/REK/RP_23_2013_Vercyte_czerwienica.pdf [data dostępu: 31.10.2023 r.]

pacjentów, np. wieku. Nie przedstawiono wyników względem zastosowanych terapii, tym samym nie da się określić wpływu pipobromanu na przeżycie całkowite chorych z czerwienicą prawdziwą.

W badaniu udokumentowano 50 (3%) przypadków ostrej białaczki szpikowej po PV, które wystąpiły po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,8 roku (zakres 0,5-22,3) od diagnozy. W wyniku przeprowadzonej analizy jednoczynnikowej odnotowano istotną statycznie zależność pomiędzy transformacją do ostrej białaczki szpikowej a ekspozycją na sam pipobroman ($p=0,008$) oraz ekspozycją na pipobroman + hydroksymocznik lub busulfan ($p=0,03$). Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca wiek jako zmienną towarzyszącą potwierdziła uzyskane zależności, współczynnik HR (95% CI) wyniósł 3,9 (1,2-12,3) dla samego pipobromanu i 4,1 (1,2-14,2) dla pipobromanu + hydroksymocznika/busulfanu. Powyższe wyniki są spójne z wynikami prospektywnego badania obserwacyjnego Finnazzi 2005, przedstawionym w poprzednim raporcie, w którym odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia AML lub MDS u pacjentów przyjmujących pipobroman w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem lub poprzez upustę krwi.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak nowych dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania substancji czynnej pipobromanu.

W poprzednim raporcie AOTM-RK-431-2/2013 do analizy w zakresie skuteczności włączono jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną Francuskiej Grupy Ekspertów ds. Czerwienicy – publikacje Nayan 1997 oraz Kiladjian 2011 oraz dwa jednoosrodkowe badania obserwacyjne Passamonti 2000 i Passamonti 2003. Zgodnie z badaniem RCT całkowitą remisję hematologiczną odnotowano u prawie wszystkich pacjentów z wyjątkiem 5 (3 na 142 stosujących pipobroman oraz 2 na 150 stosujących hydroksymocznik). Prawidłowy poziom hematokrytu utrzymywał się u 90% pacjentów leczonych pipobromanem oraz u 82% pacjentów leczonych hydroksymocznikiem. Zgodnie z wynikami badania Passamonti 2000 remisję hematologiczną osiągnięto u 94% pacjentów stosujących pipobroman w okresie wynoszącym średnio 13 tygodni (zakres 6–48) od rozpoczęcia leczenia. Natomiast w badaniu Passamonti 2003 całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 100% (51/51) leczonych pipobromanem.

Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Vercyte do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 240,84 zł za opakowanie 25 mg, 30 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z sierpnia 2023 r.

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 wydano zgody na refundację 282 opakowań po 30 tabletek produktu leczniczego Vercyte, pipobroman, tabletki 25 mg. Zgody dotyczyły 12 pacjentów.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2014-2022 liczebność pacjentów z rozpoznaniem głównym czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) wyniosła w przybliżeniu od 9,2 tys. do 11,3 tys. w skali roku. Natomiast zgodnie z oszacowaniami eksperta przedstawionymi w poprzednim raporcie nr AOTM-RK-431-2/2013, liczebność populacji docelowej wynosi 100 osób rocznie. Prof. dr hab. Kazimierz Kulickowski wskazał pipobroman jako lek kolejnego rzutu, kiedy metody stosowane w I (upustę krwi, hydroksymocznik) bądź II (interferon) linii leczenia nie przynoszą skutków bądź występują przeciwwskazania do stosowania tych leków.

Uwzględniając informacje odnalezione w wytycznych praktyki klinicznej oraz opinię eksperta uznano, że lek Vercyte będzie stosowany w III lub dalszych liniach leczenia po wyczerpaniu dostępnych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z oszacowaniami wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi:

- 66 206,95 zł (min: 54 498,25; maks.: 77 915,64) dla wariantu podstawowego – przyjęto liczebność populacji wynoszącą 10 pacjentów w oparciu o aktualne dane dotyczące liczebności pacjentów dla której produkt leczniczy Vercyte został sprowadzony w przeciągu roku.
- 662 069,45 zł (min.: 544 982,53; maks.: 779 156,38) dla wariantu maksymalnego – przyjęto liczebność populacji wynoszącą 100 pacjentów w oparciu o opinię prof. dr hab. Kazimierza Kulickowskiego przedstawioną w 2013 roku w raporcie nr AOTM-RK-431-2/2013.

Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe oszacowania są związane z ograniczeniami, wynikającym z indywidualnego okresu leczenia oraz czasu do uzyskania remisji choroby. W niniejszych oszacowaniach założono, że wszyscy pacjenci będą stosować leczenie przez pełen rok oraz założono konserwatywnie wyższą dawkę początkową wynoszącą 1,25 mg/kg/dzień zgodną z badaniem RCT (Nayan 1997, Kiladjian 2011) zamiast 1 mg/kg/dzień raportowaną w badaniach obserwacyjnych. Powyższe, może prowadzić do zawyżenia wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku sprowadzania leku Vercyte w ramach importu docelowego.

Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez NFZ, natomiast nie uwzględnia potencjalnego wpływu na efekty zdrowotne.

7. Źródła

Badania pierwotne

- Tefferi 2013** Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Ruggeri M, Bertozzi I, Sulai NH, Casetti I, Carobbio A, Jeryczynski G, Larson DR, Müllauer L, Pardanani A, Thiele J, Passamonti F, Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81. doi: 10.1038/leu.2013.163. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23739289; PMCID: PMC3768558.

Rekomendacje kliniczne

- AHS 2020** Alberta Health Services: Polycythemia Vera (PV). Clinical Practice Guideline LYHE-009 – Version 1
- BJH 2021** C. Schuermans, MD, D. Mazure, MD, K. Van Eygen, MD, L. Van Aelst, MD, PhD4, S. Benghiat Fleur, MD, PhD5, T. Devos, MD, PhD. Management of polycythemia vera: Recommendations from the BHS MPN ubcommittee anno 2021.
- PTOK 2020** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Dla lekarzy. Aktualne zalecenia i standardy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 2. Rozdział 1.4. Czerwieńnica prawdziwa.
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.4.Czerwieńnica_prawdziwa_200520.pdf
- BSH 2018** McMullin MF, et al.: BSH Com-mittee. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):176-191. doi: 10.1111/bjh.15648. Epub 2018 Nov 27. Erratum in: *Br J Haematol*. 2019 Apr;185(1):198. PMID: 30478826.
- CEMPO 2018** Hatalova A, et al.: Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol*. 2018 Jul 30. doi: 10.1111/ejh.13156. Epub ahead of print. PMID: 30058088.
- ELN 2021** Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European Leuke-miaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol*. 2022 Apr;9(4):e301-e311.
- ESMO 2015** Vannucchi AM, et al.: ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guide-lines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26242182.
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloproliferative Neoplasms. Version 3.2023 — October 25, 2023
- Pan-London 2020** Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines: Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 4: Myeloproliferative Neoplasms; January 2020. <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-MPN-Guidelines-Jan-2020.pdf>

Pozostałe publikacje

- ChPL Vercyte** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 3 décembre 2014 VERCYTE 25 mg, comprimé https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/vercyte_pic_ri_ct13812_avis2.pdf

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 24.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cpipobroman[MeSH Terms]	87
2	Pipobroman[Title/Abstract]	75
3	Vercyte[Title/Abstract]	8
4	Pipobroman*[Title/Abstract]	75
5	#1 or #2 or #3 or #4	121
6	Polycythemia Vera[MeSH Terms]	6613
7	Polycythemia Vera[Title/Abstract]	6286
8	erythremia[Title/Abstract]	264
9	Osler disease[Title/Abstract]	282
10	Osler-Vaquez disease[Title/Abstract]	2
11	polycythemia rubra vera[Title/Abstract]	223
12	polycythemia rubra[Title/Abstract]	231
13	Vaquez disease[Title/Abstract]	97
14	Acquired primary erythrocytosis[Title/Abstract]	2
15	PV[Title/Abstract]	32 657
16	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	39 427
17	#5 and #16	66
18	#5 and #16 from 2013 - 2023	13

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 25.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	pipobroman.ab,ti,ot.	208
2	vercyte.ab,ti,ot.	17
3	1 or 2	222
4	erythremia.ab,ti,ot.	386
5	Osler disease.ab,ti,ot.	484
6	Osler-Vaquez disease.ab,ti,ot.	4
7	polycythemia rubra vera.ab,ti,ot.	528
8	polycythemia rubra.ab,ti,ot.	540
9	Vaquez disease.ab,ti,ot.	139
10	Acquired primary erythrocytosis.ab,ti,ot.	11
11	PV.ab,ti,ot.	84579
12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	86040
13	3 and 12	72
14	limit 13 to yr="2013 -Current"	16

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 24.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Pipobroman] explode all trees	9
#2	Pipobroman:ti,ab,kw	25
#3	Vercyte:ti,ab,kw	1
#4	#1 or #2 or #3	26
#5	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees	197
#6	Polycythemia Vera:ti,ab,kw	457
#7	erythremia:ti,ab,kw	0
#8	Osler disease:ti,ab,kw	100
#9	Osler-Vaquez disease:ti,ab,kw	0
#10	polycythemia rubra vera:ti,ab,kw	2
#11	polycythemia rubra:ti,ab,kw	2
#12	Vaquez disease:ti,ab,kw	1
#13	Acquired primary erythrocytosis:ti,ab,kw	3
#14	PV:ti,ab,kw	2303
#15	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	2630
#16	#4 and #15 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Oct 2023	9