

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **MOMELOTYNIB (OMJJARA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z MIELOFIBROZĄ PIERWOTNĄ LUB WTÓRNĄ**

Wersja 2.0



## HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 04.10.2024

W dniu 17 lutego 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0). Listę zmian przedstawiono w rozdziale Aneks B.

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE]

koordynowanie i nadzorowanie prac, definiowanie problemu zdrowotnego problem zdrowotny, epidemiologia wytyczne praktyki klinicznej, rekomendacje finansowe, aktualna praktyka kliniczna

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wytyczne praktyki klinicznej, rekomendacje finansowe, aktualna praktyka kliniczna, finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych, charakterystyka interwencji i komparatorów

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Nazwa firmy

**GSK Services Sp. z o.o.**  
ul. Rzymowskiego 53  
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDAKTOWANE]

# Spis treści

<b>1. CEL ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicja.....	9
2.2. Etiologia i patogenezę .....	10
2.3. Diagnostyka i skale prognostyczne .....	12
2.4. Epidemiologia.....	16
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie.....	17
2.6. Leczenie .....	22
2.7. Ocena skuteczności leczenia .....	26
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....</b>	<b>28</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....</b>	<b>35</b>
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	35
4.2. Rekomendacje finansowe .....	37
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>	<b>39</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>44</b>
6.1. Populacja.....	44
6.2. Interwencja .....	44
6.3. Komparatory .....	44
6.3.1. Dostępne dowody naukowe dla interwencji .....	46
6.4. Punkty końcowe .....	48
6.5. Metodyka.....	48
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW .....</b>	<b>49</b>
7.1. Charakterystyka interwencji.....	49
7.1.1. MomeLotynib (Omjjara®).....	49
7.2. Charakterystyka komparatorów .....	56
7.2.1. Ruksolitynib (Jakavi®).....	56
7.2.2. Fedratynib (Inrebic®) .....	63
7.2.3. Hydroksymocznik.....	70
7.2.4. Pegylowany interferon alfa-2a.....	75
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>82</b>
<b>9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....</b>	<b>87</b>

<b>ANEKS A.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWE DANE DOTYCZĄCE REJESTRACJI I REFUNDACJI.....</b>	<b>89</b>
<b>ANEKS B.</b>	<b>LISTA ZMIAN WPROWADZONYCH W ODPOWIEDZI NA MINIMALNE WYMAGANIA DLA ANALIZ HTA.....</b>	<b>92</b>

## Indeks skrótów

<b>AHS</b>	Kanadyjski system opieki zdrowotnej ( <i>Alberta Health Services</i> )
<b>allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogenic Hematopoetic Stem-Cell Transplantation</i> )
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilii ( <i>Absolute neutrophil count</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BUN</b>	Azot mocznika ( <i>Blood Urea Nitrogen</i> )
<b>CADTH</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CML</b>	Przewlekła białaczka szpikowa ( <i>Chronic myeloid leukemia</i> )
<b>DIPSS</b>	Dynamiczny międzynarodowy wskaźnik prognostyczny ( <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duration of response</i> )
<b>DVT</b>	Zakrzepica żył głębokich ( <i>Deep vein thrombosis</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IPSS</b>	Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla zespołów mielodysplastycznych ( <i>International Prognostic Scoring System</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>ELN</b>	Europejski projekt dotyczący białaczki ( <i>European LeukemiaNet</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ET</b>	Nadpłytkowość samoistna ( <i>Essential Thrombocythemia</i> )

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Agency</i> )
<b>FED</b>	Fedratynib
<b>GCG</b>	Międzynarodowa Grupa Ekspertów w dziedzinie hematologii ( <i>Global Consensus Group</i> )
<b>GIPSS</b>	Genetyczny międzynarodowy wskaźnik prognostyczny ( <i>Genetically-inspired International Prognostic Scoring System</i> )
<b>GvHD</b>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi ( <i>Graft versus Host Disease</i> )
<b>HAS</b>	Francuska Agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HMR</b>	Wysokie ryzyko molekularne ( <i>High Molecular Risk</i> )
<b>ICD10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka Agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>IWG-MRT</b>	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy ( <i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i> )
<b>MATE</b>	Transporter wielolekowy i wypływu toksyn ( <i>Multidrug and toxin extrusion</i> )
<b>MF</b>	Mielofibroza ( <i>Myelofibrosis</i> )
<b>MF SAF TSS</b>	Formularz objawów specyficzny dla mielofibrozy ( <i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i> )
<b>MIPSS70</b>	Rozszerzony międzynarodowy wskaźnik prognostyczny ( <i>Mutation Enhanced International Prognostic Scoring System</i> )
<b>MMB</b>	Momelotynib
<b>MPN-SAF TSS</b>	Formularz objawów specyficzny dla nowotworów mielodysplastycznych ( <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form</i> )
<b>NCCN</b>	Amerykański panel ekspertów onkologicznych ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>NICE</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii ( <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NMSC</b>	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry ( <i>Non-melanoma skin cancer</i> )
<b>OCT</b>	Transporter kationów organicznych ( <i>Organic cation transporter</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PMF</b>	Mielofibroza pierwotna ( <i>Primary Myelofibrosis</i> )
<b>PML</b>	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> )
<b>Post-ET MF</b>	Mielofibroza wtórna rozwijająca się w przebiegu nadpłytkowości samoistnej ( <i>Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis</i> )
<b>Post-PV MF</b>	Mielofibroza wtórna rozwijająca się w przebiegu czerwienicy prawdziwej ( <i>Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PV</b>	Czerwienica prawdziwa ( <i>Polycythemia Vera</i> )
<b>RUX</b>	Ruksolitynib ( <i>Ruxolitinib</i> )
<b>RWD</b>	Codzienna praktyka kliniczna ( <i>Real World Data</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka Agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>SVR</b>	Redukcja objętości śledziony ( <i>Spleen Volume Reduction</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

# 1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie momelotynibu (MMB, produkt leczniczy Omjjara®) w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną (PMF) i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PF MF) i nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF) z umiarkowaną do ciężkiej anemią z ryzykiem pośrednim-1, pośrednim-2 oraz wysokim:

- uprzednio leczonych inhibitorami JAK (populacja JAK-exp.), takimi jak ruksolitynib (RUX) oraz
- uprzednio nieleczonych inhibitorami JAK (populacja JAK-naive).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania w omawianym wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
4. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanej interwencji wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać wnioskowaną interwencję w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.



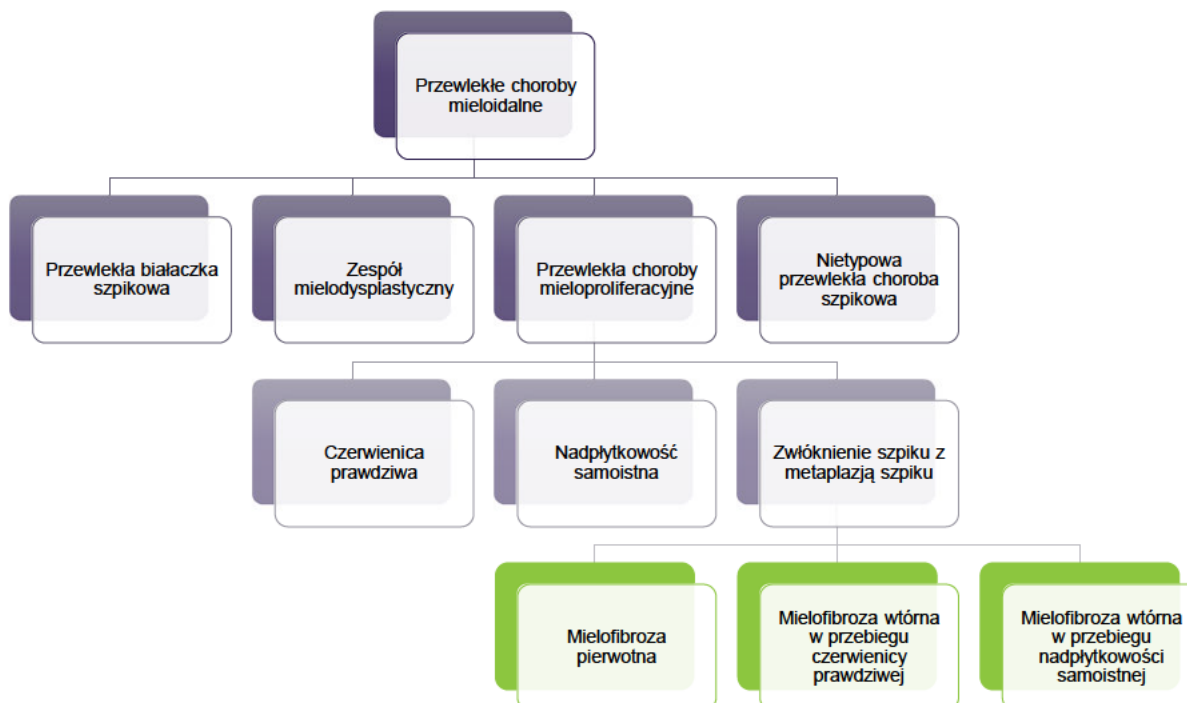
## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

**Mielofibroza (MF, ang. *myelofibrosis*), inaczej włóknienie szpiku, to rzadki nowotwór mieloproliferacyjny należący do grupy nowotworów hematologicznych BCR-ABL1-ujemnych, w diagnostyce których nie stwierdza się obecności genu fuzyjnego BCR-ABL w badaniach szpiku kostnego lub krwi obwodowej. MF może mieć charakter:**

- **pierwotny (PMF, ang. *primary myelofibrosis*),**
- **wtórny, który rozwija się w przebiegu:**
  - **czerwienicy prawdziwej (post-PV MF, ang. *post-polycythemia vera myelofibrosis*),**
  - **nadpłytkowości samoistnej (post-ET MF, ang. *post-essential thrombocythemia myelofibrosis*, Rysunek 1) [1–3].**

Rysunek 1.  
Klasyfikacja przewlekłych chorób mieloidalnych [3]



Kolorem zielonym oznaczono populację docelową niniejszej analizy.

Czerwienica prawdziwa (PV, ang. *polycythemia vera*) oraz nadpłytkowość samoistna (ET, ang. *essential thrombocythemia*) również należą do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1 ujemnych, które cechują się klonalną proliferacją [4, 5].

PMF charakteryzuje się wzmożoną syntezą cytokin prozapalnych, a także zwiększeniem liczby klonalnych megakariocytów. W przebiegu mielofibrozy wyróżnia się dwie fazy:

- przedwłóknieniową (prefibrotyczna), charakteryzująca się prawidłową lub podwyższoną liczbą białych krwinek, przy minimalnym lub nieobecnym włóknieniu szpiku,
- włóknieniową, w której dochodzi do wytwarzania włókien retikuliny i kolagenowych odkładających się w podścielisku szpiku oraz nasileniem hematopoezy pozaszpikowej [6–8].

W obowiązującej obecnie klasyfikacji chorób (ICD-10) brak jest kodu przyporządkowanego jednoznacznie tej chorobie. Zazwyczaj specjaliści przypisują mielofibrozie kod D.47 „Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych” lub szczegółowo D.47.1 „Przewlekła choroba mieloproliferacyjna” [9]. Zdaniem polskich hematologów optymalnym kodem dedykowanym mielofibrozie powinien być D.47.4 „Włóknienie szpiku”, jednak nie występuje on w większości polskich tłumaczeń słownika ICD-10 [10]. W klasyfikacji ICD-11 „Mielofibroza pierwotna” przypisana została do kodu 2A20.2, przy czym jej polska wersja jest wciąż w przygotowaniu. Zakończenie prac planowane było w 2023 roku (aktualnie brak nowych informacji), natomiast całkowite przejście na ICD-11 przewidywane jest do końca 2026 roku [10, 11].

## 2.2. Etiologia i patogeneza

Dokładna etiologia przewlekłych chorób mielodysplastycznych nie jest znana, jednak zidentyfikowano wiele zaburzeń komórkowych, które uważane są za jedne z głównych czynników odpowiedzialnych za rozwój tych schorzeń (Tabela 1) [12].

Tabela 1.  
Zaburzenia komórkowe związane z patogenezą mielofibrozy [12]

Zaburzenia komórkowe	Opis
Chromosomalne i inne zaburzenia genetyczne	Okolo 50-60% pacjentów z pierwotną mielofibrozą posiada klonalne nieprawidłowości kariotypu. Zidentyfikowano wiele mutacji genetycznych i polimorfizmów u pacjentów z mielofibrozą pierwotną. Najczęściej występująca mutacja dotyczy genu <i>JAK2</i> , a w mniejszym stopniu identyfikowane są mutacje w genach <i>MPL</i> , <i>LNK</i> , <i>CBL</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>IKZF1</i> , <i>EZH2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>TP53</i> , <i>SF3B1</i> i <i>SFSR2</i> .
Zaburzenia związane z cytokinami	Włóknienie szpiku lub inne objawy mielofibrozy mogą być także reakcją na klonalną chorobę krwi, w której pośredniczą cytokiny uwalniane z megakariocytów lub innych komórek hematopoetycznych np. limfocytów T i B.
Spontaniczny wzrost kolonii krwiotwórczych in vitro	U części pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną obserwowany jest wzrost kolonii krwiotwórczych in vitro, niezależny od erytropoetyny.

Jednym z sugerowanych mechanizmów prowadzących do rozwoju choroby jest nadwrażliwość komórek krwiotwórczych na wewnętrzny czynnik wzrostu spowodowany mutacjami genów

zaangażowanych w regulację szlaku JAK-STAT. Obecność mutacji w genach *JAK2*, *MPL* lub *CALR* powoduje konstytutywną aktywację szlaku JAK-STAT i jest obserwowana u pacjentów z mielofibrozą pierwotną, jak i wtórną. Mutacje w genie kinazy tyrozynowej *JAK2* V61F na eksonie 14, rozpoznawane u 50–60% pacjentów, występują u prawie wszystkich pacjentów z czerwienicą prawdziwą (96%) i u połowy chorych z nadpłytkowością samoistną. Gen *JAK2* koduje niereceptorową kinazę tyrozynową, która odgrywa istotną rolę w szlaku sygnałowym kontrolującym takie procesy jak wzrost i rozwój komórkowy, różnicowanie komórek i modyfikacje histonowe [2, 5, 13, 14]. U 5–10% chorych z pierwotną mielofibrozą i 3–5% pacjentów z nadpłytkowością samoistną występuje mutacja W515L/K w genie *MPL*, który koduje receptor trombopoetyny działający jako główny regulator megakariopoezy i produkcji płytek krwi. Wśród pacjentów, u których nie stwierdzono ww. zaburzeń genetycznych, u około 80% występują mutacje genu *CALR*, który koduje białko biorące udział w adhezji komórek [2, 5, 13–16].

Oprócz wspomnianych wyżej zmian genetycznych w pierwotnej oraz wtórnej mielofibrozie mogą występować mutacje rozpoznawane także w wielu innych chorobach nowotworowych. Wśród nich można wyróżnić mutacje genów zaangażowanych w potranslacyjną modyfikację histonów (*EZH2*, *ASXL1*), metylacji DNA (*DNMT3A*, *TET2*), splicingu mRNA (*SRFS2*, *SRF3B1*) i genów zaangażowanych w szlak naprawy DNA (*TP53*). Wyżej przedstawione mutacje stanowią istotny czynnik diagnostyczny oraz rokowniczy w chorobach mieloproliferacyjnych, jednak nie są specyficzne dla żadnej z tych chorób [2].

Mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej oraz nadpłytkowości samoistnej rozwija się w wyniku niekorzystnego wpływu tych chorób na aktywność fibroblastyczną szpiku kostnego. Podobnie jak pierwotna forma choroby, może być spowodowana mutacjami funkcjonalnymi w genach szlaku JAK-STAT, które pojawiły się podczas przebiegu chorób mieloproliferacyjnych takich jak PV lub ET. Dokładne przyczyny wtórnej mielofibrozy nie są do końca poznane, jednak zidentyfikowano nowotworowe i nienowotworowe przyczyny włóknienia (Tabela 2) [2, 17].

**Tabela 2.**  
Nowotworowe i nienowotworowe przyczyny wtórnego włóknienia szpiku [2]

Przyczyny mielofibrozy	
Nowotworowe	Nienowotworowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czerwienica prawdziwa</li> <li>• Nadpłytkowość samoistna</li> <li>• Przewlekła białaczka szpikowa</li> <li>• Ostra białaczka megakariocytowa</li> <li>• Przewlekła białaczka mielomonocytoza</li> <li>• Zespoły mielodysplastyczne</li> <li>• Chłoniaki</li> <li>• Białaczka włochatokomórkowa</li> <li>• Przerzuty guzów litych do szpiku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażenia: gruźlica, kiła</li> <li>• Choroba Pageta</li> <li>• Kolagenozy</li> <li>• Nadczynność przytarczyc</li> <li>• Niedobór witaminy D</li> <li>• Stosowanie agonistów trombopoetyny</li> </ul>

## 2.3. Diagnostyka i skale prognostyczne

### DIAGNOSTYKA

W momencie rozpoznania choroby, objawy obecne są u ponad połowy osób. Najczęściej występują objawy ogólne np. zmniejszenie masy ciała, nocne poty, gorączka i zmęczenie, które związane są ze zwiększoną produkcją cytokin. U zdecydowanej większości chorych stwierdza się powiększenie śledziony (85–100%), a u części także powiększenie wątroby (40–70%) [2, 6, 14, 18].

Pierwszym badaniem, które zaleca się u pacjenta jest morfologia krwi obwodowej z rozmazem. W jej wyniku stwierdza się nieprawidłowości, takie jak:

- niedokrwistość,
- zwiększona (w fazie prefibrotycznej), prawidłowa lub zmniejszona (w fazie włóknienia) liczba płytek krwi,
- obecność niedojrzałych form granulocytów,
- jądrzaste krwinki czerwone,
- krwinki w charakterystycznym kształcie „kropki łez” [2, 6, 14, 18].

Podobne nieprawidłowości w wynikach morfologii można uzyskać w przypadku nacieku szpiku kostnego przez nowotwór z przerzutami lub ziarniniaki zakaźne, dlatego, w celu wykazania zwłóknienia i braku skupisk komórek złośliwych, konieczne jest wykonanie biopsji szpiku kostnego [18].

Dodatkowo istotną rolę pełnią badania cytogenetyczne pozwalające wykryć powszechnie występujące w tych jednostkach chorobowych mutacje w genach *JAK2*, *MPL* i *CALR* [2].

Nie istnieje „złoty standard” rozpoznania MF. Diagnostyka mielofibrozy pierwotnej opiera się na kryteriach ustalonych przez WHO w 2016 roku, a mielofibrozy wtórnej na kryteriach IWG-MRT (ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) z 2008 roku zaprezentowanych poniżej (Tabela 3) [2, 18–20].

**Tabela 3.**  
Kryteria diagnostyczne większe i mniejsze rozpoznania fazy przedwłóknieniowej i włóknieniowej mielofibrozy pierwotnej (WHO) i mielofibrozy wtórnej po transformacji z czerwienicy prawdziwej/nadpłytkowości samoistnej (IWG-MRT) [2, 19, 20]

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
<b>Faza przedwłóknieniowa mielofibrozy pierwotnej</b> (diagnoza wymaga spełnienia wszystkich większych kryteriów i co najmniej 1 kryterium mniejszego)	



Kryteria większe	Kryteria mniejsze
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolifercja i atypia megakariocytów, bez włóknienia retikulinowego powyżej stopnia 1., ze zwiększoną komórkowością szpiku, proliferacją linii granulocytarnej, często z supresją erytropoezy</li> <li>• Brak kryteriów WHO dla CML <i>BCR-ABL1+</i>, PV, ET, MDS lub innych nowotworów mieloidalnych</li> <li>• Wykazanie obecności mutacji <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> lub <i>MPL</i>. W przypadku braku tych mutacji obecność innego markera klonalności lub wykluczenie włóknienia w szpiku z powodu choroby zapalnej lub innej nowotworowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wzrost aktywności LDH</li> <li>• Niedokrwistość niezwiązana z chorobami współistniejącymi</li> <li>• Śledziona wyczuwana palpacyjnie</li> <li>• Leukocytoza <math>\geq 11</math> G/l</li> </ul>
<b>Faza włóknieniowa mielofibrozy pierwotnej</b> (diagnoza wymaga spełnienia wszystkich większych kryteriów i co najmniej 1 kryterium mniejszego)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolifercja i atypia megakariocytów z towarzyszącym włóknieniem retikulinowym i/lub kolagenowym podścieliska 2. lub 3. stopnia</li> <li>• Brak kryteriów WHO dla PV, ET, CML <i>BCR-ABL1+</i>, MDS lub innych nowotworów mieloidalnych</li> <li>• Wykazanie obecności mutacji <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> lub <i>MPL</i>. W przypadku braku tych mutacji obecność innego markera klonalności lub wykluczenie włóknienia w szpiku z powodu choroby zapalnej lub innej nowotworowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedokrwistość nie związana z chorobami współistniejącymi</li> <li>• Leukocytoza <math>\geq 11</math> G/l</li> <li>• Powiększenie śledziona w badaniu palpacyjnym</li> <li>• Wzrost aktywności LDH</li> <li>• Leukoerytroblastozę we krwi</li> </ul>
<b>Mielofibroza wtórna po transformacji z czerwienicy prawdziwej/nadpłytkowości samoistnej</b> (diagnoza wymaga spełnienia wszystkich większych kryteriów i co najmniej 2 kryteriów mniejszych)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprzedzająca diagnoza PV lub ET zgodna z kryteriami WHO</li> <li>• Włóknienie szpiku w stopniu 2.–3. (w skali 0–3) lub w stopniu 3.–4. (w skali 0–4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukoerytroblastyczny obraz krwi obwodowej</li> <li>• Progresa splenomegalii definiowana jako powiększenie śledziona <math>\geq 5</math> cm w badaniu palpacyjnym lub pojawienie się wyczuwalnej śledziona</li> <li>• Pojawienie się <math>\geq 1</math> objawu ogólnego spośród 3: utrata masy ciała <math>&gt; 10\%</math> w ciągu 6 miesięcy, poty nocne, gorączka (<math>&gt;37,5^{\circ}\text{C}</math>) o niejasnej przyczynie</li> <li>• Niedokrwistość lub zmniejszenie zapotrzebowania na krwiotętno przy braku terapii cytoredukcyjnej (dla PV)</li> <li>• Niedokrwistość lub obniżenie stężenia Hb <math>\geq 2</math> g/dl (dla ET)</li> <li>• Zwiększenie aktywności LDH w surowicy (dla ET)</li> </ul>

CML – przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myelogenous leukemia*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); MDS – zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*)

## SKALE PROGNOSTYCZNE

Skale prognostyczne pomagają określić rokowanie oraz ułatwiają wybór terapii u chorego z rozpoznaniem MF. Stosuje się w tym celu następujące wskaźniki:

- międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla zespołów mielodysplastycznych (ang. *International Prognostic Scoring System, IPSS*),
- dynamiczny międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (ang. *Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS*),
- dynamiczny międzynarodowy wskaźnik prognostyczny plus (ang. *Dynamic International Prognostic Scoring System Plus, DIPSS Plus*),
- rozszerzony międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (ang. *Mutation Enhanced International Prognostic Scoring System, MIPSS70*) i jego modyfikacje (**MIPSS70 plus**, **MIPSS70 plus v2.0**),
- genetyczny międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (ang. *Genetically-inspired International Prognostic Scoring System, GIPSS*, Tabela 4) [6, 21, 22].

Skale te określają czynniki ryzyka, które wpływają na prognozy choroby u danego pacjenta. Pierwsza z nich, IPSS, została opracowana w 2009 roku i uwzględnia 5 czynników: wiek, objawy ogólne, stężenie hemoglobiny, liczbę leukocytów oraz odsetek blastów we krwi obwodowej. Skala IPSS stosowana jest w momencie rozpoznania choroby [23, 24].

Następnie, w celu prognozowania choroby w trakcie jej przebiegu, opracowano dynamiczny model prognostyczny (DIPSS), który bazował na elementach określonych w skali IPSS, jednak zakładał przyznanie 2 punktów w przypadku niskiego stężenia hemoglobiny [25]. Wraz z rozwojem badań stwierdzono, że istnieje konieczność uwzględnienia w skalach prognostycznych kolejnych czynników ryzyka: zależności od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, niekorzystnego kariotypu i liczby płytek krwi. Elementy te ujęto w poszerzonej skali DIPSS plus [26].

W momencie rozpoznania terapii zaleca się ocenę stanu pacjenta z wykorzystaniem skali IPSS, natomiast w trakcie trwania choroby, w ramach jej monitorowania należy stosować skale dynamiczne (DIPSS lub DIPSS plus).

Tabela 4.  
Skale prognostyczne stosowane w prognozowaniu przebiegu mielofibrozy: IPSS, DIPSS, DIPSS plus [2]

Czynnik prognostyczny	Punktacja		
	IPSS	DIPSS	DIPSS plus
Wiek >65 lat	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	1
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	1	2	1
Liczba leukocytów >25 G/l	1	1	1
Odsetek blastów we krwi obwodowej ≥ 1%	1	1	1
Zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych	-	-	1
Niekorzystny kariotyp <sup>a)</sup>	-	-	1
Liczba płytek krwi < 100 G/l	-	-	1
<b>Grupa ryzyka na podstawie liczby punktów</b>	0 – niskie 1 – pośrednie-1 2 – pośrednie-2 >3 – wysokie	0 – niskie 1-2 – pośrednie-1 3-4 – pośrednie-2 5-6 – wysokie	0 – niskie 1 – pośrednie-1 2-3 – pośrednie-2 ≥ 4 – wysokie

a) Do niekorzystnego kariotypu zaliczają się: kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23.

Rosnąca wiedza w obszarze cytogenetyki i biologii molekularnej zaowocowała opracowaniem kolejnych skal (MIPSS70 i MIPSS70 plus oraz MIPSS70 plus v.2.0) uwzględniających czynniki genetyczne (Tabela 5). Wskaźniki te oceniają zarówno aspekty kliniczne, jak i wysokie ryzyko molekularne (ang. *high molecular risk*, HMR) oraz inne czynniki molekularne wpływające na rokowanie (np. mutacje genu *CALR*) [21, 22].

Ponadto opracowano też skalę GIPSS (ang. *genetically inspired prognostic scoring system*), która bazuje wyłącznie na czynnikach genetycznych i obrazie kariotypu (Tabela 6) [27].

Tabela 5.  
Skale prognostyczne stosowanie w prognozowaniu przebiegu mielofibrozy: MIPSS70, MIPSS70 plus, MIPSS70 plus v.2.0.

Czynnik ryzyka	Punktacja		
	MIPSS70	MIPSS70 plus	MIPSS70 plus v2.0
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	1	1	-
Odsetek blastów we krwi obwodowej >2%	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	2
Liczba leukocytów >25 G/l	2	-	-
Liczba płytek krwi <100 G/l	2	-	-
Stopień zwłóknienia szpiku ≥ 2	1	-	-
Brak mutacji CALR typ-1	1	2	2
Obecność HMR <sup>a)</sup> = 1	1	1	-
Obecność HMR + U2AF1 = 1	-	-	2
Obecność HMR ≥ 2	2	2	-
Obecność HMR + U2AF1 ≥ 2	-	-	3
Niekorzystny kariotyp <sup>b)</sup>	-	3	3
Bardzo niekorzystny kariotyp <sup>c)</sup>	-	-	4
Niedokrwistość umiarkowana <sup>d)</sup>	-	-	1
Niedokrwistość ciężka <sup>e)</sup>	-	-	2
Grupa ryzyka na podstawie liczby punktów	0-1 – niskie 2-4 – pośrednie 5-12 – wysokie	0-2 – niskie 3 – pośrednie 4-6 – wysokie 7-11 – bardzo wysokie	0 – bardzo niskie 1-2 – niskie 3-4 – pośrednie 5-8 – wysokie 9-14 – bardzo wysokie

a) Wysokie ryzyko molekularne(ang. high molecular risk, HMR) określane jako obecność przynajmniej jednej mutacji w genach *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2* lub *IDH1/2*.

b) Niekorzystny kariotyp: izolowana +8, 7q-, 5 q-, izolowane translokacje nieobejmujące chromosomu 1, dwie nieprawidłowości nieobejmujące tych należących do bardzo wysokiego ryzyka – VHR, złożony lub monosomalny kariotyp nieobejmujący nieprawidłowości VHR.

c) Bardzo niekorzystny kariotyp: monosomia 7, inv(3)/3q21, i(17q), 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, autosomalne trisomie inne niż +8 or +9 (e.g., +21, +19).

d) Niedokrwistość ciężka: hemoglobina < 8 g/dl u kobiet, < 9 g/dl u mężczyzn.

e) Niedokrwistość umiarkowana: hemoglobina 8–9,9 g/dl u kobiet, 9–10,9 g/dl u mężczyzn.

Tabela 6.  
Skala prognostyczna stosowana w prognozowaniu przebiegu mielofibrozy: GIPSS [14]

Czynnik ryzyka	Punktacja
	GIPSS
Brak mutacji CALR typ-1	1
Obecność mutacji ASXL1	1
Obecność mutacji SRSF2	1
Obecność mutacji U2AF1Q157	1
Niekorzystny kariotyp <sup>a)</sup>	1
Bardzo niekorzystny kariotyp <sup>b)</sup>	2

Czynnik ryzyka	Punktacja
	GIPSS
Grupa ryzyka na podstawie liczby punktów	0 – niskie
	1 – pośrednie-1
	2 – pośrednie-2
	3-6 – wysokie

a) Niekorzystny kariotyp: izolowana +8, 7q-, 5 q-, izolowane translokacje nieobejmujące chromosomu 1, dwie nieprawidłowości nieobejmujące tych należących do bardzo wysokiego ryzyka – VHR, złożony lub monosomalny kariotyp nieobejmujący nieprawidłowości VHR.

b) Bardzo niekorzystny kariotyp: monosomia 7, inv(3)3q21, i(17q), 12p-12p11.2, 11q-11q23, autosomalne trisomie inne niż +8 or +9 (e.g., +21, +19).

W toku kwalifikacji do terapii przeprowadza się także ocenę stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda (Tabela 7) [28].

**Tabela 7.**  
Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [28]

Stopień sprawności	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	Zgon

## 2.4. Epidemiologia

**Mielofibroza stanowi chorobę rzadką**, w skali światowej zapadalność na mielofibrozę szacuje się na 0,1–1,0/100 000 osób. Zgodnie z danymi zgromadzonymi przez kanadyjską grupę MPN, widoczne są znaczne różnice między występowaniem mielofibrozy w Europie (0,5-2,7/100 000) i w Stanach Zjednoczonych (4,0-6,0/100 000) [29, 30]. Zgodnie z danymi organizacji RARECARE, Orphanet i brytyjskiej bazy nowotworów hematologicznych THIN zapadalność na mielofibrozę w Europie wynosi w zależności od źródła od 0,5 do 9,0/100 000 osób [31]. Mediana wieku, w momencie diagnozy wynosi 69 lat, przy czym <15% pacjentów w chwili rozpoznania miało mniej niż 50 lat [29, 30].

Zapadalność na pierwotną mielofibrozę wynosi 0,5–1/100 000 osób i dotyczy głównie osób w średnim wieku i starszych. Mediana wieku zachorowania to 65-67 lat [2, 18]. U około 5% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 40. roku życia, a u około 17% poniżej 50. roku życia. Mielofibroza pierwotna rzadko dotyczy dzieci i młodzieży. W kilku przypadkach odnotowano rodzinne występowanie choroby. Zarówno rodzinna, jak i idiopatyczna postać mielofibrozy występującej w dzieciństwie może być związana z wadami wrodzonymi lub nieprawidłowościami chromosomalnymi



[18]. Z kolei zapadalność na mielofibrozę wtórną wynosi 0,3-0,7/100 000 osób (w przypadku post-PV) oraz 0,5-1,1/100 000 osób (post-ET) [29].

Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w Polsce.

**Tabela 8.**  
Podsumowanie wskaźników epidemiologicznych [2, 29–33]

Jednostka chorobowa	Zapadalność / 100 000 osób	
	Świat	Europa
Mielofibroza	0,1–1,0	0,5-9,0 <sup>a</sup>
Mielofibroza pierwotna	0,5–1	bd
Mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy właściwej	0,3-0,7	bd
Mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej	0,5-1,1	bd

a) Dane RARECARE: 0,5; dane Orphanet: 1–9; dane bazy UK THIN: 0,92.

## 2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

W przebiegu MF dochodzi do namnażania nieprawidłowych prekursorów płytek krwi wydzielających czynniki wzrostu. Prowadzi to do pobudzenia aktywności fibroblastów, czyli komórek tkanki łącznej, w szpiku kostnym, a w konsekwencji do nadmiernego odkładania się włókien kolagenowych i retikuliny w szpiku. Proces ten nazywany jest włóknieniem szpiku kostnego i powoduje, że z biegiem czasu ubywa prawidłowych elementów niezbędnych do produkcji komórek krwi. Krwiotworzenie ulega patologicznym zmianom, przez co komórki krwi zaczynają być wytwarzane poza szpikiem, w tym w śledzionie i wątrobie, powodując znaczne powiększenie tych narządów [1, 6, 34].

Początkowo, mielofibroza przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo. U około 1/3 chorych w momencie rozpoznania nie występują żadne objawy kliniczne, a przesłanką do postawienia diagnozy są nieprawidłowości w wykonywanych rutynowo badaniach krwi obwodowej – najczęściej niedokrwistość lub znaczna nadpłytkowość [2]. U ponad połowy pacjentów, w momencie postawienia diagnozy występują objawy ogólne, będące konsekwencją wysokiego poziomu cytokin, a u chorych najczęstszym objawem jest zmęczenie (50–70% chorych). Ponadto u znacznej części pacjentów występują nieprawidłowe wyniki morfologii krwi (Tabela 9) [6, 18].

**Tabela 9.**  
Objawy kliniczne i nieprawidłowości laboratoryjne u pacjentów z pierwotną mielofibrozą [18]

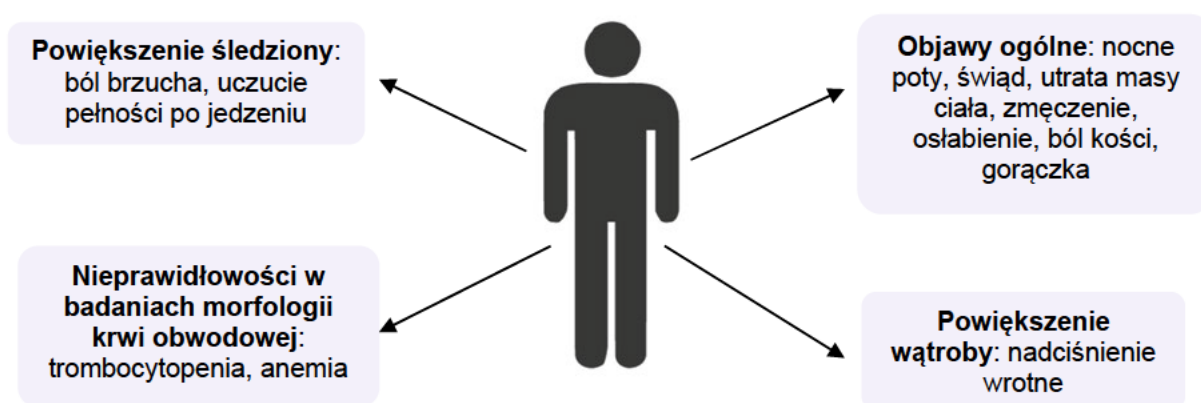
Objawy	Odsetek pacjentów
Stale objawy	34%
Śledziona >10 cm poniżej lewego łuku żebrowego	31%
Zależność od transfuzji krwinek czerwonych	38%
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	54%

Objawy	Odsetek pacjentów
Liczba białych krwinek >25 000/ $\mu$ l	16%
Liczba białych krwinek <4 000/ $\mu$ l	16%
Liczba płytek krwi <100 000/ $\mu$ l	26%
Odsetek blastów >1% w krwi obwodowej	56%
Obecność mutacji <i>JAK2 V617F</i>	61%
Obecność mutacji <i>MPL</i>	8%
Obecność mutacji <i>IDH</i>	4%

Objawy pojawiające się na dalszych etapach choroby związane są z klonalną proliferacją komórek mieloidalnych prowadzącą do hematopoezy pozaszpikowej, głównie w śledzionie i wątrobie, skutkującej powiększeniem tych organów. W momencie diagnozy powiększenie śledziony (splenomegalia) obserwuje się u ponad 90% pacjentów, a powiększenie wątroby u 40–70%. Skutkuje to szeregiem symptomów takich jak: bóle brzucha, uczucie sytości, wzdęcia, zawały śledziony, nadciśnienie wrotne. U części pacjentów ogniska krwiotworzenia pojawiają się w innych lokalizacjach, np. w odcinku piersiowym kręgosłupa, węzłach chłonnych, opłucnej, płucach, osierdziu, otrzewnej, skórze lub pęcherzu moczowym, prowadząc do zaburzenia ich funkcjonowania. Ponadto na zaawansowanym etapie choroby pojawiają się objawy skazy krwotocznej małopłytkowej oraz zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej (Rysunek 2) [6, 18].

Wraz z postępowaniem choroby pogarszają się parametry hematologiczne, a w rozmazie krwi często obserwuje się krwinki jądrzaste, krwinki w kształcie „kropli łez” i nieprawidłowe płytki krwi [14].

Rysunek 2.  
Obraz kliniczny mielofibrozy



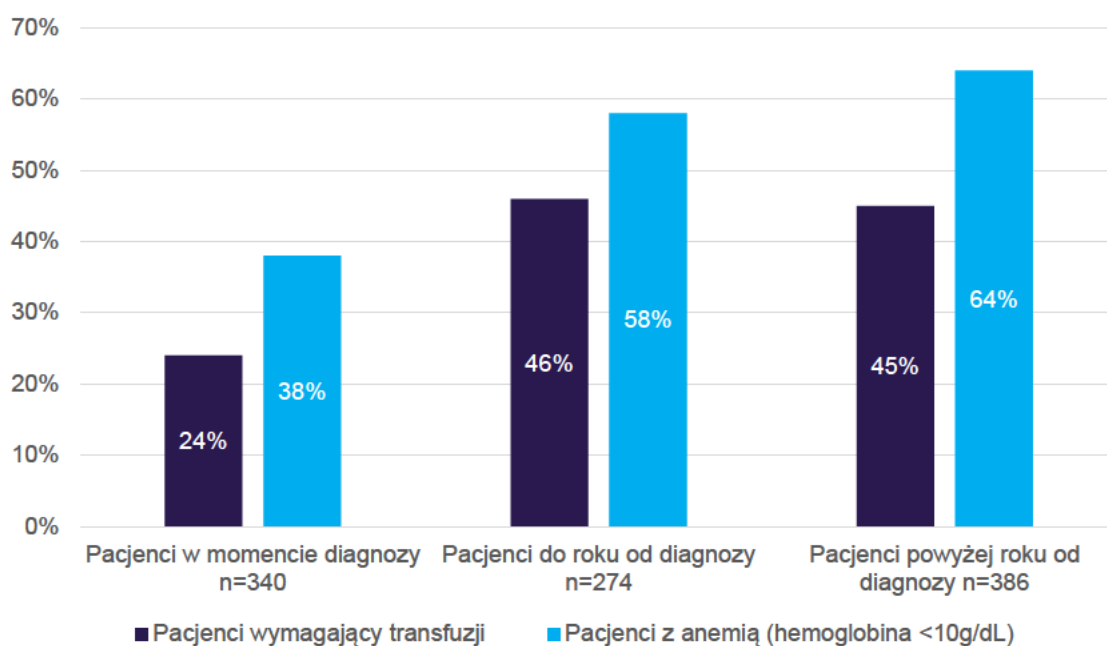
Jednym z objawów mielofibrozy jest **anemia**, która występuje u około 40% pacjentów w momencie diagnozy (poziom hemoglobiny wynosi <10 g/dl), a blisko 25% pacjentów jest zależnych od transfuzji czerwonych krwinek. Istnieje wiele przyczyn anemii, które obejmują m.in.:

- zmniejszenie miejsc erytropoezy w szpiku kostnym,

- nieskuteczną erytropoezę związaną z pozaszpikową produkcją krwinek czerwonych,
- sekwestrację śledziony i nadmierne niszczenie krwinek czerwonych,
- krwawienia spowodowane trombocytopenią lub innymi komplikacjami np. żylakami spowodowanymi zakrzepicą żyły wrotnej,
- hemolizę autoimmunologiczną,
- zwiększenie objętości osocza i powiększenie śledziony, przy zachowanej prawidłowej masie krwinek czerwonych (rozrzedzenie krwi),
- mutacje genu receptora trombopoetyny (MPL) [6, 18]

Częstość występowania anemii oraz konieczność transfuzji krwi wzrasta wraz z postępem choroby (Wykres 1). Prawdopodobnie u wszystkich pacjentów z rozpoznaną mielofibrozą na pewnym etapie choroby wystąpi anemia, która wpływa na obniżenie jakości życia pacjenta oraz skrócenie czasu przeżycia [6, 18]

**Wykres 1.**  
Wykres przedstawiający częstość występowania anemii i konieczności transfuzji u pacjentów z pierwotną mielofibrozą [35]

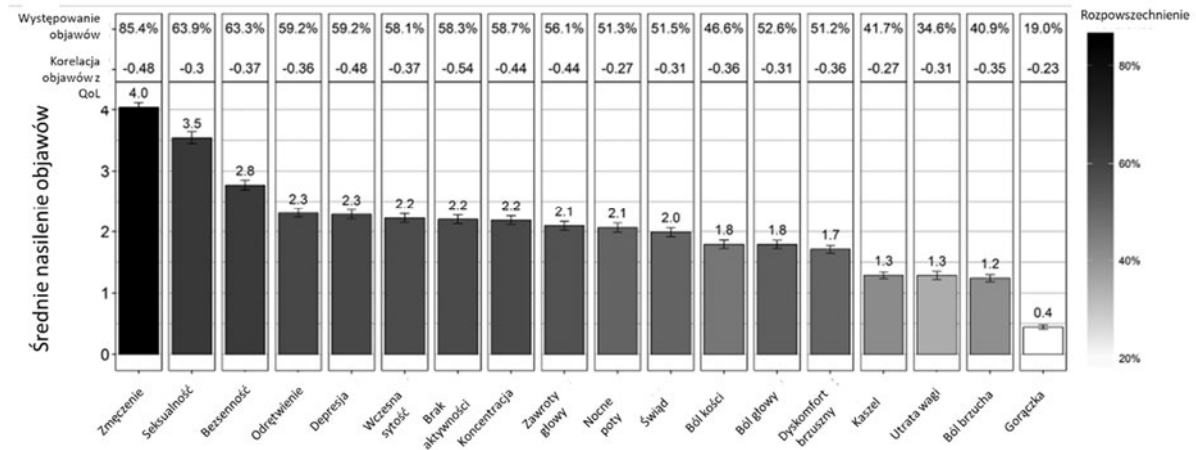


U części pacjentów z mielofibrozą występuje **trombocytopenia**, czyli spadek liczby płytek krwi. Liczbę płytek krwi <100 000/ $\mu$ L obserwuje się u około ¼ chorych. Wraz z rozwojem choroby wzrasta ryzyko wystąpienia trombocytopenii. Płytki krwi mogą wykazywać nieprawidłowości z zakresie budowy (zmieniona granulacja, powiększenie lub fragmentacja) oraz funkcjonowania [18].

Objawy spowodowane toczącym się procesem chorobowym w przebiegu mielofibrozy znacząco wpływają na jakość życia pacjenta. Przeprowadzona w USA retrospektywna analiza danych ponad 1 400 pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi (mielofibrozą, czerwienicą właściwą, nadpłytkowością samoistną) wykazała, że objawami, które miały największy wpływ na jakość życia

chorych były zmęczenie, problemy seksualne i bezsenność. Z kolei gorączka, ból brzucha i utrata wagi w najmniejszym stopniu wpływały na jakość życia chorych (Rysunek 3) [36].

**Rysunek 3.**  
Wpływ ciężkości objawów na jakość życia mierzoną kwestionariuszem MPN-SAF1 [36]



## ROKOWANIE

Mielofibroza jest najbardziej agresywnym nowotworem mieloproliferacyjnym BCR-ABL1-ujemnym. Mediana przeżycia całkowitego wynosi około 5–6 lat, a 10-letnie przeżycie jest 81% niższe niż w populacji ogólnej. Transformacja białaczkowa występuje u około 20% chorych i jest najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z mielofibrozą. Inne przyczyny zgonów obejmują: zakrzepicę, powikłania sercowo-naczyniowe, infekcje, krwawienia, nadciśnienie wrotne i wtórne nowotwory [6, 30, 37, 38].

Rokowanie pacjentów z mielofibrozą jest zróżnicowane i wyróżnia się kilka czynników mających na nie wpływ. Gorsze przeżycie dotyczy chorych z następującymi cechami:

- wiek > 65 lat,
- anemia (stężenie hemoglobiny <10 g/d),
- leukocytoza (liczba białych krwinek >25 G/l),
- trombocytopenia (liczba płytek krwi <100 G/l),
- obecność blastów w krwi obwodowej >1%,
- konieczność transfuzji [6, 38].

Do oceny rokowania i określenia czasu przeżycia wykorzystuje się skale prognostyczne stosowane także przy rozpoznaniu i monitorowaniu przebiegu choroby, m.in. IPSS, DIPSS, DIPSS plus, MIPSS70 oraz jej modyfikacje i GIPSS. Skale omówiono szczegółowo w Rozdz. 2.3, natomiast poniżej przedstawiono zależność mediany przeżycia od grupy ryzyka (Tabela 10). Rokowanie chorych

z wtórną mielofibrozą (post-ET, post-PV) nie różni się od rokowania u osób z mielofibrozą pierwotną, a zależy od stopnia zaawansowania choroby i wyniku w skali prognostycznej [6, 14].

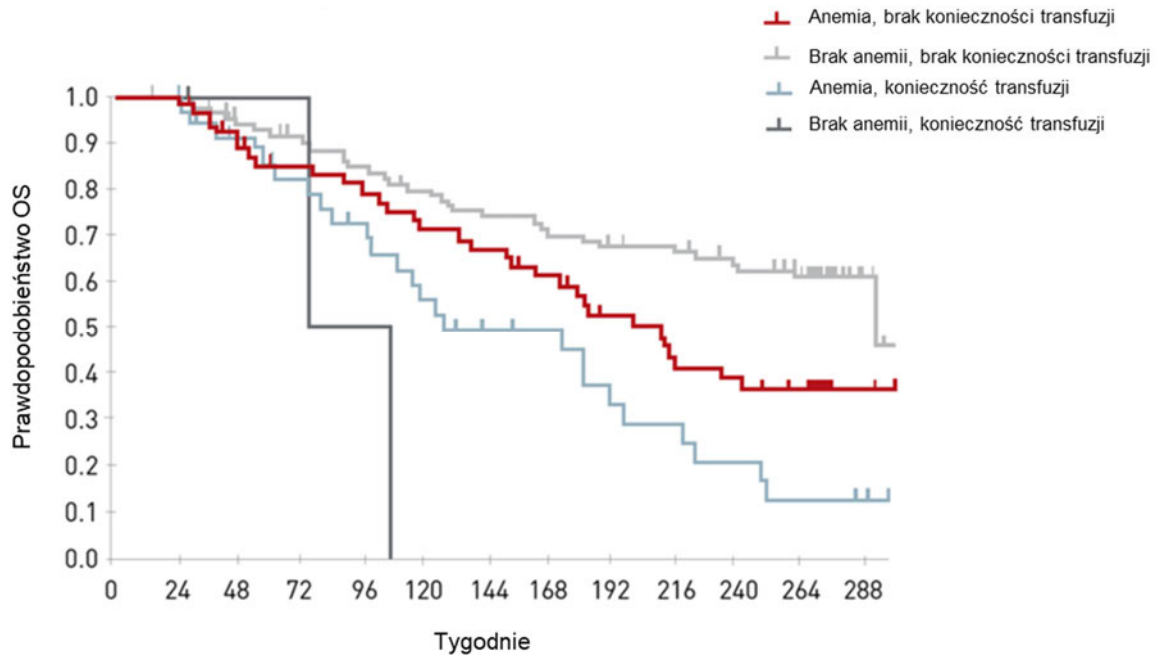
**Tabela 10.**  
Grupy ryzyka wg skal prognostycznych dla mielofibrozy wraz z medianą czasu przeżycia [6, 14]

Skala	Liczba punktów	Grupa ryzyka	Mediana przeżycia (lata)
IPSS	0	Niskie	11,3
	1	Pośrednie – 1	7,9
	2	Pośrednie – 2	4
	>3	Wysokie	2,3
DIPSS	0	Niskie	Nieosiągnięta
	1-2	Pośrednie – 1	14,2
	3-4	Pośrednie – 2	4,0
	5-6	Wysokie	1,5
DIPSS plus	0	Niskie	15,4
	1	Pośrednie – 1	6,5
	2-3	Pośrednie – 2	2,9
	≥ 4	Wysokie	1,3
MIPSS70	0-1	Niskie	27,7
	2-4	Pośrednie	7,1
	5-12	Wysokie	2,3
MIPSS70 plus	0-2	Niskie	20,0
	3	Pośrednie	6,3
	4-6	Wysokie	3,9
	7-11	Bardzo wysokie	1,7
MIPSS70 plus v2.0.	0	Bardzo niskie	Nieosiągnięta
	1-2	Niskie	16,4
	3-4	Pośrednie	7,7
	5-8	Wysokie	4,1
	9-14	Bardzo wysokie	1,8
GIPSS	0	Niskie	26,4
	1	Pośrednie 1	8,0
	2	Pośrednie 2	4,2
	3-6	Wysokie	2,0

Anemia jest jednym z czynników pogarszających rokowanie, uwzględniany w skalach prognostycznych. Zależność przeżycia całkowitego od występującej anemii oraz wymaganej transfuzji przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 2) [39, 40].

**Wykres 2.**

**Przeżycie całkowite pacjentów z mielofibrozą w zależności od współwystępującej anemii oraz konieczności transfuzji [39, 40]**



## 2.6. Leczenie

Głównym celem leczenia pacjentów chorujących na mielofibrozę jest poprawa jakości życia, a jeśli to możliwe wyleczenie i przedłużenie przeżycia.

### OBSERWACJA

Pacjenci, u których nie występują objawy takie jak anemia czy powiększona śledziona lub wątroba, nie wymagają leczenia. Choroba może pozostać bezobjawowa przez wiele lat, podczas których chorzy wymagają jedynie ścisłej obserwacji lekarskiej [6, 10, 41].

### ALLO-HSCT

Jedyną terapią, która potencjalnie może przyczynić się do wyleczenia chorego jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogenic hematopoietic stem-cell transplantation*). Zabieg ten jednak wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, a śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosi 27–48%, w związku z czym rekomendowany jest jedynie wybranym pacjentom, np. z przewidywanym krótkim czasem przeżycia, należącym do grupy ryzyka: wysokie lub pośrednie-2 oraz chorym z niekorzystnym profilem genetycznym [6, 10, 41].



## LECZENIE CYTOREDUKCYJNE

Pacjenci objawowi, niekwalifikujący się do allo-HSCT mogą otrzymać leczenie objawowe i poprawiające jakość życia chorego. W tym celu stosuje się leczenie cytoredukcyjne:

- hydroksymocznik,
- inhibitory JAK (ruksolitynib, fedratynib, pakrytynib, momelotynib),
- interferon alfa [6, 41, 42].

Wybór terapii pierwszej linii zależy od dostępności leczenia, stanu pacjenta i decyzji lekarza. W przypadku niepowodzenia terapii należy rozważyć zmianę na alternatywne leczenie. Do czasu pojawienia się na rynku inhibitorów JAK leczenie pierwszego rzutu stanowił hydroksymocznik, cechujący się niższą skutecznością, jednak jego zastosowanie pozwalało złagodzić umiarkowane powiększenie śledziona, trombocytozę i leukocytozę [41].

Przełomem w leczeniu mielofibrozy okazała się rejestracja przez EMA w 2012 roku pierwszej terapii celowanej tj. **ruksolitynibu (RUX)**, którego mechanizm działania polega na zahamowaniu kinaz janusowych (inhibitor JAK). W badaniach klinicznych wykazano, że terapia RUX była skuteczna w redukcji objętości śledziona oraz zmniejszeniu nasilenia innych objawów choroby, jednak wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia anemii (Tabela 11) [43–45].

Kolejnym, równie skutecznym inhibitorem jest zarejestrowany w EMA w 2021 roku **fedratynib (FED)**, ang. *fedratinib*). W trakcie badań klinicznych u części pacjentów leczonych FED zaobserwowano wystąpienie encefalopatii Wernickiego, co doprowadziło do przedwczesnego zakończenia przez FDA wszystkich prób klinicznych dla tej substancji. Ostatecznie FED uzyskał rejestrację w EMA w populacji zarówno pacjentów nieleczonych, jak i uprzednio leczonych RUX. Przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy monitorować stężenie tiaminy w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia encefalopatii Wernickiego. Pomimo szerokiego zakresu wskazań rejestracyjnych, część wytycznych praktyki klinicznej wskazuje terapię FED jako drugą linię leczenia, po niepowodzeniu terapii RUX [43–45] (Tabela 11).

Trzecim inhibitorem JAK, zarejestrowanym w 2022 roku w leczeniu mielofibrozy jest **pakrytynib**, przy czym aktualnie posiada on rejestrację wyłącznie w FDA. Ze względu na doniesienia o zgonach pacjentów związanych z krwotokiem śródczaszkowym, niewydolnością serca i zatrzymaniem akcji serca, w 2016 roku badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii pakrytynibem (PERSIST-2) zostało wstrzymane przez FDA. W kolejnym roku, w odpowiedzi na dostarczone raporty z badań klinicznych FDA uchyliła decyzję o wstrzymaniu próby klinicznej. Pakrytynib jest pierwszym inhibitorem JAK odpowiadającym na potrzeby pacjentów z małopłytkowością w przebiegu mielofibrozy [43, 45, 46] (Tabela 11).

Zarówno terapia RUX, jak i FED może zwiększać ryzyko anemii. Niedostępne aktualnie w Europie leczenie pakrytynibem nie wpływa na ryzyko anemii, ale też nie zwiększa poziomu hemoglobiny u chorych z anemią [45]. Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z mielofibrozą

objawiającą się anemią może być kolejny inhibitor JAK – **momelotynib (MMB, ang. momelotinib)**. Został on zarejestrowany w EMA w populacji zarówno pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK, jak i uprzednio leczonych RUX. W badaniach klinicznych udowodniono skuteczność tej terapii w redukcji objętości śledziony oraz innych objawów choroby w obu populacjach pacjentów. Co istotne, terapia MMB okazała się być skuteczną także w leczeniu anemii, prowadząc do zmniejszenia odsetka pacjentów zależnych od transfuzji oraz zwiększenia poziomu hemoglobiny [43, 45, 47] (Tabela 11).

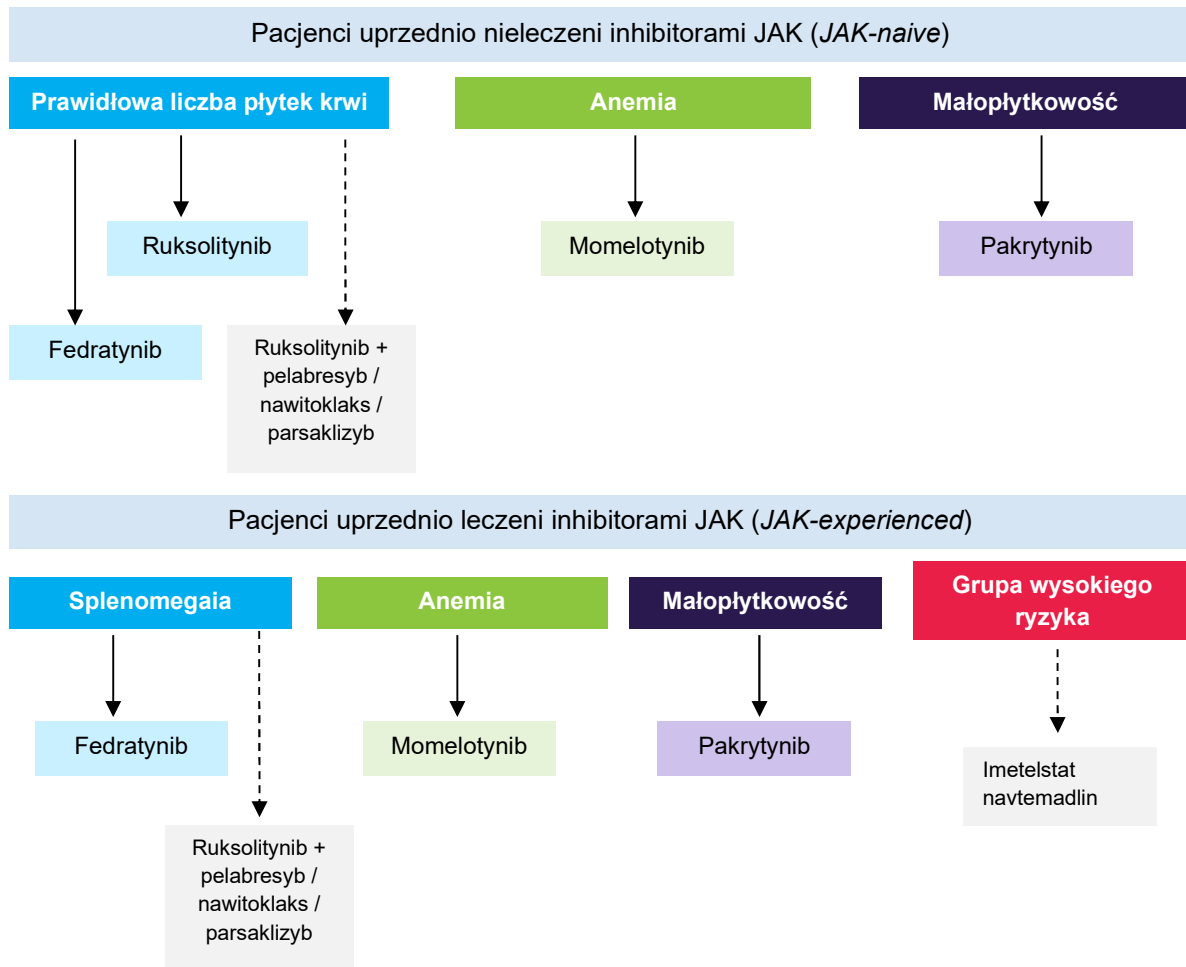
Podsumowując, w pierwszej linii leczenia cytoredukcyjnego chorzy z prawidłową liczbą płytek krwi najczęściej otrzymują RUX. W przypadku jego nieskuteczności, w ramach kolejnej linii leczenia stosuje się FED. Opcją terapeutyczną, możliwą do zastosowania zarówno w pierwszej, jak i kolejnej linii leczenia, u pacjentów z anemią jest MMB (Rysunek 4) [45].

**Tabela 11.**  
Porównanie najważniejszych informacji dotyczących inhibitorów JAK

Inhibitor JAK	Rejestracja w EMA	Rejestracja w FDA	Korzyści	Ryzyko
RUX	Tak	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukcja objętości śledziony oraz innych objawów choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Może zwiększać ryzyko wystąpienia anemii i trombocytopenii</li> </ul>
FED	Tak	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukcja objętości śledziony oraz innych objawów choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Może zwiększać ryzyko wystąpienia anemii i trombocytopenii</li> <li>• Może powodować wystąpienie encefalopatii Wernickiego</li> </ul>
Pakrytynib	Nie	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukcja objętości śledziony oraz innych objawów choroby</li> <li>• Szczególnie skuteczny w populacji pacjentów z ciężką małopłytkowością</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
MMB	Tak	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukcja objętości śledziony oraz innych objawów choroby</li> <li>• Szczególnie skuteczny w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej anemią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>



**Rysunek 4.**  
**Algorytm leczenia cytoredukcyjnego (opracowanie własne na podstawie [45])**



Kolorem szarym i linią przerywaną zaznaczono terapie w trakcie badań klinicznych.

## LECZENIE ANEMII

Podstawą leczenia anemii w przebiegu mielofibrozy jest **transfuzja krwinek czerwonych**, jednak terapia ta stanowi znaczne obciążenie dla organizmu pacjenta i wiąże się z powikłaniami. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych trwa około 4 godz. Wczesne powikłania procedury, występujące do 24 godz. od jej zakończenia obejmują gorączkę, dreszcze, ból w miejscu wkłucia, ból brzucha, zaburzenia ciśnienia tętniczego krwi, zmiany skórne czy wymioty. Mało prawdopodobne, choć wciąż istniejące, jest ryzyko przeniesienia chorób zakaźnych. Przewlekłe stosowane transfuzje mogą powodować alloimmunizację i nadmierne nagromadzenie żelaza w organizmie. U pacjentów wymagających transfuzji  $\geq 3$  jednostek czerwonych krwinek co dwa tygodnie należy rozważyć usunięcie śledziony (splenektomię) [41, 48].

W przypadku pacjentów wymagających ciągłych transfuzji często stosowana jest terapia wspomagająca. Środki stymulujące erytropoezę (np. erytropoetyna, darbepoetyna) na ogół nie są skuteczne w łagodzeniu anemii związanej z mielofibrozą. Danazol może złagodzić niedokrwistość u około jednej trzeciej pacjentów z mielofibrozą i jest dobrze tolerowany, ale może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ból głowy lub zwiększenie masy mięśniowej. Jeśli

leczenie danazolem nie zmniejsza zapotrzebowania na transfuzję, można zastosować prednizon w skojarzeniu z talidomidem lub lenalidomidem [41].

## 2.7. Ocena skuteczności leczenia

Na zaawansowanym etapie choroby często pojawia się znaczne powiększenie śledziony, dlatego istotnym klinicznie punktem końcowym jest ocena **redukcji objętości śledziony (SVR, ang. spleen volume reduction)**. Do oceny skuteczności terapii w badaniach klinicznych najczęściej stosuje się odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziony  $\geq 35\%$  po leczeniu względem wartości początkowej, mierzonej za pomocą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej [47].

Drugim bardzo ważnym punktem końcowym w badaniach klinicznych dotyczących terapii mielofibrozy jest ocena redukcji objawów wyrażona najczęściej jako redukcja wartości **całkowitego wskaźnika objawów (TSS, ang. total symptom score)**. Do oceny nasilenia objawów stosuje się następujące kwestionariusze:

- formularz objawów specyficzny dla mielofibrozy (ang. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form, MFASF*),
- formularz objawów nowotworów mieloproliferacyjnych (ang. *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form, MPN-SAF*) [49–51].

Powyższe kwestionariusze obejmują ocenę m.in. takich objawów jak: zmęczenie, wczesna sytość, niespokojny brzuch, brak aktywności, problemy z koncentracją, nocne poty, świąd, ból kości, gorączka czy niezamierzona utrata masy ciała. Nasilenie objawów określa się w skali od 0 do 10, przy czym wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta [49–51].

Ponadto u pacjentów powinno się regularnie wykonywać kontrolne badania morfologii krwi obwodowej. W populacji chorych z anemią szczególnie ważne jest **monitorowanie poziomu hemoglobiny i liczby płytek krwi**. W tej grupie pacjentów, ważna jest także ocena **zależności od transfuzji krwinek czerwonych** oceniana na podstawie:

- odsetka pacjentów niezależnych od transfuzji – brak transfuzji krwinek czerwonych i stężenie hemoglobiny  $\geq 8$  g/dl w ciągu ostatnich 12 tyg.
- odsetka pacjentów zależnych od transfuzji – transfuzja przynajmniej 4 jednostek krwinek czerwonych lub stężenie hemoglobiny  $< 8$  g/dl w ciągu ostatnich 8 tyg. [6, 47].

W ramach oceny bezpieczeństwa stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo skutkowego z otrzymywanym leczeniem;

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjenta, zagrożenie życia, koniczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszkodzenie na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe.

Do oceny bezpieczeństwa terapii służą powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria te umożliwiają klasyfikację oraz stosowanie właściwych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. Ostatnia wersja kryteriów CTCAE v 5.0 pochodzi z 2017 roku [52].

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia mielofibrozy zidentyfikowano 8 opracowań zawierających zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawia Tabela 12. Szczegółowe zestawienie odnalezionych wytycznych zebrano w kolejnej tabeli (Tabela 13).

Tabela 12.  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Data publikacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
PTOK	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mielofibrozie pierwotnej	2020	[2]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
BSH	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mielofibrozie	2024	[53]
GCG	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mielofibrozie	2024	[54]
NCCN	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach mieloproliferacyjnych	2024	[55]
UpToDate	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mielofibrozie pierwotnej	2024	[41]
AHS	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mielofibrozie	2021	[56]
AJH	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mielofibrozie pierwotnej	2021	[57]
NHS	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach hematologicznych	2019	[58]
ELN	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach mieloproliferacyjnych	2018	[59]

#### WYTYCZNE POLSKIE

Polskie wytyczne praktyki klinicznej wydane w 2020 roku zalecają wykonanie allo-HSCT u pacjentów <70 roku życia z wysokiej i pośredniej-2 grupy ryzyka wg skali IPSS/DIPSS. Ponadto zabieg należy rozważyć u wybranych pacjentów <65 roku życia z grupy ryzyka pośredniego-1 wg ww. skali, z oporną na leczenie niedokrwistością zależną od transfuzji, z obecnością blastów  $\geq 2\%$  oraz niekorzystnym kariotypem [2].

**Pacjenci z objawową splenomegalią i/lub objawami ogólnymi, niekwalifikujący się do allo-HSCT powinni być leczeni z zastosowaniem RUX.** W przypadku braku możliwości zastosowania RUX, zaleca się hydroksymocznik, kładrybinę lub talidomid. W terapii współwystępującej niedokrwistości polskie wytyczne praktyki klinicznej rekomendują leczenie danazolem, steroidami, talidomidem lub lenalidomidem. U chorych ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na transfuzje lub objawowym nadciśnieniem wrotnym należy rozważyć wykonanie splenektomii. Polskie wytyczne praktyki klinicznej zostały wydane w 2020 roku i nie uwzględniają terapii MMB (rejestracja w EMA w 2024 roku) i FED (rejestracja w EMA w 2021 roku) [2].

## WYTYCZNE ZAGRANICZNE

U pacjentów z grupy niskiego ryzyka, bez objawów zaleca się uważną obserwację chorego. Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wykonanie allo-HSCT u pacjentów z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka, kwalifikujących się do zabiegu (wyjątek wytyczne GCG – brak rekomendacji) [41, 53, 55–59]. Wg amerykańskich wytycznych NCCN allo-HSCT należy rozważyć także u pacjentów z oporną niedokrwistością, komórkami blastycznymi >2% w krwi obwodowej i niekorzystną cytogenetyką [55]. Zgodnie z wytycznymi brytyjskimi BSH allo-HSCT należy wykonać w momencie najlepszej odpowiedzi na inhibitor JAK [53]. **U pacjentów niekwalifikujących się do allo-HSCT należy rozpocząć leczenie cytoredukcyjne z wykorzystaniem inhibitorów JAK (RUX, FED, MMB, pakrytynib), hydroksymocznika lub interferonu.** Stosowanie RUX jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów objawowych rekomendowane jest przez wytyczne AHS, BSH, NHS i ELN [53, 56, 58, 59]. Z kolei wytyczne AJH zalecają RUX jako leczenie drugiego rzutu w sytuacji oporności na hydroksymocznik [57]. Wytyczne ASH i BSH zalecają natomiast stosowanie FED w przypadku wystąpienia oporności na RUX [53, 56]. Pakrytynib, nie posiadający aktualnie rejestracji w EMA wskazywany jest w wytycznych amerykańskich i globalnych (NCCN, UpToDate, GCG) do stosowania u chorych z małopłytkowością (liczba płytek krwi <50 x10<sup>9</sup>/l) [41, 54, 55]. Zgodnie z wytycznymi BSH pakrytynib, który nie jest rutynowo dostępny w Wielkiej Brytanii, nie powinien być stosowany u pacjentów z ostrym krwawieniem i należy go odstawić na 7 dni przed planowaną interwencją chirurgiczną [53]. Wytyczne GCG dodatkowo w populacji z małopłytkowością (liczba płytek krwi <50 x10<sup>9</sup>/l) wskazują na możliwość zastosowania **MMB , FED lub RUX w niskich dawkach** przy rozważeniu ryzyka krwawień związanych z małopłytkowością i równoczesnym stosowaniu terapii przeciwzakrzepowej/ przeciwpłytkowej oraz rozważeniu profilaktyki lekami przeciwfibrinolitycznymi [54]. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi na leczenie rekomendowana jest zmiana terapii na alternatywną, np. z hydroksymocznika na RUX lub z RUX na FED, hydroksymocznik lub interferon (NCCN, AHS, UpToDate) [41, 53–59].

Najnowsze wytyczne UpToDate opublikowane w 2024 roku zalecają natomiast stosowanie **MMB** lub RUX u pacjentów **wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona z anemią i liczbą płytek krwi ≥50 000/μL.** W populacji z **nawracającym/opornym MF,** w przypadku utrzymujących się objawów po wcześniejszym leczeniu zaleca się zastosowanie **MMB albo FED** [41].

Ponadto, najnowsze wytyczne NCCN z 2024 roku zalecają stosowanie **MMB** przede wszystkim **u pacjentów z anemią, u których anemia i splenomegalia nie są kontrolowane lub u których splenomegalia nie występuje** [55].

Wytyczne GCG z 2024 roku nie precyzują linii leczenia, a jedynie wskazują opcje możliwe do zastosowania w danej grupie pacjentów, bez sugerowania preferencji względem konkretnej terapii. W populacji pacjentów z małopłytkowością i liczbą płytek krwi  $50-100 \times 10^9/l$  wytyczne wymieniają **pakrytynib, FED, MMB i RUX w niskich dawkach**. W celu zwiększenia liczby płytek krwi można rozważyć kortykosteroidy w niskich dawkach, DAN lub IMiD w niskich dawkach. **U pacjentów z anemią związaną z MF** wytyczne wymieniają możliwość zastosowania **MMB lub pakrytynibu, danazolu, luspaterceptu, leków stymulujących erytropoetynę (ESA), leków immunomodulujących (IMiD) lub konwencjonalnych terapii skojarzonych, takich jak inhibitory JAK z ESA, danazolem, luspaterceptem lub IMiD**. Wytyczne GCG podkreślają, że MMB jako jedyny został zatwierdzony przez FDA do stosowania w anemii związanej z MF [54]. Podobnie wytyczne BSH zalecają rozważenie MMB szczególnie w populacji z MF i anemią [53]

Wszystkim pacjentom, spełniającym kryteria włączenia do badań klinicznych, a niekwalifikującym się do allo-HSCT lub leczenia cytoredukcyjnego należy zaproponować udział w leczeniu eksperymentalnym [41, 55–59]. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie cytoredukcyjne zalecane jest zastosowanie terapii alternatywnej.

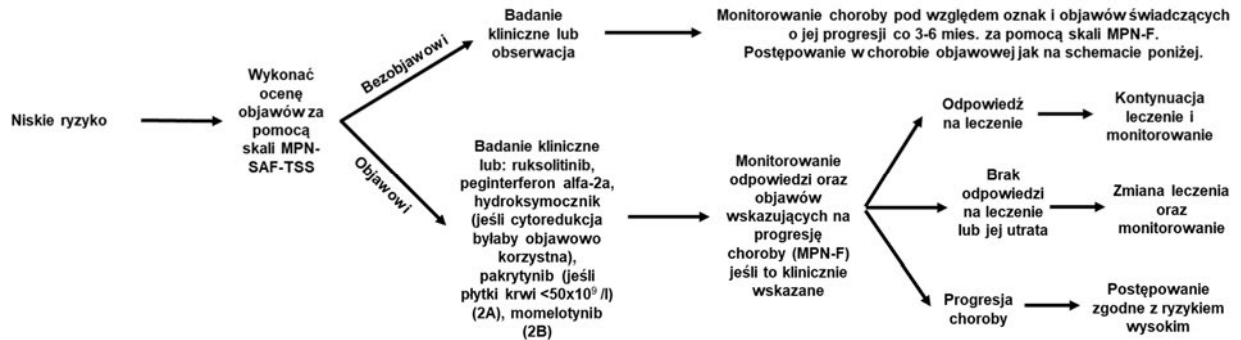
Podsumowując, niemal wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wykonanie allo-HSCT u pacjentów z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy kwalifikują się do zabiegu. W przypadku pacjentów nie kwalifikujących się do zabiegu allo-HSCT zaleca się leczenie cytoredukcyjne z wykorzystaniem inhibitorów JAK, hydroksymocznik lub INF, przy czym w części wytycznych jako terapia I linii wskazywany jest RUX.

Leczenie anemii w przebiegu MF obejmuje stosowanie czynników stymulujących erytropoezę lub terapię danazolem, androgenem, lenalidomidem ± prednizonem, talidomidem ± prednizonem. U części pacjentów konieczne jest wykonywanie transfuzji krwinek czerwonych [41, 55–59]. Wytyczne GCG dodatkowo wymieniają możliwość zastosowania MMB, pakrytynibu i luspaterceptu podkreślając, że spośród dostępnych opcji jedynie MMB posiada zatwierdzenie w tym wskazaniu [54].

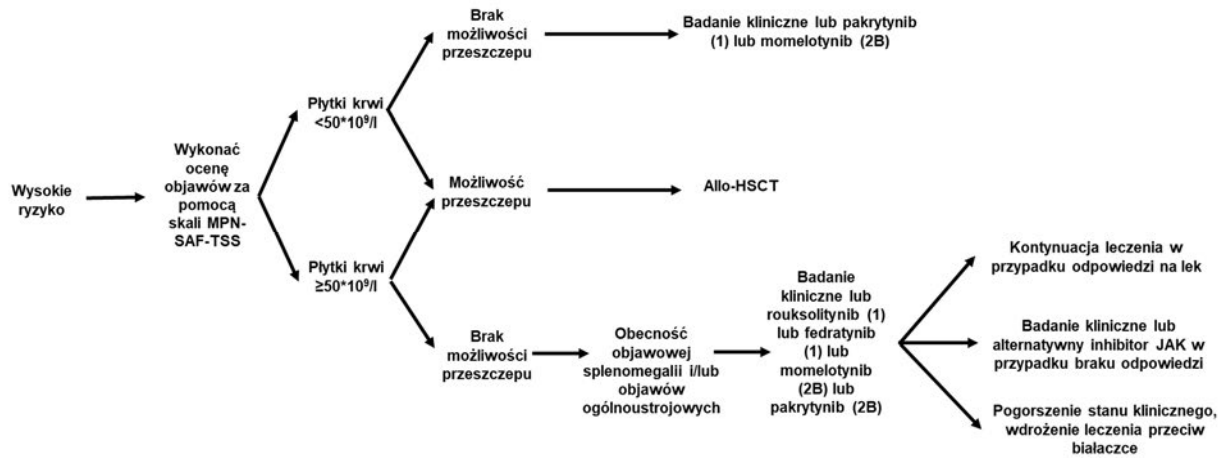
Splenektomia może zostać wykonana u wybranych pacjentów z nasilonymi objawami splenomegalii opornych na leczenie cytoredukcyjne. Ponadto u wybranych pacjentów w celu krótkotrwałego złagodzenia objawów choroby można rozważyć napromieniowanie śledziony. Obie opcje stosowane są w ramach leczenia paliatywnego [41, 53–59].

W wytycznych NCCN 2022 zawarte zostały algorytmy leczenia pacjentów o niskim (Rysunek 5) i wysokim ryzyku (Rysunek 6).<sup>9</sup>

**Rysunek 5.**  
Algorytm postępowania u pacjentów z mielofibrozą niskiego ryzyka wg NCCN [55]



**Rysunek 6.**  
Algorytm postępowania u pacjentów z mielofibrozą wysokiego ryzyka wg NCCN [55]



**Rysunek 7.**  
Algorytm postępowania u pacjentów z mielofibrozą oraz anemią wg NCCN [55]

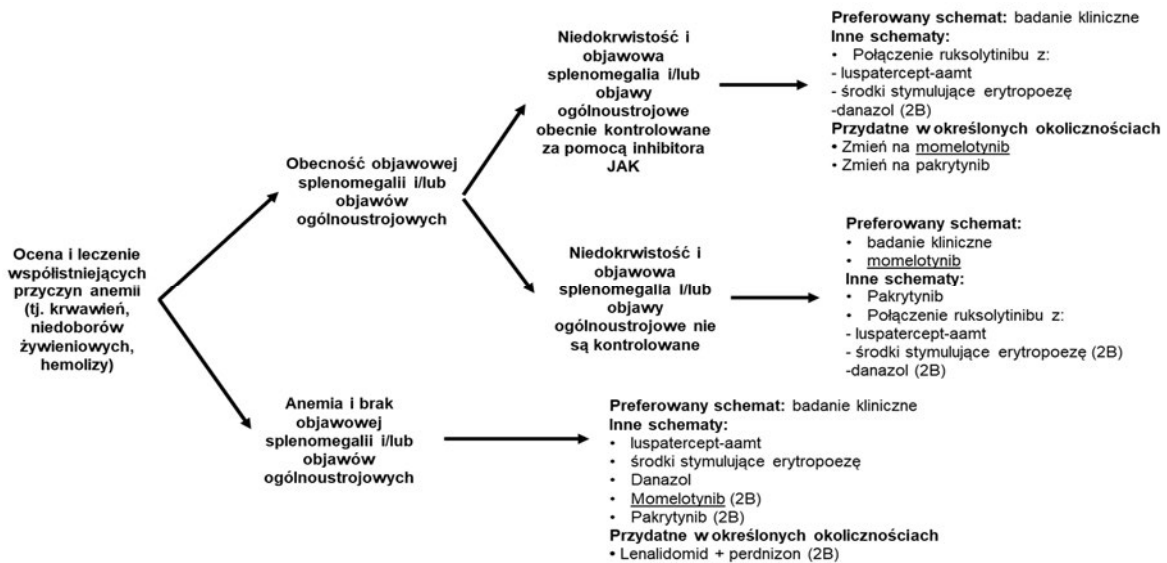




Tabela 13.

Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mielofibrozie

Wytyczne	Zalecenie
PTOK 2020 [2]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia (&lt; 5 lat), chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS należy kwalifikować do allo-HSCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury (IIA).</li> <li>• Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT rozważenie allo-HSCT jest wskazane u wszystkich pacjentów z MF poniżej 70. roku życia, z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS (IIA).</li> <li>• U chorych z grupy ryzyka pośredniego-1, poniżej 65. roku życia, allo-HSCT można rozważać w przypadku opornej na leczenie, zależnej od transfuzji niedokrwistości, w przypadku obecności co najmniej 2% blastów w rozmazie krwi obwodowej oraz przy niekorzystnym kariotypie zdefiniowanym w skali DIPSS plus (IIIB).</li> <li>• <b>Jako przygotowanie do allo-HSCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 — RUX (IIIB).</b></li> <li>• Chorzy z grup niskiego i pośredniego-1 ryzyka według IPSS/DIPSS nie mają wskazań do leczenia, jeżeli pozostają bezobjawowi (IIA).</li> <li>• <b>W przypadku objawowej splenomegalii można zastosować RUX (IA), a u chorych niekwalifikujących się do tej terapii lub opornych na tę terapię, można zastosować hydroksymocznik, kladrybinę lub talidomid (IIA).</b></li> <li>• W leczeniu anemii u pacjentów z MF stosuje się danazol, steroidy, talidomid oraz lenalidomid (zwłaszcza w przypadku obecności delecji 5q, IIA).</li> <li>• Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych na MF ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, objawowym nadciśnieniem wrotnym (IIIC).</li> </ul>
BSH 2024 [53]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>W leczeniu splenomegalii lub objawów związanych z MF wskazany jest RUX (1A), można również rozważyć FED (1B) lub MMB (2A)</b></li> <li>• Dawkowanie początkowe RUX powinno być ustalane na podstawie liczby płytek krwi i regularnie optymalizowane przez ocenę kliniczną i monitoring morfologii (1B).</li> <li>• <b>W przypadku braku tolerancji lub oporności na RUX można rozważyć FED (1B), przed rozpoczęciem leczenia należy zmierzyć stężenie tiaminy we krwi, i uzupełnić w razie niedoboru (2B). W trakcie zmiany terapii z RUX na FED należy unikać reakcji odstawienia (2B).</b></li> <li>• <b>U pacjentów z MF i anemią zaleca się rozważenie terapii MMB niezależnie od linii leczenia (2A).</b></li> <li>• U pacjentów z anemią związaną z niewystarczającym poziomem erytropoetyny zaleca się <b>środki stymulujące erytropoezę (ESA), w tym w skojarzeniu z RUX (1B)</b>. Początkowo można rozważyć danazol z lub bez RUX przez okres 6 miesięcy, również po niepowodzeniu ESA (1C).</li> <li>• <b>U pacjentów z brakiem odpowiedzi na ESA i/lub danazol, może być wskazane leczenie lekami immunomodulującymi (IMiD; talidomid, lenalidomid lub pomalidomid) w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizolonem (2B).</b></li> <li>• Transfuzja może być wymagana w krótkim okresie w celu złagodzenia objawów i przy jednoczesnej optymalizacji innych strategii. Po wyczerpaniu się powyższych strategii lub ich nieskuteczności, pacjent może stać się zależny od transfuzji krwi (1B).</li> <li>• U osób w z objawową splenomegalią lub bólem śledziony opornym na leczenie i brakiem kwalifikacji do splenektomii można rozważyć napromienianie śledziony (2C).</li> <li>• Przed przeszczepem allo-HSCT uzasadniona jest terapia inhibitorem JAK lub rejestracja w odpowiednim badaniu klinicznym, celem zmaksymalizowania odpowiedzi śledziony (1C). Przeszczep należy przeprowadzić w czasie najlepszej odpowiedzi na inhibitor JAK (1C).</li> <li>• U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, należy zaproponować rozpoczęcie badań klinicznych lub środek hiotetyczny z inhibitorem JAK lub bez niego. Zaleca się wczesne wprowadzenie holistycznej opieki paliatywnej (1C).</li> </ul>
GCG 2024 [54]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z anemią związaną z chorobą należy rozważyć zastosowanie <b>MMB lub pakrytynibu, danazolu, luspaterceptu, leków stymulujących erytropoetynę (ESA), leków immunomodulujących (IMiD) lub konwencjonalne terapie skojarzone, takie jak inhibitory JAK + ESA, danazol, luspatercept lub IMiD</b>, które mogą wyeliminować konieczność dostosowywania dawki (może być związane z RUX lub FED)</li> <li>• <b>Wyłącznie RUX, FED, pacritinib i MMB są zatwierdzonymi metodami leczenia mielofibrozy, przy czym jedynie MMB w leczeniu anemii związanej z mielofibrozą.</b></li> <li>• W przypadku przewlekłej anemii należy rozważyć dodatkowe leczenie takie jak <b>ESA (erytropoetyna &lt;500IU) lub leki takie jak danazol lub luspatercept (erytropoetyna &gt;500 IU lub oporność na ESA).</b></li> <li>• Splenektomię należy rozważyć jako ostateczność w wybranych przypadkach opornej na leczenie anemii wynikającej z choroby.</li> <li>• U pacjentów z anemią wynikającą z leczenia należy rozważyć zmniejszenie aktualnej dawki w okresie 4-6 tygodni.</li> <li>• U pacjentów z trombocytopenią (liczba płytek krwi 50-100 x 10<sup>9</sup>/l) można stosować <b>pakrytynib, FED, MMB lub RUX w niskich dawkach.</b></li> <li>• U pacjentów ciężką trombocytopenią (liczba płytek krwi &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l) dopuszcza się stosowanie <b>pakrytynibu (zatwierdzony przez FDA), ale także FED, MMB lub RUX w niskich dawkach (przy równoczesnym stosowaniu terapii przeciwzakrzepowej/przeciwplytkowej i rozważeniu profilaktyki</b></li> </ul>



Wytyczne	Zalecenie
NCCN 2023 [55]	<p>krwawień lekami przeciwfibrinolitycznymi).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z trombocytopenią można rozważyć <b>kortykosteroidy w niskich dawkach, DAN lub IMiD w niskich dawkach</b>. Splenektomię można rozważyć jako ostateczność w wybranych przypadkach.</li> <li>• Leczenie należy stosować w maksymalnej tolerowanej dawce przez 3-6 miesięcy, aby określić najlepszą odpowiedź</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z bezobjawowym MF z grupy niskiego ryzyka powinni być monitorowani pod kątem objawów progresji choroby za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS co 3-6 mies. (2A). W tej grupie chorych należy również rozważyć włączenie do badania klinicznego (2A).</li> <li>• U pacjentów z objawowym MF z grupy niskiego ryzyka należy rozważyć włączenie do badania klinicznego (2A) <b>lub wdrożenie leczenia: RUX (2A) lub peginterferon alfa-2a (2A) lub hydroksymocznikiem (w przypadku gdy zastosowanie terapii cytoredukcyjnej byłoby korzystne u wybranych objawowych pacjentów, 2A) lub pakrytynibem (jeśli płytki krwi &lt;50x10<sup>9</sup>/l, 2A) lub MMB (2B)</b>.</li> <li>• U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i liczbą płytek krwi &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l należy rozważyć allo-HSCT (2A), a u chorych niekwalifikujących się do tego zabiegu rekomendowane włączenie do badania klinicznego (2A) <b>lub jest leczenie pakrytynibem (1) lub leczenie MMB (2B)</b></li> <li>• U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i liczbą płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l należy rozważyć allo-HSCT (2A), <b>a u chorych niekwalifikujących się do tego zabiegu rekomendowane jest leczenie RUX (1), FED (1), MMB (2A), pakrytynibem (2B) lub włączenie do badania klinicznego (2A)</b>.</li> <li>• U pacjentów z anemią, u których splenomegalia i/lub objawy ogólnoustrojowe obecnie kontrolowane są za pomocą inhibitora jak, preferowanym schematem leczenia jest badanie kliniczne (2A), natomiast rozważyć można terapię za pomocą RUX w połączeniu z luspaterceptem-aamt (2A) lub środkami stymulującymi erytropoezę (2A) lub danazolem (2B). <b>W przypadku niepowodzenia terapii należy ją zmienić na pakrytynib (2A) lub MMB (2A)</b></li> <li>• U pacjentów z anemią, u których objawowa splenomegalia i/lub objawy ogólnoustrojowe nie są kontrolowane, <b>należy zastosować terapię MMB (2A) lub włączenie do badania klinicznego (2A)</b>. Inne schematy terapeutyczne obejmują terapię pakrytynibem (2A) lub terapię za pomocą RUX w połączeniu z luspaterceptem-aamt (2A) lub środkami stymulującymi erytropoezę (2A) lub danazolem (2B).</li> <li>• U pacjentów z anemią, u których brak jest objawowej splenomegalii i/lub objawów ogólnoustrojowych, zaleca się terapię luspaterceptem-aamt (2A), środkami stymulującymi erytropoezę (2A), danazolem (2A), <b>MMB (2B) lub pakrytynibem (2B)</b>.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów bezobjawowych z grupy niskiego ryzyka zaleca się obserwację (2C).</li> <li>• <b>U chorych z grupy niskiego ryzyka należy rozważyć leczenie MMB, RUX, pakrytynibem lub hydroksymocznikiem.</b></li> <li>• Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka rekomenduje się wykonanie allo-HSCT (2C).</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje tylko niedokrwistość sugeruje się terapię transfuzyjną zamiast inhibitora JAKi (2C).</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona bez anemii sugeruje się zastosowanie <b>hydroksymocznika (2C)</b>.</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona z niedokrwistością i liczbą płytek krwi ≥50 000/μL sugeruje się stosowanie <b>MMB lub RUX (2B)</b>.</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona z niedokrwistością i liczbą płytek krwi &lt;50 000/μL sugeruje się <b>pakrytynib (2B)</b>.</li> <li>• Nawracający/opomy na leczenie MF – w przypadku utrzymujących się objawów po wcześniejszym leczeniu zaleca się zastosowanie <b>MMB albo FED (2C)</b>. W przypadku pacjentów po wcześniejszym stosowaniu MMB – zaleca się włączenie terapii FED.</li> <li>• U wybranych chorych, z objawami splenomegalii, zawałem śledziona, anemią zależną od transfuzji, trombocytopenią, nadciśnieniem wrotnym lub niewydolnością serca można rozważyć splenektomię.</li> <li>• W celu tymczasowego złagodzenia objawów można zastosować napromienianie śledziona.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z grupy niskiego ryzyka zaleca się obserwację i kontrolę objawów.</li> <li>• Wykonanie allo-HSCT rekomendowane jest u wszystkich kwalifikujących się pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego w skali DIPSS oraz u pacjentów z przewidywaną długością życia &lt;5 lat.</li> <li>• Ponadto allo-HSCT należy rozważyć u chorych niekwalifikujących się do terapii inhibitorem JAK lub nie odpowiadających na tę terapię, a także w przypadku zależności od transfuzji oraz niekorzystnego profilu genetycznego.</li> <li>• <b>Pacjenci z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać terapię inhibitorem JAK – RUX lub FED (rekomenduje się podanie FED po niepowodzeniu terapii RUX).</b></li> <li>• <b>W drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie alternatywnego inhibitora JAK, hydroksymocznika, interferonu-alfa, immunomodulujące leki zawierające grupę imidową ± sterydy lub udział w badaniach klinicznych.</b></li> <li>• U chorych, u których jedynym objawem jest anemia zaleca się stosowanie czynników stymulujących erytropoezę jeżeli stężenie erytropoetyny wynosi &lt;125 U/l lub w przypadku podwyższonego stężenia erytropoetyny – danazol lub immunomodulujące leki zawierające grupę imidową i/lub sterydy.</li> <li>• Splenektomia i napromienianie śledziona należy zaproponować wybranym pacjentów z oporną splenomegalią i/lub trombocytopenią w ramach leczenia paliatywnego.</li> </ul>
UpToDate 2024 [41]	<p>krwawień lekami przeciwfibrinolitycznymi).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z trombocytopenią można rozważyć <b>kortykosteroidy w niskich dawkach, DAN lub IMiD w niskich dawkach</b>. Splenektomię można rozważyć jako ostateczność w wybranych przypadkach.</li> <li>• Leczenie należy stosować w maksymalnej tolerowanej dawce przez 3-6 miesięcy, aby określić najlepszą odpowiedź</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z bezobjawowym MF z grupy niskiego ryzyka powinni być monitorowani pod kątem objawów progresji choroby za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS co 3-6 mies. (2A). W tej grupie chorych należy również rozważyć włączenie do badania klinicznego (2A).</li> <li>• U pacjentów z objawowym MF z grupy niskiego ryzyka należy rozważyć włączenie do badania klinicznego (2A) <b>lub wdrożenie leczenia: RUX (2A) lub peginterferon alfa-2a (2A) lub hydroksymocznikiem (w przypadku gdy zastosowanie terapii cytoredukcyjnej byłoby korzystne u wybranych objawowych pacjentów, 2A) lub pakrytynibem (jeśli płytki krwi &lt;50x10<sup>9</sup>/l, 2A) lub MMB (2B)</b>.</li> <li>• U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i liczbą płytek krwi &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l należy rozważyć allo-HSCT (2A), a u chorych niekwalifikujących się do tego zabiegu rekomendowane włączenie do badania klinicznego (2A) <b>lub jest leczenie pakrytynibem (1) lub leczenie MMB (2B)</b></li> <li>• U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i liczbą płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l należy rozważyć allo-HSCT (2A), <b>a u chorych niekwalifikujących się do tego zabiegu rekomendowane jest leczenie RUX (1), FED (1), MMB (2A), pakrytynibem (2B) lub włączenie do badania klinicznego (2A)</b>.</li> <li>• U pacjentów z anemią, u których splenomegalia i/lub objawy ogólnoustrojowe obecnie kontrolowane są za pomocą inhibitora jak, preferowanym schematem leczenia jest badanie kliniczne (2A), natomiast rozważyć można terapię za pomocą RUX w połączeniu z luspaterceptem-aamt (2A) lub środkami stymulującymi erytropoezę (2A) lub danazolem (2B). <b>W przypadku niepowodzenia terapii należy ją zmienić na pakrytynib (2A) lub MMB (2A)</b></li> <li>• U pacjentów z anemią, u których objawowa splenomegalia i/lub objawy ogólnoustrojowe nie są kontrolowane, <b>należy zastosować terapię MMB (2A) lub włączenie do badania klinicznego (2A)</b>. Inne schematy terapeutyczne obejmują terapię pakrytynibem (2A) lub terapię za pomocą RUX w połączeniu z luspaterceptem-aamt (2A) lub środkami stymulującymi erytropoezę (2A) lub danazolem (2B).</li> <li>• U pacjentów z anemią, u których brak jest objawowej splenomegalii i/lub objawów ogólnoustrojowych, zaleca się terapię luspaterceptem-aamt (2A), środkami stymulującymi erytropoezę (2A), danazolem (2A), <b>MMB (2B) lub pakrytynibem (2B)</b>.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów bezobjawowych z grupy niskiego ryzyka zaleca się obserwację (2C).</li> <li>• <b>U chorych z grupy niskiego ryzyka należy rozważyć leczenie MMB, RUX, pakrytynibem lub hydroksymocznikiem.</b></li> <li>• Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka rekomenduje się wykonanie allo-HSCT (2C).</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje tylko niedokrwistość sugeruje się terapię transfuzyjną zamiast inhibitora JAKi (2C).</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona bez anemii sugeruje się zastosowanie <b>hydroksymocznika (2C)</b>.</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona z niedokrwistością i liczbą płytek krwi ≥50 000/μL sugeruje się stosowanie <b>MMB lub RUX (2B)</b>.</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona z niedokrwistością i liczbą płytek krwi &lt;50 000/μL sugeruje się <b>pakrytynib (2B)</b>.</li> <li>• Nawracający/opomy na leczenie MF – w przypadku utrzymujących się objawów po wcześniejszym leczeniu zaleca się zastosowanie <b>MMB albo FED (2C)</b>. W przypadku pacjentów po wcześniejszym stosowaniu MMB – zaleca się włączenie terapii FED.</li> <li>• U wybranych chorych, z objawami splenomegalii, zawałem śledziona, anemią zależną od transfuzji, trombocytopenią, nadciśnieniem wrotnym lub niewydolnością serca można rozważyć splenektomię.</li> <li>• W celu tymczasowego złagodzenia objawów można zastosować napromienianie śledziona.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z grupy niskiego ryzyka zaleca się obserwację i kontrolę objawów.</li> <li>• Wykonanie allo-HSCT rekomendowane jest u wszystkich kwalifikujących się pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego w skali DIPSS oraz u pacjentów z przewidywaną długością życia &lt;5 lat.</li> <li>• Ponadto allo-HSCT należy rozważyć u chorych niekwalifikujących się do terapii inhibitorem JAK lub nie odpowiadających na tę terapię, a także w przypadku zależności od transfuzji oraz niekorzystnego profilu genetycznego.</li> <li>• <b>Pacjenci z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać terapię inhibitorem JAK – RUX lub FED (rekomenduje się podanie FED po niepowodzeniu terapii RUX).</b></li> <li>• <b>W drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie alternatywnego inhibitora JAK, hydroksymocznika, interferonu-alfa, immunomodulujące leki zawierające grupę imidową ± sterydy lub udział w badaniach klinicznych.</b></li> <li>• U chorych, u których jedynym objawem jest anemia zaleca się stosowanie czynników stymulujących erytropoezę jeżeli stężenie erytropoetyny wynosi &lt;125 U/l lub w przypadku podwyższonego stężenia erytropoetyny – danazol lub immunomodulujące leki zawierające grupę imidową i/lub sterydy.</li> <li>• Splenektomia i napromienianie śledziona należy zaproponować wybranym pacjentów z oporną splenomegalią i/lub trombocytopenią w ramach leczenia paliatywnego.</li> </ul>
AHS 2021 [56]	<p>krwawień lekami przeciwfibrinolitycznymi).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z trombocytopenią można rozważyć <b>kortykosteroidy w niskich dawkach, DAN lub IMiD w niskich dawkach</b>. Splenektomię można rozważyć jako ostateczność w wybranych przypadkach.</li> <li>• Leczenie należy stosować w maksymalnej tolerowanej dawce przez 3-6 miesięcy, aby określić najlepszą odpowiedź</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z bezobjawowym MF z grupy niskiego ryzyka powinni być monitorowani pod kątem objawów progresji choroby za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS co 3-6 mies. (2A). W tej grupie chorych należy również rozważyć włączenie do badania klinicznego (2A).</li> <li>• U pacjentów z objawowym MF z grupy niskiego ryzyka należy rozważyć włączenie do badania klinicznego (2A) <b>lub wdrożenie leczenia: RUX (2A) lub peginterferon alfa-2a (2A) lub hydroksymocznikiem (w przypadku gdy zastosowanie terapii cytoredukcyjnej byłoby korzystne u wybranych objawowych pacjentów, 2A) lub pakrytynibem (jeśli płytki krwi &lt;50x10<sup>9</sup>/l, 2A) lub MMB (2B)</b>.</li> <li>• U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i liczbą płytek krwi &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l należy rozważyć allo-HSCT (2A), a u chorych niekwalifikujących się do tego zabiegu rekomendowane włączenie do badania klinicznego (2A) <b>lub jest leczenie pakrytynibem (1) lub leczenie MMB (2B)</b></li> <li>• U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i liczbą płytek krwi ≥50 x 10<sup>9</sup>/l należy rozważyć allo-HSCT (2A), <b>a u chorych niekwalifikujących się do tego zabiegu rekomendowane jest leczenie RUX (1), FED (1), MMB (2A), pakrytynibem (2B) lub włączenie do badania klinicznego (2A)</b>.</li> <li>• U pacjentów z anemią, u których splenomegalia i/lub objawy ogólnoustrojowe obecnie kontrolowane są za pomocą inhibitora jak, preferowanym schematem leczenia jest badanie kliniczne (2A), natomiast rozważyć można terapię za pomocą RUX w połączeniu z luspaterceptem-aamt (2A) lub środkami stymulującymi erytropoezę (2A) lub danazolem (2B). <b>W przypadku niepowodzenia terapii należy ją zmienić na pakrytynib (2A) lub MMB (2A)</b></li> <li>• U pacjentów z anemią, u których objawowa splenomegalia i/lub objawy ogólnoustrojowe nie są kontrolowane, <b>należy zastosować terapię MMB (2A) lub włączenie do badania klinicznego (2A)</b>. Inne schematy terapeutyczne obejmują terapię pakrytynibem (2A) lub terapię za pomocą RUX w połączeniu z luspaterceptem-aamt (2A) lub środkami stymulującymi erytropoezę (2A) lub danazolem (2B).</li> <li>• U pacjentów z anemią, u których brak jest objawowej splenomegalii i/lub objawów ogólnoustrojowych, zaleca się terapię luspaterceptem-aamt (2A), środkami stymulującymi erytropoezę (2A), danazolem (2A), <b>MMB (2B) lub pakrytynibem (2B)</b>.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów bezobjawowych z grupy niskiego ryzyka zaleca się obserwację (2C).</li> <li>• <b>U chorych z grupy niskiego ryzyka należy rozważyć leczenie MMB, RUX, pakrytynibem lub hydroksymocznikiem.</b></li> <li>• Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka rekomenduje się wykonanie allo-HSCT (2C).</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje tylko niedokrwistość sugeruje się terapię transfuzyjną zamiast inhibitora JAKi (2C).</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona bez anemii sugeruje się zastosowanie <b>hydroksymocznika (2C)</b>.</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona z niedokrwistością i liczbą płytek krwi ≥50 000/μL sugeruje się stosowanie <b>MMB lub RUX (2B)</b>.</li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka, u których występuje powiększenie śledziona z niedokrwistością i liczbą płytek krwi &lt;50 000/μL sugeruje się <b>pakrytynib (2B)</b>.</li> <li>• Nawracający/opomy na leczenie MF – w przypadku utrzymujących się objawów po wcześniejszym leczeniu zaleca się zastosowanie <b>MMB albo FED (2C)</b>. W przypadku pacjentów po wcześniejszym stosowaniu MMB – zaleca się włączenie terapii FED.</li> <li>• U wybranych chorych, z objawami splenomegalii, zawałem śledziona, anemią zależną od transfuzji, trombocytopenią, nadciśnieniem wrotnym lub niewydolnością serca można rozważyć splenektomię.</li> <li>• W celu tymczasowego złagodzenia objawów można zastosować napromienianie śledziona.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z grupy niskiego ryzyka zaleca się obserwację i kontrolę objawów.</li> <li>• Wykonanie allo-HSCT rekomendowane jest u wszystkich kwalifikujących się pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego w skali DIPSS oraz u pacjentów z przewidywaną długością życia &lt;5 lat.</li> <li>• Ponadto allo-HSCT należy rozważyć u chorych niekwalifikujących się do terapii inhibitorem JAK lub nie odpowiadających na tę terapię, a także w przypadku zależności od transfuzji oraz niekorzystnego profilu genetycznego.</li> <li>• <b>Pacjenci z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać terapię inhibitorem JAK – RUX lub FED (rekomenduje się podanie FED po niepowodzeniu terapii RUX).</b></li> <li>• <b>W drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie alternatywnego inhibitora JAK, hydroksymocznika, interferonu-alfa, immunomodulujące leki zawierające grupę imidową ± sterydy lub udział w badaniach klinicznych.</b></li> <li>• U chorych, u których jedynym objawem jest anemia zaleca się stosowanie czynników stymulujących erytropoezę jeżeli stężenie erytropoetyny wynosi &lt;125 U/l lub w przypadku podwyższonego stężenia erytropoetyny – danazol lub immunomodulujące leki zawierające grupę imidową i/lub sterydy.</li> <li>• Splenektomia i napromienianie śledziona należy zaproponować wybranym pacjentów z oporną splenomegalią i/lub trombocytopenią w ramach leczenia paliatywnego.</li> </ul>

Wytyczne	Zalecenie
<p>AJH 2021 [57]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wg skali MIPSS70+ wersja 2.0. preferowaną opcją leczenia jest allo-HSCT.</li> <li>• Lekiem pierwszego wyboru w przypadku powiększenia śledziony związanego z MF jest hydroksymocznik. <b>W drugiej linii leczenia hydroksymocznik można rozważyć także u chorych opornych na RUX.</b></li> <li>• <b>U opornych na hydroksymocznik pacjentów z MF skuteczną alternatywę stanowi RUX, który ma zdolność łagodzenia objawów niektórych innych powikłań chorobowych.</b></li> <li>• U chorych z grupy pośredniego ryzyka wg MIPSS70+ wersja 2.0, z anemią, którzy nie mogą wziąć udziału w badaniach klinicznych zaleca się zastosowanie androgenów, danazolu, talidomidu lub prednizonu.</li> <li>• 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 należy rozważyć splenektomię.</li> </ul>
<p>NHS 2019 [58]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z mielofibrozą rekomendowane opcje terapeutyczne stanowią: opieka wspomagająca z transfuzją krwinek czerwonych oraz leczenie cytoredukcyjne.</li> <li>• <b>W pierwszej linii leczenia pacjentów z objawową splenomegalią i/lub objawami związanymi z mielofibrozą niezależnie od statusu mutacji JAK2 V617F rekomendowana jest terapia RUX.</b></li> <li>• Hydroksykarbamid zalecany jest u chorych niekwalifikujących się do terapii RUX.</li> <li>• U wybranych pacjentów można zastosować schemat leczenia talidomidem + prednizonem.</li> <li>• Splenektomia jest wskazana w przypadku objawów dotyczących przewodu pokarmowego, bólu spowodowanego obrzmieniem lub zawałem śledziony, nadciśnienia wrotnego i cytopenii, zwłaszcza z współistniejącą anemią zależną od transfuzji.</li> <li>• W celu tymczasowego złagodzenia objawów można zastosować napromienianie śledziony.</li> <li>• <b>Nowsze inhibitory JAK2 mogą być stosowane u części pacjentów w ramach badań klinicznych.</b></li> </ul>
<p>ELN 2018 [59]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U wszystkich chorych kwalifikujących się do przeszczepienia z grupy ryzyka wysokiego lub pośredniego-2 wg IPSS/DIPSS/DIPSS plus należy rozważyć allo-HSCT.</li> <li>• <b>W pierwszej linii leczenia u chorych na mielofibrozę z powiększeniem śledziony zaleca się stosowanie RUX.</b></li> <li>• <b>Terapia RUX jest również rekomendowana w celu zmniejszenia rozmiaru śledziony u chorych ze splenomegalią, z przeciwwskazaniem lub brakiem odpowiedzi na leczenie hydroksymocznikiem.</b></li> <li>• Splenektomię należy zaproponować w ramach leczenia paliatywnego chorym z objawową i postępującą splenomegalią, oporną na leczenie (w szczególności na hydroksymocznik, RUX lub terapie eksperymentalne).</li> </ul>

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce leczenie pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną (w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości) refundowane jest w ramach programu lekowego B.81 oraz katalogu chemioterapii [61].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku terapia mielofibrozy w Polsce finansowana w ramach:

- programu lekowego:
  - ruksolitynib (u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK),
  - fedratynib (u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK lub leczonych wcześniej ruksolitynibem),
- katalogu chemioterapii:
  - anagrelid,
  - busulfan,
  - dakarbazyna,
  - etopozyd,
  - hydroksymocznik,
  - peginterferon alfa-2a (Tabela 14) [61].

Terapie stosowane w leczeniu mielofibrozy finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii przypisane są do kodu ICD-10: D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku [61].

Tabela 14.  
Leki ujęte w katalogu chemioterapii stosowane we wskazaniu mielofibrozy (ICD-10: D47.1) [61].

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu mielofibrozy	Kat. Dost.	OD
Anagrelid	Anagrelide Accord, Anagrelide Bluefish, Anagrelide Glenmark, Anagrelide Ranbaxy, Anagrelide Stada, Anagrelide Vipharm, Thromboreductin	Rpz	B
	Thromboreductin	Rp	
Busulfan	Myleran	Rp	B



Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu mielofibrozy	Kat. Dost.	OD
Dakarbazyne	Detimedac 100 mg, Detimedac 1000 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg	Rp	B
Etopozyd	Etopozyd Accord	Lz	B
	Etoposid Ebewe	Rp	
Hydroksymocznik	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac	Rp	B
Peginterferon alfa-2a <sup>a</sup>	Pegasys	Rpz	B

B – bezpłatnie dla pacjenta; LZ – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

a) W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, chorych niskiego ryzyka, młodych chorych wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować RUX lub RUX jest w niedostępny w ośrodku, kobiet w ciąży wymagających leczenia cytotoredukcyjnego.

### PROGRAM LEKOWY B.81

Program lekowy B.81 obowiązywał od stycznia 2017 pod nazwą „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: 47.1)”. W listopadzie 2023 roku do refundacji wprowadzono RUX w leczeniu czerwienicy prawdziwej, w związku z czym zmieniono nazwę programu lekowego na „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”. W ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, chorzy PMF, Post-PV MF oraz Post-ET MF, mają dostęp do terapii [61]:

- RUX (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami JAK), albo
- FED (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami JAK lub byli wcześniej leczeni RUX).

Ponadto, w ramach istniejącego programu, pacjenci chorzy na czerwienicę prawdziwą mają dostęp do terapii RUX (pacjenci z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem), przy czym nie jest to populacja docelowa w niniejszych analizach [61].

Ogólne warunki kwalifikacji do programu lekowego obejmują następujące kryteria:

1. wiek  $\geq 18$  lat,
2. stan sprawności 0-2 wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*),
3. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL,
4. brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku,
5. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią,
6. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL,
7. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń,
8. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących,
9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi [61].

Dodatkowo określono szczegółowe kryteria kwalifikacji, które dla populacji chorej na PMF, post-PV MF lub post-ET MF, które przedstawiają się następująco:

1. rozpoznanie PMF lub post-PV MF lub post-ET MF zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO oraz IWG-MRT (do rozpoznania wymagany jest wynik badania morfologii krwi z rozmazem oraz wynik trepanobiopsji szpiku),
2. pacjenci z grupy ryzyka pośredniego-2 albo wysokiego wg IPSS lub DIPSS,
3. liczba płytek krwi >50 tys./ $\mu$ l,
4. splenomegalia lub wystąpienie co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS:
  - poty nocne ( $\geq 4$  pkt),
  - utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) ( $\geq 4$  pkt),
  - gorączka o nieznannej etiologii (>37,5°C) ( $\geq 4$  pkt),
  - bóle kostne ( $\geq 4$  pkt),
  - świąd ( $\geq 4$  pkt),
  - zmęczenie ( $\geq 4$  pkt) [61].
5. Dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia:
  - RUX – brak wcześniejszego leczenia inhibitorami JAK,
  - FED – brak wcześniejszego leczenia inhibitorami JAK lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem RUX.

W aktualnych zapisach programu lekowego nie ujęto przeciwwskazań do ww. leczenia.

Decyzję o czasie trwania leczenia podejmuje lekarz prowadzący. Kryteria wyłączenia z programu stanowią: progresja choroby, brak lub utrata odpowiedzi na leczenie, w przypadku PV – brak korzyści klinicznej po  $\geq 6$  miesiącach leczenia, wystąpienie objawów nadwrażliwości lub toksyczności, okres ciąży lub karmienia piersią, brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich [61].

W ramach monitorowania terapii przeprowadzane są badania podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielkości śledziony oraz objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS oraz USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziony [61].

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych terapii z zastosowaniem MMB w leczeniu mielofibrozy. W tym celu przeszukano strony internetowe uznanych agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – Polska;
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) – Wielka Brytania;
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) – Szkocja;
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) – Kanada;
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) – Australia;
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) – Francja;

- IQWIG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) – Niemcy.

Brytyjska Agencja NICE w marcu 2024 roku wydała pozytywną rekomendację w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych terapii MMB w leczeniu mielofibrozy pierwotnej i wtórnej. Wnioskowaną populację stanowili dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężką anemią, ze splenomegalią lub innymi objawami mielofibrozy, uprzednio leczeni RUX lub nieleczeni inhibitorem JAK. Populacja została ograniczona do pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim [62].

W 2024 roku MMB dostał pozytywną rekomendację finansową wydaną przez szkocką agencję SMC oraz niemieckie IQWIG. Populację wnioskowaną w obu przypadkach stanowili dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną lub wtórna, z umiarkowaną do ciężkiej anemią oraz ze splenomegalią lub innymi objawami mielofibrozy, uprzednio leczeni RUX lub nieleczeni inhibitorem JAK [63, 64].

Francuska agencja HAS we wrześniu 2024 roku wydała pozytywną rekomendację dla refundacji MMB w leczeniu dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórna, z umiarkowaną do ciężkiej anemią oraz ze splenomegalią lub innymi objawami mielofibrozy, uprzednio leczonych RUX. Ponadto, w wydanej opinii agencja zaznacza brak rekomendacji dla finansowania MMB w innych wskazaniach wyszczególnionych w pozwoleniu na popuszczenie do obrotu tj. populacja nieleczona inhibitorem JAK. Decyzję uzasadniono wykazaniem jedynie równoważności w porównaniu do RUX, opierając się wyłącznie na kryterium redukcji objętości śledziony, przy czym zastosowane podejście metodologiczne w opinii agencji budzi pewne zastrzeżenia. Co więcej, nie wykazano istotnego wpływu na niezależność od transfuzji, poprawę jakości życia oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa [65].

Kanadyjska agencja CADTH oraz australijska PBAC są obecnie w trakcie oceny zasadności finansowania MMB w populacji pacjentów z mielofibrozą. Obie agencje opublikowały drafty rekomendacji, w których warunkowo opiniują stosowanie MMB w populacji pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórna, w stopniu ryzyka pośrednim lub wysokim oraz z umiarkowaną do ciężkiej anemią, u których uprzednio stosowano RUX lub niestosowano inhibitorów JAK [66, 67]. W przypadku agencji CADTH dodatkowym wymogiem było występowanie wyczuwalnej splenomegalii ( $\geq 5$  cm). Pozytywna rekomendacja została uzależniona od obniżenia ceny MMB do poziomu nieprzekraczającego kosztu leczenia najtańszym inhibitorem JAK refundowanym w ramach programu lekowego [66]. Z kolei warunkiem wskazanym przez PBAC jest konieczność minimalizacji ceny względem RUX [67].

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych wydanych przez agencje AOTMiT.

Tabela 15.  
Rekomendacje finansowe dotyczące refundacji MMB w leczeniu mielofibrozy

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWIG	
Momelotynib (MMB)	BR	P [62]	P [63]	PW (draft) [66]	PW (draft) [67]	P <sup>a</sup> [65]	N <sup>b</sup> [65]	P [64]

P – pozytywna, BR – brak rekomendacji, PW – pozytywna warunkowa

a) populacja pacjentów wcześniej leczonych RUX; b) populacja pacjentów wcześniej nieleczonych RUX

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualna praktyka kliniczna została opracowana na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży leków z katalogu C oraz realizacji programu lekowego B.81 (z wykorzystaniem ikarpro.pl) [68].

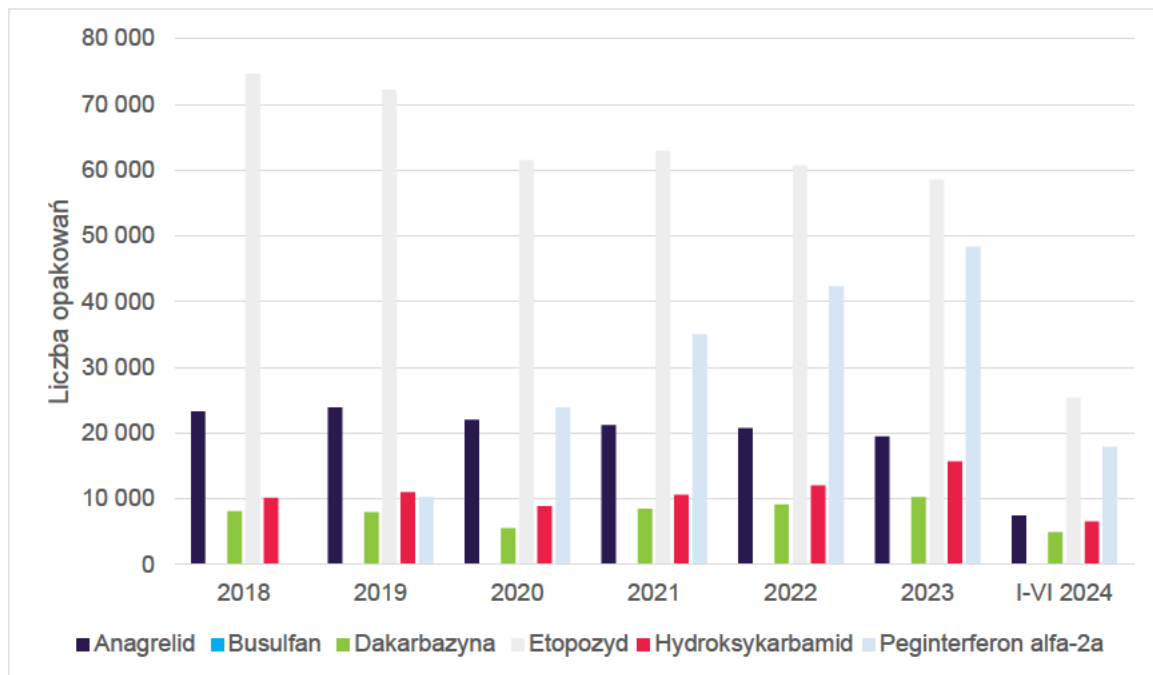
### SPRZEDAŻ LEKÓW Z KATALOGU C

W 2023 roku sprzedano ponad 150 tys. opakowań leków refundowanych m.in. w leczeniu mielofibrozy (kod ICD-10: D47.1), co daje kwotę refundacji na poziomie ponad 29 mln zł. Należy zaznaczyć, że terapie te są stosowane również w innych wskazaniach, a przedstawione w niniejszym rozdziale dane sprzedażowe dotyczą wszystkich zarejestrowanych wskazań. Pełną listę wskazań rejestracyjnych analizowanych substancji leczniczych przedstawiono w Aneksie (Aneks A, Tabela 27). Na przestrzeni lat 2019–2024 zaobserwowano stopniowy wzrost liczby sprzedanych opakowań oraz kwoty refundacji peginterferonu alfa-2a. W tym okresie odnotowano także spadek kwoty refundacji anagrelidu przy zachowaniu liczby sprzedanych opakowań na podobnym poziomie (Wykres 3, Wykres 4) [68].

W roku 2023 najwyższy udział w sprzedaży opakowań poszczególnych leków miał etopozyd (38%), a najniższy busulfan (<1%). Z kolei największy udział w kwocie refundacji poszczególnych substancji stanowił peginterferon (67%, Wykres 5, Wykres 6) [68].

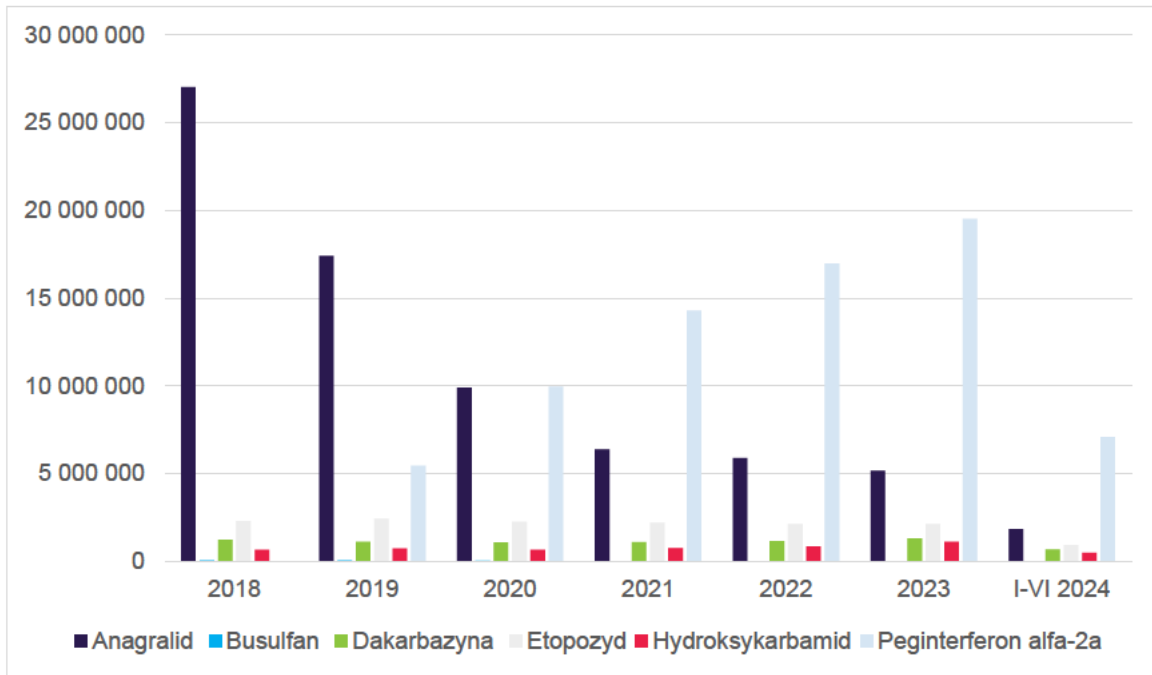
#### Wykres 3.

Liczba sprzedanych opakowań leków refundowanych w leczeniu mielofibrozy w ramach kat. C [68]



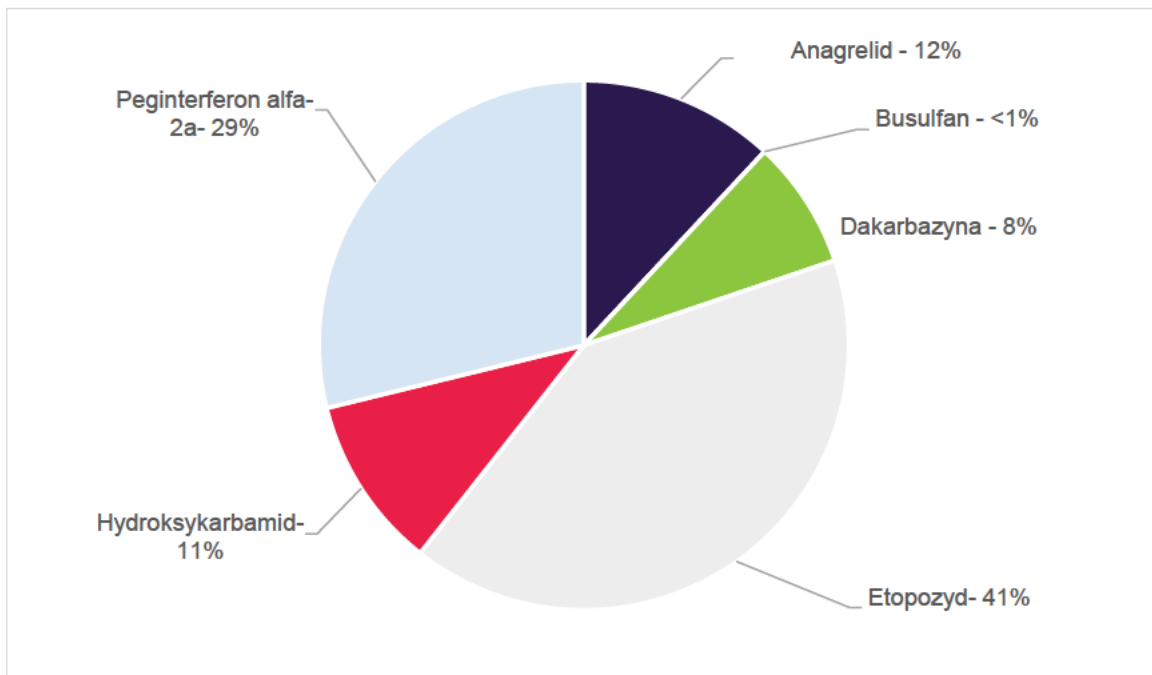
Dane dla peginterferonu alfa-2a za 2019 rok obejmują kat. C oraz kat. B.

**Wykres 4.**  
Kwota refundacji na doustne leki refundowane w leczeniu mielofibrozy w ramach kat. C [68]



Dane dla peginterferonu alfa-2a za 2019 rok obejmują kat. C oraz kat. B.

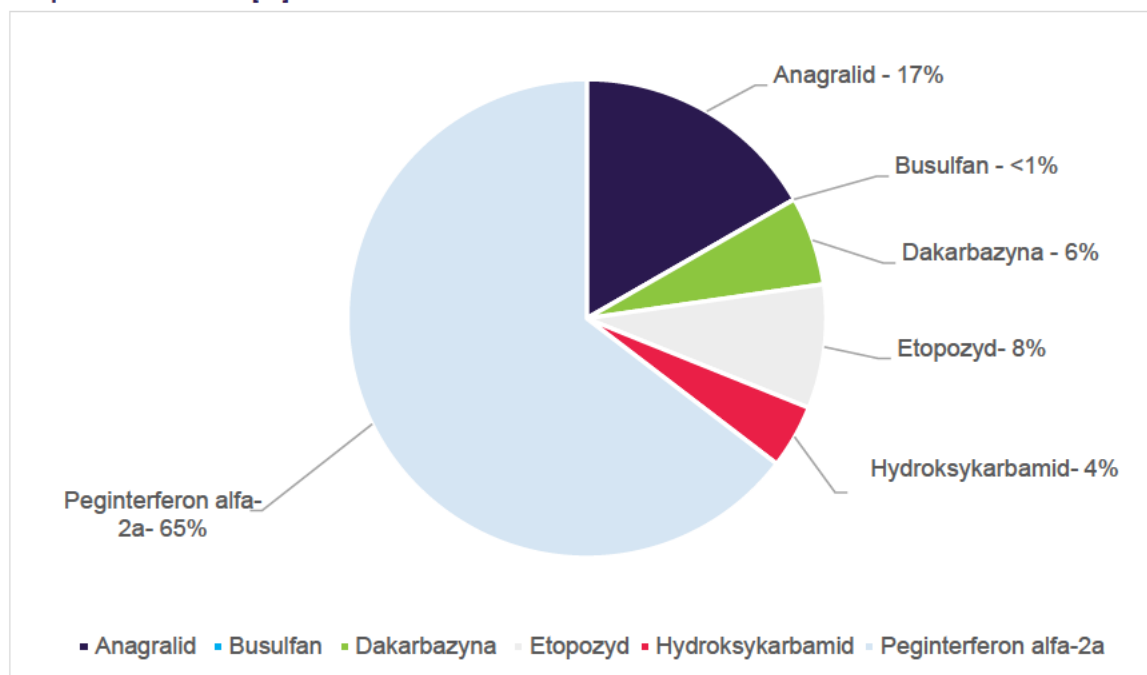
**Wykres 5.**  
Udział sprzedaży opakowań poszczególnych leków refundowanych w leczeniu mielofibrozy w ramach kat. C w I półroczu 2024 roku [68]





Wykres 6.

Udział w kwocie refundacji poszczególnych leków refundowanych w leczeniu mielofibrozy w ramach kat. C w I. półroczu 2024 roku [68]



#### REALIZACJA PROGRAMU LEKOWEGO B.81

Program lekowy B.81 obowiązuje od stycznia 2017 roku. Początkowo obejmował on wyłącznie terapię RUX, natomiast od lipca 2022 roku, w ramach programu lekowego dla pacjentów dostępna jest także terapia FED. Liczba pacjentów leczonych RUX stopniowo wzrastała w kolejnych latach. W 2023 roku program lekowy obejmował 1156 pacjentów, a prawie 80% z nich otrzymywało RUX. W latach 2017-2022 odsetek pacjentów zaprzestających terapii RUX wynosił od 18% do 48% (Tabela 16).

RUX refundowany jest wyłącznie w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK. Z kolei FED w programie lekowym mogą otrzymać zarówno pacjenci uprzednio leczeni, jak i nieleczeni inhibitorem JAK. W praktyce, w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, prawdopodobnie większość pacjentów zakwalifikowanych do terapii FED otrzymało wcześniej RUX, a zatem będą to pacjenci w drugiej linii leczenia. Leczenie FED refundowane jest w Polsce od lipca 2022 roku, w związku z czym dane dotyczące realizacji tego świadczenia są ograniczone. Należy się spodziewać, że w kolejnych latach populacja chorych leczonych FED będzie wzrastać. Liczbę pacjentów, którzy rozpoczęli lub zaprzestali terapii w ramach programu lekowego, a także wartość jego refundacji w latach 2017-2023 z podziałem na substancję przedstawiono poniżej (Tabela 16, Tabela 17) [68].

Tabela 16.  
Realizacja programu lekowego B.81 [68]

Parametr	Substancja czynna	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów,	RUX	384	562	648	670	707	757	945

Parametr	Substancja czynna	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
którzy rozpoczęli terapię	FED	-	-	-	-	-	93	211
Liczba pacjentów, którzy zaprzestali terapii	RUX	69	191	162	183	219	377	bd
	FED	-	-	-	-	-	32	bd

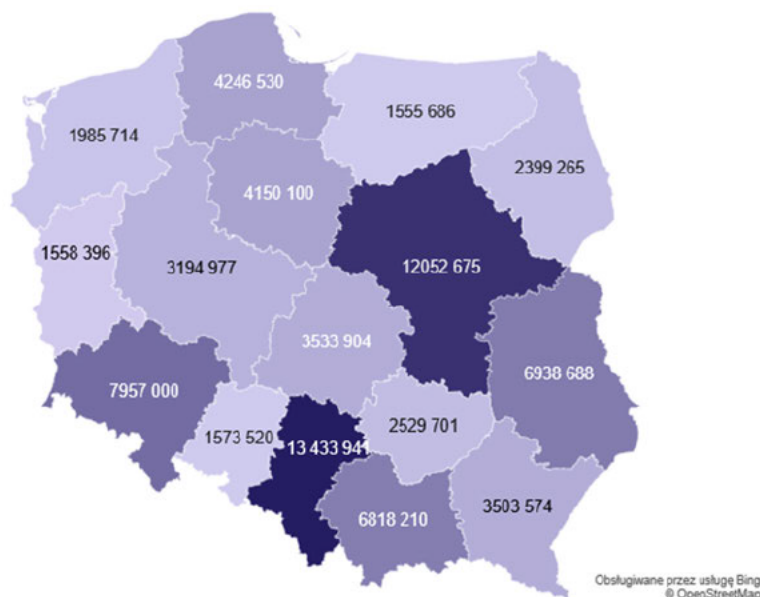
bd – brak danych na temat liczby pacjentów, którzy zaprzestali terapii w 2023 r.

Tabela 17.  
Wartość refundacji w programie lekowym B.81 [68]

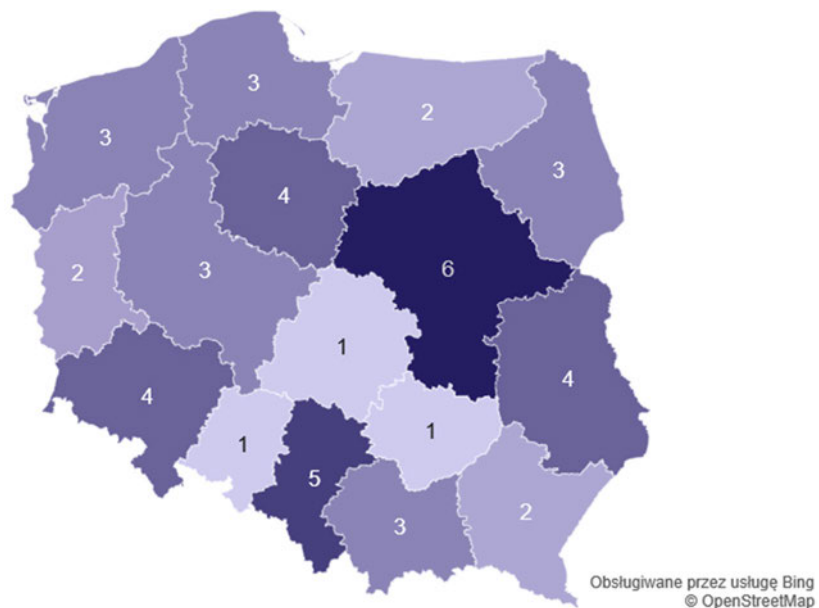
Substancja czynna	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
RUX	8 989 744	35 204 755	48 621 275	55 927 201	56 450 631	57 311 420	66 149 013
FED	-	-	-	-	-	3 586 468	14 355 615

Obecnie w Polsce istnieje 47 ośrodków (Rysunek 9) oferujących pacjentom z mielofibrozą terapię w ramach programu lekowego B.81, a wartości kontaktów w poszczególnych województwach wynoszą od ponad 1 mln zł do ponad 13 mln zł (Rysunek 8). W niektórych województwach znajduje się tylko jeden ośrodek, który prowadzi tę formę terapii (łódzkie, opolskie oraz świętokrzyskie).

Rysunek 8.  
Suma kontraktów w poszczególnych województwach [zł] w programie lekowym B.81 (stan na dzień 31.12.2023 roku) [68]



**Rysunek 9.**  
**Liczba świadczeniodawców w poszczególnych województwach w programie lekowym B.81 (stan na dzień 31.12.2023 roku) [68]**



Pominięto ośrodki, które mają niewielki kontrakt (1 zł).

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja

Dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią z ryzykiem pośrednim-1, pośrednim-2 oraz wysokim:

- uprzednio leczeni inhibitorem JAK - RUX (populacja JAK-exp.) lub
- uprzednio nieleczeni inhibitorem JAK (populacja JAK-naive).

### 6.2. Interwencja

Momelotynib (MMB) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.

### 6.3. Komparatory

W populacji dorosłych uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK:

- ruksolitynib (RUX) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego,
- fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego,
- Najlepsza opieka medyczna (BMT, ang. *best medical treatment*, w tym: hydroksymocznik, interferon, dot. wyłącznie populacji z ryzykiem pośrednim-1).

*Z uwagi na brak dostępnych dowodów naukowych dla BMT w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1, odstąpiono od formalnego porównania z tym komparatorem w ramach Analizy Klinicznej. Uzasadnienie decyzji przedstawiono poniżej.*

W populacji dorosłych uprzednio leczonych inhibitorem JAK:

- fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów objawowych, niekwalifikujących się do allo-HSCT należy wdrożyć terapię cytoredukcyjną z wykorzystaniem inhibitorów JAK (RUX, FED, pakrytynib), hydroksymocznika lub interferonu. Najnowsze amerykańskie wytyczne (NCCN 2023, AHS 2021) zalecają **w pierwszej linii leczenia stosowanie inhibitora JAK, a w przypadku**

**nieskuteczności terapii zmianę na alternatywny inhibitor JAK**, hydroksymocznik lub interferon. Wybrane wytyczne praktyki klinicznej (AHS 2021, NHS 2019 i ELN 2018) jako leczenie pierwszego rzutu rekomendują RUX, a w sytuacji braku lub utraty odpowiedzi na leczenie zmianę terapii na FED [55, 56, 58, 59].

**Zarówno RUX, jak i FED są w Polsce refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.81.** „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”. Do terapii inhibitorami JAK kwalifikują się pacjenci z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim, przy czym u pacjentów nieleczonych uprzednio mogą być stosowane RUX lub FED, natomiast w II linii refundowany jest wyłącznie FED [61]. Wobec tego komparatorami w populacji JAK-naive będą RUX oraz FED, natomiast w populacji JAK-exp - FED.

Wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej inne opcje leczenia cytoredukcyjnego takie jak hydroksymocznik czy interferon, z uwagi na brak potwierdzonej skuteczności w badaniach randomizowanych, traktowane są jako element najlepszej opieki medycznej (BMT, ang. *best medical treatment*). W dotychczasowej praktyce refundacyjnej porównanie względem BMT było realizowane wyłącznie w przypadku braku komparatora o potwierdzonej skuteczności. W analizach HTA dla pierwszego preparatu z grupy inhibitorów JAK (RUX) w populacji uprzednio nieleczonej przeprowadzono porównywanie względem BAT, natomiast w ramach oceny kolejnego inhibitora JAK (FED) komparatorem był wyłącznie RUX. Z kolei w populacji po niepowodzeniu RUX, terapię z użyciem FED porównano względem BAT (z uwagi na brak innej opcji o potwierdzonej skuteczności dla pacjentów po niepowodzeniu inhibitorów JAK) [69, 70]. Opisane powyżej podejście zostało uznane za prawidłowe zarówno przez ekspertów klinicznych, jak również przez AOTMiT na wszystkich etapach oceny wniosków refundacyjnych (AWA, Stanowisko RP, Rekomendacja Prezesa).

Pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 nie zostali uwzględnieni w obowiązującym aktualnie programie lekowym, dlatego w praktyce klinicznej stosowane są u nich opcje terapeutyczne wchodzące w skład BMT, wśród których wytyczne wskazują hydroksymocznik bądź interferon. Ani literatura przedmiotu, ani wstępne przeszukanie baz danych informacji medycznej nie wskazują jednak na dostępność wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność ww. opcji terapeutycznych. Jednocześnie dotychczas nie opublikowano żadnych badań dla nowych cząsteczek (z wyjątkiem badania MMB vs RUX) w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim 1.

**W związku z powyższym, u pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 komparatorem dla MMB jest BMT, natomiast u pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim, komparatorem dla MMB jest RUX i FED u pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem JAK oraz FED w populacji uprzednio leczonej inhibitorem JAK.** W związku z brakiem dostępnych dowodów naukowych dla BMT w przypadku pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 (patrz Rozdz. 6.3.1) oraz brakiem wyodrębnionych wyników dla MMB w tej subpopulacji pacjentów, odstąpiono od porównania z tym komparatorem w ramach Analizy Klinicznej oraz zdecydowano o przeprowadzeniu porównania

względem RUX, jako komparatorem nier refundowanym, ale zarejestrowanym przedmiotowym wskazaniu.

### 6.3.1. Dostępne dowody naukowe dla interwencji

W wyniku przeglądu dokonanego w 2015 roku, w ramach wniosku refundacyjnego dla RUX, **nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania hydroksymocznika w leczeniu mielofibrozy**. Odnaleziono wyłącznie dwa badania RWD, niskiej jakości, mające charakter opisowy (Tabela 18). Agencja zgodziła się z wnioskiem, iż brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości oceniających hydroksymocznik w tej populacji [70].

W tym samym wniosku refundacyjnym odnaleziono łącznie dwa badania randomizowane fazy 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RUX stosowanego u pacjentów z mielofibrozą. Grupę kontrolną w tych badaniach stanowiło PLC oraz BMT. Do obu badań kwalifikowano wyłącznie pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim (Tabela 18) [70].

W wyniku kolejnego przeglądu systematycznego przeprowadzonego w marcu 2019 roku, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa interferonu (IFN) stosowanego w leczeniu mielofibrozy pierwotnej i wtórnej, zidentyfikowano łącznie 10 badań: sześć retrospektywnych, jedno badanie fazy I oraz trzy badania fazy II. **Nie odnaleziono jednak żadnych randomizowanych badań klinicznych oceniających IFN w terapii mielofibrozy, a w większości analizowanych prac liczebność populacji była niewielka**. Ponadto pacjenci z ryzykiem pośrednim-1 pojawiali się jedynie sporadycznie, co nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków o skuteczności i bezpieczeństwie IFN w tej grupie chorych (Tabela 18) [71]. W praktyce klinicznej zarówno hydroksymocznik, jak i interferon stosowane są zatem w sposób tradycyjny, pomimo braku silnych dowodów naukowych (RCT) zwłaszcza dla populacji z ryzykiem pośrednim-1 i traktowane powinny być jako element najlepszej opieki medycznej.

Zgodnie z analizą kliniczną złożoną w ramach wniosku refundacyjnego dla fedratynibu, odnaleziono dwa badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tej substancji wśród pacjentów z mielofibrozą: jedno badanie RCT porównujące FED z PLC w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK (JAK-naive) oraz jedno badanie nRCT jednoramienne dla FED w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami JAK – RUX (JAK-exp). Do niniejszych badań włączano wyłącznie pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim (Tabela 18) [69].

W ramach niniejszej wstępnej analizy dostępności dowodów zidentyfikowano natomiast trzy badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu, w tym 1 badanie bezpośrednio porównujące MMB z RUX w populacji JAK-naive, oraz dwa badania w populacji JAK-exp: 1 badanie porównujące MMB z BMT oraz 1 badanie porównujące MMB z danazolem (DAN) (Tabela 18). Do badań włączono pacjentów z ryzykiem pośrednim-1, pośrednim-2 oraz wysokim, przy czym wyniki raportowano łącznie.

Tabela 18.  
Dostępne dowody naukowe dla hydroksymocznika, interferonu, ruksolitynibu, fedratynibu oraz momelotynibu

Badanie	Skrócona charakterystyka badań			
	Metodyka	Schemat badania	N pacjentów	Ryzyko [%]
<b>Hydroksymocznik</b>				
Martinez-Trillos 2010 [72]	RWD, badanie opisowe	Jednoramienne	40	bd
Lofvenberg 1988 [73]	RWD, badanie opisowe	Jednoramienne	59	bd
<b>Interferon</b>				
Barosi 1990 [74]	nRCT, II fazy	Jednoramienne	12	bd
McCarthy 1991 [75]	RWD, retrospektywne	Jednoramienne	8	bd
Gowin 2012 [76]	RWD, retrospektywne	Jednoramienne	17	IPSS: Niskie: 29% Pośrednie (1 i 2): 53% Wysokie: 12%
Gowin 2017 [77]	RWD, retrospektywne	Jednoramienne	19	DIPSS: Niskie: 32% Pośrednie-1: 32% Pośrednie-2: 42% Wysokie: 16%
Ianotto 2009 [78]	RWD, retrospektywne	Jednoramienne	18	bd
Jabbour 2007 [79]	nRCT, II fazy	Jednoramienne	11	bd
Lindgren 2018 [80]	RWD, retrospektywne	Jednoramienne	10	bd
List 1992 [81]	RWD, retrospektywne	Jednoramienne	11	bd
Seewann 1988 [82]	nRCT, I fazy	Jednoramienne	5	bd
Silver 2017 [83]	nRCT, II fazy	Jednoramienne	30	DIPSS: Niskie: 73% Pośrednie-1: 27%
<b>Ruksolitynib</b>				
COMFORT-I [84]	RCT	RUX vs PLC	309	IPSS: Pośrednie-2: 41% Wysokie: 58%
COMFORT-II [85]	RCT	RUX vs BMT	219	IPSS: Pośrednie-2: 37% Wysokie: 54%
<b>Fedratynib</b>				
JAKARTA [86]	RCT	FED vs PLC	289	IPSS: Pośrednie-2: 52% Wysokie: 48%
JAKARTA 2 [87]	nRCT	Jednoramienne	97	DIPSS: Pośrednie-1: 16% Pośrednie-2: 47% Wysokie: 35%
<b>Momelotynib</b>				
SIMPLIFY-1 [47]	RCT	MMB vs RUX	432	IPSS: Pośrednie-1: 21% Pośrednie-2: 33% Wysokie: 21%
SIMPLIFY-2 [88]	RCT	MMB vs BMT	156	DIPSS: Pośrednie-1: 25% Pośrednie-2: 58% Wysokie: 21%



Badanie	Skrócona charakterystyka badań			
	Metodyka	Schemat badania	N pacjentów	Ryzyko [%]
MOMENTUM [89]	RCT	MMB vs DAN	195	DIPSS: Pośrednie-1: 5% Pośrednie-2: 57% Wysokie: 35%

## 6.4. Punkty końcowe

- Zmniejszenie objętości śledziona,
- Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS (ang. *total symptom score*),
- Transfuzja czerwonych krwinek, w tym wskaźnik transfuzji czerwonych krwinek, wskaźnik niezależności od transfuzji czerwonych krwinek, wskaźnik zależności od transfuzji czerwonych krwinek,
- Wskaźnik odpowiedzi na leczenie, w tym: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*), odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*) lub odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*) zgodnie z kryteriami IWG-MRT i/lub *European LeukemiaNet* (ELN),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- jakość życia,
- profil bezpieczeństwa:
  - AE ogólne, w tym: AE ogółem, AE stopnia  $\geq 3$ , SAE, AE prowadzące do utraty z badania, AE prowadzące do zmiany dawkowania, zgon,
  - AE szczegółowe, w tym: transformacja w ostrą białaczkę szpikową, neuropatia obwodowa, anemia, trombocytopenia, biegunka, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie, ból brzucha, kaszel, świąd.

## 6.5. Metodyka

- Badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami lub badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu lub komparatorów.
- Badania obserwacyjne (RWD, ang. *real world data*) oceniające efektywność rzeczywistą momelotynibu.
- Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono momelotynib.

# 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

## 7.1. Charakterystyka interwencji

### 7.1.1. Momelotynib (Omjjara®)

#### GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej. Kod ATC: jeszcze nie przydzielony [90].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Momelotynib i jego główny ludzki metabolit (M21), są inhibitorami dzikiej odmiany kinazy janusowej 1 i 2 (JAK1/JAK2) oraz odmiany z mutacją aktywującą kinazy janusowej JAK2V617F, które biorą udział w mechanizmie sygnalizacji wielu cytokin i czynników wzrostu, które są ważne dla hematopoezy i funkcji immunologicznych. JAK1 i JAK2 rekrutują i aktywują białka STAT (przebieżnik sygnału i aktywator transkrypcji), które kontrolują transkrypcję genów wpływającą na stan zapalny, hematopoezę i regulację immunologiczną. Włóknienie szpiku jest nowotworem mieloproliferacyjnym związanym z konstytutywną aktywacją i rozregulowaną sygnalizacją JAK, która przyczynia się do nasilenia stanu zapalnego i hiperaktywacji receptora aktywiny A typu 1 (ACVR1), znanego także jako receptor aktywiny podobny do kinazy receptorowej 2 (ALK-2). Ponadto momelotynib i M21 są bezpośrednimi inhibitorami ACVR1 co na dalszym etapie reguluje ekspresję hepcydyny w wątrobie, czego skutkiem jest zwiększenie dostępności żelaza i wytwarzania krwinek czerwonych. Momelotynib i M21 potencjalnie hamują dodatkowe kinazy, takie jak inne kinazy z rodziny JAK, inhibitor kinazy kB (IKK), kinazy 1 związanej z receptorem interleukiny-1 (ang. interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1) i innych [90].

#### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy MMB występuje w trzech postaciach w zależności od ilości substancji czynnej [90].

Produkt leczniczy MMB 100 mg występuje w postaci brązowych, okrągłych, powlekanych tabletek, z podkreśloną literą „M” wytłoczoną po jednej stronie i liczbą „100” po drugiej stronie [90].

Produkt leczniczy MMB 150 mg występuje w postaci brązowych, trójkątnych, powlekanych tabletek, z podkreśloną literą „M” wytłoczoną po jednej stronie i liczbą „150” po drugiej stronie [90].

Produkt leczniczy MMB 200 mg występuje w postaci brązowych kapsulek z podkreśloną literą „M” wytłoczoną po jednej stronie i liczbą „200” po drugiej stronie [90].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Omjjara® jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niedokrwistością, z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem [90].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Nie należy stosować produktu leczniczego Omjjara® w skojarzeniu z innymi inhibitorami JAK. Zalecana dawka to 200 mg raz na dobę. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi oraz badania oceniające czynność wątroby. Następnie badania należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego [90].

### Modyfikacje dawki

Należy rozważyć modyfikację dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej [90].

Tabela 19.  
Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych [90].

Toksyeczność hematologiczna		
Małopłytkowość		Modyfikacja dawki <sup>a</sup>
Początkowa liczba płytek krwi	Liczba płytek krwi	
≥100 × 10 <sup>9</sup> /l	20 × 10 <sup>9</sup> /l do <50 × 10 <sup>9</sup> /l	Zmniejszyć dawkę dobową o 50 mg w stosunku do ostatniej podanej dawki
	<20 × 10 <sup>9</sup> /l	Przerwać leczenie do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości 50 × 10 <sup>9</sup> /l. Wznowić podawanie produktu leczniczego Omjjara® w dawce dobowej o 50 mg mniejszej niż ostatnio podana dawka <sup>b</sup> .
≥50 × 10 <sup>9</sup> /l do <100 × 10 <sup>9</sup> /l	<20 × 10 <sup>9</sup> /l	Przerwać leczenie do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości 50 × 10 <sup>9</sup> /l. Wznowić podawanie produktu leczniczego Omjjara® w dawce dobowej o 50 mg mniejszej niż ostatnio podana dawka <sup>b</sup> .
<50 × 10 <sup>9</sup> /l	<20 × 10 <sup>9</sup> /l	Przerwać leczenie do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości początkowej. Wznowić podawanie produktu leczniczego Omjjara® w dawce dobowej o 50 mg mniejszej niż ostatnio podana dawka <sup>b</sup> .

Neutropenia	Modyfikacja dawki <sup>a</sup>
ANC <0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	Przerwać leczenie do czasu powrotu wartości ANC ≥0,75 × 10 <sup>9</sup> /l Wznowić podawanie produktu leczniczego Omjjara® w dawce dobowej o 50 mg mniejszej niż ostatnio podana dawka <sup>b</sup> .
Toksyczność niehematologiczna	
Hepatotoksyczność (chyba, że istnieją inne oczywiste przyczyny)	Modyfikacja dawki <sup>a</sup>
AIAT i (lub) AspAT >5 × GGN (lub >5-krotność wartości początkowej, jeśli wartość początkowa jest nieprawidłowa) i (lub) bilirubina całkowita >2 × GGN (lub >2-krotność wartości początkowej, jeśli wartość początkowa jest nieprawidłowa)	Przerwać leczenie do czasu powrotu AspAT i AIAT do wartości ≤2 × GGN lub do wartości początkowej i bilirubiny całkowitej do wartości ≤1.5 × GGN lub do wartości początkowej. Wznowić podawanie produktu leczniczego Omjjara® w dawce dobowej o 50 mg mniejszej niż ostatnio podana dawka <sup>b</sup> . W razie powrotu AIAT lub AspAT do wartości >5 × GGN, trwale zaprzestać stosowania produktu leczniczego Omjjara®
Inna toksyczność niehematologiczna	Modyfikacja dawki <sup>a</sup>
Stopnia 3. lub wyższego <sup>c</sup> Krwawienie stopnia 2. lub wyższego <sup>c</sup>	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 1. lub niższej (lub do wartości początkowej). Wznowić podawanie produktu leczniczego Omjjara® w dawce dobowej o 50 mg mniejszej niż ostatnio podana dawka <sup>b</sup> .

a) Wznowić lub zwiększać dawkę, aż do początkowej, jeśli jest to klinicznie właściwe;

b) Można wznowić leczenie w dawce 100 mg jeśli wcześniej stosowano dawkę 100 mg;

c) Stopnie toksyczności według powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), opracowanych przez Narodowy Instytut Onkologii (ang. National Cancer Institute).

Należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Omjjara® u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 100 mg raz na dobę [90].

### Czas trwania leczenia

Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo w ocenie lekarza, wynikające z niego korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko [90].

### Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Omjjara®, następną zaplanowaną dawkę należy przyjąć następnego dnia. Nie należy w tym samym czasie przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki [90].

Opis modyfikacji dawki u szczególnych grup pacjentów opisano w charakterystyce produktu leczniczego [90].

## **PRZECIWWSKAZANIA**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w charakterystyce produktu leczniczego [90].

Przeciwwskazaniem jest również ciąża i karmienie piersią [90].

## SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

### Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem Omjjara® występowały zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym COVID-19), w tym ciężkie, i śmiertelne. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Omjjara® u pacjentów z czynnym zakażeniem. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Omjjara® pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia (w tym między innymi gorączki, kaszlu, biegunki, wymiotów, nudności i bólu podczas oddawania moczu) i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie [90].

### *Reaktywacja zapalenia wątroby typu B*

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) przyjmujących inhibitory kinazy janusowej, w tym produkt leczniczy Omjjara®, zgłaszano zwiększenie miana wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV-DNA titer) ze zwiększeniem lub bez zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej. Działanie produktu leczniczego Omjjara® na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV nie jest znane. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Omjjara® powinni być leczeni i monitorowani zgodnie z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia HBV [90].

### Trombocytopenia i neutropenia

Podczas leczenia produktem leczniczym Omjjara® u pacjentów obserwowano występowanie nowych przypadków ciężkiej małopłytkowości (stopnia  $\geq 3$ .) i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Omjjara® należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi. Następnie badania należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach. Może być konieczne przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki [90].

### Kontrola wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Omjjara® należy wykonać badania oceniające czynność wątroby. Następnie badania należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach [90].

W przypadku wystąpienia związanego z leczeniem zwiększenia aktywności AlAT, AspAT lub zwiększenia stężenia bilirubiny, może być konieczne przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki [90].

### Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną tofacytynib (inny inhibitor JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano



wyższy odsetek MACE, zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (ang. *myocardial infarction*, MI) i udar mózgu niezakończony zgonem, wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF) [90].

Zgłaszano przypadki MACE u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Omjjara®, jednak nie ustalono związku przyczynowego. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem Omjjara® należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko, szczególnie w przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów będących obecnie lub w przeszłości wieloletnimi palaczami oraz u pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie [90].

### Zakrzepica

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną tofacytynib (inny inhibitor JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano większy odsetek, zależny od dawki, żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *venous thromboembolic events*, VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF [90].

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Omjjara® zgłaszano przypadki DVT i PE. Nie ustalono jednak związku przyczynowego. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z włóknieniem szpiku otrzymujących produkt leczniczy Omjjara® w badaniu klinicznym i otrzymujących leczenie w grupie kontrolnej była podobna. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem leczniczym Omjjara® należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko dla poszczególnych pacjentów, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [90].

Pacjentów z objawami zakrzepicy należy niezwłocznie ocenić i wdrożyć odpowiednie leczenie [90].

### Drugie pierwotne nowotwory złośliwe

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną tofacytynib (inny inhibitor JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższy odsetek nowotworów złośliwych, szczególnie raka płuc, chłoniaka i nieczerniakowego raka skóry (NMSC) wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF [90].

U pacjentów otrzymujących inhibitory kinazy janusowej w tym produkt leczniczy Omjjara® zgłaszano przypadki wystąpienia chłoniaka i innych nowotworów złośliwych. Nie ustalono jednak związku przyczynowego [90].

### Interakcje

W oparciu o potencjał produktu leczniczego Omjjara® w zakresie zwiększenia stężeń w osoczu niektórych produktów leczniczych (np. wrażliwych substratów białka oporności raka piersi (BCRP) takich jak rozuwastatyna i sulfasalazyna), należy kontrolować pacjentów pod kątem występowania u nich reakcji niepożądanych związanych ze skojarzonym stosowaniem [90].

Jednoczesne stosowanie silnych induktorów cytochromu P450 (CYP) 3A4 może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy Omjjara®, a w konsekwencji ryzyka zmniejszonej skuteczności. Dlatego też zalecane jest dodatkowa kontrola objawów podmiotowych i przedmiotowych włóknienia szpiku podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Omjjara® z silnymi induktorami CYP3A4 (w tym między innymi karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny i ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) [90].

### Kobiety w okresie rozrodczym

Z powodu braku pewności, czy produkt leczniczy Omjjara® może zmniejszać skuteczność antykoncepcji hormonalnej, kobiety stosujące doustną antykoncepcję hormonalną powinny zastosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od zażycia ostatniej dawki produktu leczniczego Omjjara® [90].

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Omjjara® zawiera laktozę jednowodną [90].

Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [90].

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” [90].

## **ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) lub często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) przedstawiono w tabeli poniżej [90].



Tabela 20.  
Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach 3 fazy, u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, COVID-19, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie zatok, półpasiec, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg oddechowych, posocznica, zakażenie dolnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zakażenie skóry, zapalenie żołądka i jelit	Często
	Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia <sup>a</sup>	Bardzo często
	Neutropenia <sup>b</sup>	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niedobór witaminy B1	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Bardzo często
	Omdlenie, neuropatia obwodowa <sup>c</sup> , parestezje	Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, krwiak, zaczerwienienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha, nudności	Bardzo często
	Wymioty, zaparcia	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból kończyny	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie	Bardzo często
	Gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Słonność do powstawania siniaków	Często

a) Trombocytopenia obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi;

b) Neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych;

c) Neuropatia obwodowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową, obwodową neuropatię ruchową, neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciowo-ruchową, nerwobóle i polineuropatię.

## PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited [90].

**DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nie podano.

**STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE**

Produkt leczniczy nie jest obecnie refundowany w Polsce.

**STATUS REJESTRACYJNY**

Wytwórcą produktu leczniczego Omjjara® jest GlaxoSmithKline Trading Services Limited.

## 7.2. Charakterystyka komparatorów

### 7.2.1. Ruksolitynib (Jakavi®)

**GRUPA FARMACEUTYCZNA**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01EJ01 [44].

**MECHANIZM DZIAŁANIA**

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC<sub>50</sub> wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego [44].

MF i PV należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których 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 pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u >95% pacjentów z PV [44].

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, przy wartościach IC<sub>50</sub> wahających się od 80 do 320 nM [44].

Szlaki sygnałowe JAK-STAT odgrywają rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów komórek układu immunologicznego ważnych dla patogenezy GvHD [44].

## POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy RUX występuje w postaci tabletek. Okrągłe, owalne lub podłużne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy 7,5/9,3 mm lub wymiarach około 15,0x7,0/16,5x7,4 mm z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L5”/„L10”/„L15”/„L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki [44].

Każda tabletką zawiera 5/10/15/20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu) [44].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

### Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

Produkt leczniczy Jakavi® jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną [44].

### Czerwienica prawdziwa (ang. *Polycythaemia vera* - PV)

Produkt leczniczy Jakavi® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem [44].

### Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)

Produkt leczniczy Jakavi® jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego [44].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem leczniczym Jakavi® powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych. Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2-4 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki produktu leczniczego Jakavi®, a następnie w zależności od wskazań klinicznych [44].

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi® we włóknieniu szpiku (MF) jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi (Tabela 21) [44].

Dawkowanie w pozostałych wskazaniach oraz szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego [44].

**Tabela 21.**  
Dawki początkowe RUX w leczeniu włóknienia szpiku [44]

Liczba płytek krwi	Dawka początkowa
Powyżej 200 000/mm <sup>3</sup>	20 mg doustnie dwa razy na dobę
100 000 do 200 000/mm <sup>3</sup>	15 mg doustnie dwa razy na dobę
75 000 do mniej niż 100 000/mm <sup>3</sup>	10 mg doustnie dwa razy na dobę
50 000 do mniej niż 75 000/mm <sup>3</sup>	5 mg doustnie dwa razy na dobę

## PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża i laktacja [44].

## SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

### Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Jakavi® może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® konieczne jest wykonanie pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Leczenie należy przerwać u pacjentów z MF i liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm<sup>3</sup> lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej 500/mm<sup>3</sup>. Zauważono, że u pacjentów z MF i małą liczbą płytek krwi (<200 000/mm<sup>3</sup>) w chwili rozpoczynania terapii wystąpienie małopłytkowości w trakcie leczenia jest bardziej prawdopodobne. Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi®. Może jednak zajść konieczność przetoczenia płytek krwi, w zależności od wskazań klinicznych. Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Może również zajść potrzeba rozważenia modyfikacji dawkowania lub przerwania leczenia u pacjentów z niedokrwistością. Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia podlegają większemu ryzyku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do wartości poniżej 8,0 g/dl podczas leczenia w porównaniu z pacjentami z większym wyjściowym stężeniem hemoglobiny (79,3% w porównaniu do 30,1%). U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl zaleca się częstsze monitorowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi®. Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów <500/mm<sup>3</sup>) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi®. Pełne badanie krwi należy wykonywać tak często, jak jest to wskazane klinicznie i w miarę potrzeby dostosowywać dawkę leku [44].

## Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi® występowały ciężkie zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne, grzybicze, wirusowe i inne zakażenia oportunistyczne. Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi® pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi® do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. U pacjentów przyjmujących Jakavi® zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Badania powinny uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i (lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub), jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi® zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® zaleca się badanie przesiewowe w kierunku HBV. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych [44].

## Półpasiec

Lekarze powinni pouczyć pacjentów jak rozpoznawać wczesne przedmiotowe i podmiotowe objawy półpaśca, zalecając jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia [44].

## Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania produktu leczniczego Jakavi® zgłaszano występowanie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Lekarze powinni zachować czujność szczególnie w odniesieniu do objawów, które mogą sugerować pojawienie się PML, których pacjenci mogą nie zauważyć (np. objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne). Pacjentów należy monitorować pod względem nowych lub nasilających się objawów, i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy zawiesić, do czasu wykluczenia PML [44].

## Nieprawidłowe/podwyższone stężenie lipidów

Leczenie produktem leczniczym Jakavi® było związane ze wzrostem wartości parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości), cholesterolu LDL



(lipoprotein o małej gęstości) i trójglicerydów. Zaleca się monitorowanie stężenia lipidów oraz leczenie dyslipidemii zgodnie z wytycznymi klinicznymi [44].

#### Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy odsetek zdarzeń MACE, definiowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar niezakończony zgonem po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z leczeniem inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF). Zdarzenia MACE zgłaszano u pacjentów otrzymujących produkt Jakavi. Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem Jakavi należy rozważyć korzyści względem ryzyka u poszczególnych pacjentów, szczególnie u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, u pacjentów obecnie palących lub palących przez długi czas w przeszłości oraz u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej lub innymi sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka [44].

#### Zakrzepica

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy, zależny od dawki odsetek żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po zastosowaniu tofacytynibu niż po zastosowaniu inhibitorów TNF. Zdarzenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej zgłaszano u pacjentów otrzymujących produkt Jakavi. U pacjentów z MF i PV leczonych produktem Jakavi w badaniach klinicznych, odsetek występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych był podobny u pacjentów leczonych produktem Jakavi i u pacjentów z grupy kontrolnej. Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem Jakavi należy rozważyć korzyści względem ryzyka u poszczególnych pacjentów, szczególnie u pacjentów z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z objawami zakrzepicy powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu [44].

#### Drugie pierwotne nowotwory złośliwe

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy odsetek nowotworów złośliwych, w szczególności raka płuca, chłoniaka i raka skóry niebędącego czerniakiem (NMSC) po zastosowaniu tofacytynibu niż po zastosowaniu inhibitorów TNF. Chłoniak i inne nowotwory złośliwe były zgłaszane u pacjentów

otrzymujących inhibitory JAK, w tym produkt Jakavi. Nowotwory złośliwe skóry niebędące czerniakiem, (NMSC) w tym rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy i rak z komórek Merkla były zgłaszane u pacjentów leczonych ruksolitynibem. U większości pacjentów z MF i PV w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry [44].

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi w przypadku pacjentów z MF, natomiast u pacjentów z PV zalecana dawka początkowa to pojedyncza dawka 10 mg. Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinym odstępie u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinym odstępie u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność [44].

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z MF i PV oraz zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego. U pacjentów z GvHD i zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z GvHD dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% [44].

### Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi® ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi® należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę. Jednoczesne stosowanie leków cytotoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi® było związane z możliwą do opanowania cytopenią [44].

### Działania występujące po przerwaniu leczenia

Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Jakavi objawy MF mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Znane są przypadki pacjentów, którzy przerwali leczenie produktem leczniczym Jakavi doświadczając ciężkich zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Jakavi przyczyniło

się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona [44].

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [44].

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” .

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22) [44].

Tabela 22.  
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Jakavi®

Częstość	Działania niepożądane
<b>Pacjenci z MF</b>	
<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	Posocznica, małopłytkowość stopnia 4. wg CTCAE, neutropenia stopnia 4./3. wg CTCAE, pancytopenia, krwawienie śródczaszkowe, wzdęcia z oddawaniem gazów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE
<b>Bardzo często</b> (>1/10)	Zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc, niedokrwistość stopnia 4./3./dowolnego stopnia wg CTCAE, małopłytkowość stopnia 3./dowolnego stopnia wg CTCAE, neutropenia dowolnego stopnia wg CTCAE, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia), wylewy podskórne, krwawienie z przewodu pokarmowego, inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz), Hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicerydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, przyrost masy ciała, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE, nadciśnienie
<b>Pacjenci z PV</b>	
<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	Zapalenie płuc, niedokrwistość stopnia 3. stopnia wg CTCAE, małopłytkowość stopnia 3. wg CTCAE, neutropenia dowolnego stopnia wg CTCAE, pancytopenia, krwawienie z przewodu pokarmowego, wzdęcia z oddawaniem gazów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 3. wg CTCAE
<b>Bardzo często</b> (>1/10)	Zakażenia układu moczowego, półpasiec, niedokrwistość dowolnego stopnia wg CTCAE, małopłytkowość dowolnego stopnia wg CTCAE, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia), wylewy podskórne, inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz), hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicerydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, przyrost masy ciała, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE, nadciśnienie

## PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited [44].

## DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2012 roku [44].

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017 roku [44].

## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Ruksolitynib (produkt leczniczy Jakavi®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)” [61].

## STATUS REJESTRACYJNY

Wytwórcą preparatu Jakavi® jest Novartis Farmacéutica S.A. oraz Novartis Pharma GmbH [91].

## 7.2.2. Fedratynib (Inrebic®)

### GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EJ02 [92].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

FED 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). FED jest inhibitorem selektywnym wobec JAK2 z większą aktywnością hamującą wobec JAK2 niż wobec pochodzących z tej samej rodziny JAK1, JAK3 i TYK2. FED zmniejsza zależną od JAK-2 fosforylację przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji (STAT3/5) białek, hamował proliferację złośliwych komórek *in vitro* oraz *in vivo* [92].

### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda. Czerwonawo-brązowe nieprzezroczyste kapsułki o wymiarach 21,4 – 22,0 mm (rozmiar 0), z białym nadrukiem „FEDR” na wieczku i „100 mg” na korpusie [92].

Każda kapsułka twarda zawiera fedratynibu dwuchlorowodorek jednowodny, co odpowiada 100 mg fedratynibu [92].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Inrebic® jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) lub byli leczeni RUX [92].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem leczniczym Inrebic® powinno być rozpoczęte, a następnie monitorowane przez lekarzy doświadczonych w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [92].

### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inrebic®, u pacjentów leczonych dotychczas RUX, należy stopniowo zmniejszyć dawkę RUX, a następnie zakończyć podawanie RUX, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RUX [92].

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inrebic® należy oznaczyć początkowe stężenie tiaminy (witamina B1), wykonać morfologię krwi, badania czynności wątroby, oznaczyć stężenie amylazy i lipazy, azot mocznika (ang. *blood urea nitrogen*, BUN) i stężenie kreatyniny we krwi. Następnie badania należy powtarzać okresowo podczas leczenia oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Inrebic® u pacjentów z niedoborem tiaminy, dopóki jej stężenie nie zostanie wyrównane. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Inrebic® u pacjentów, u których początkowa liczba płytek krwi jest mniejsza niż  $50 \times 10^9/l$  oraz bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) jest mniejsza niż  $1,0 \times 10^9/l$  [92].

Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych zgodnie z lokalną praktyką przez pierwsze 8 tygodni leczenia i kontynuowanie ich stosowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przyjmowanie produktu leczniczego Inrebic® z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu może zmniejszyć częstość występowania nudności i wymiotów [92].

Zalecana dawka produktu leczniczego Inrebic® wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo pacjenci odnoszą korzyści kliniczne. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej należy rozważyć zmianę dawkowania. Leczenie produktem leczniczym Inrebic® należy zakończyć, jeśli pacjent nie toleruje dawki 200 mg na dobę. W przypadku pominięcia dawki, następna zaplanowana dawka powinna zostać przyjęta następnego dnia. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki [92].



Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego [92].

## **PRZECIWSKAZANIA**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża [92].

## **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI**

### Encefalopatia, w tym encefalopatia Wernickego

Zgłaszano przypadki ciężkich i śmiertelnych encefalopatii, w tym encefalopatii Wernickego, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®. Encefalopatia Wernickego jest nagłym stanem neurologicznym spowodowanym niedoborem tiaminy (witamina B1). Objawy przedmiotowe i podmiotowe encefalopatii Wernickego mogą obejmować ataksję, zmiany stanu psychicznego i oftalmoplegię (np. oczopląs, podwójne widzenie). Wszelkie zmiany stanu psychicznego, dezorientacja lub upośledzenie pamięci powinny budzić obawy dotyczące potencjalnej encefalopatii, w tym encefalopatii Wernickego i wskazywać konieczność szybkiego przeprowadzenia pełnej oceny, w tym przeprowadzenia badania neurologicznego, oceny stężenia tiaminy i obrazowania. Stężenia tiaminy i stan odżywienia pacjentów należy oceniać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inrebic®, okresowo podczas leczenia (np. co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące) i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Inrebic® u pacjentów z niedoborem tiaminy. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia należy uzupełniać niedobór tiaminy. W przypadku podejrzenia encefalopatii, należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Inrebic® i rozpocząć podanie parenteralne tiaminy podczas oceny pod kątem wszystkich możliwych przyczyn. Należy monitorować pacjenta do momentu ustąpienia lub poprawy objawów i uzupełnienia niedoboru tiaminy [92].

### Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia

Leczenie produktem leczniczym Inrebic® może powodować niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię. Morfologię krwi należy wykonywać w punkcie początkowym, okresowo podczas leczenia i zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Nie badano działania produktu leczniczego Inrebic® u pacjentów z początkową liczbą płytek krwi  $< 50 \times 10^9/l$  oraz ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$  [92].

### Niedokrwistość

Niedokrwistość zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. U pacjentów ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości stopnia 3. lub wyższego podczas leczenia jest większe i powinno być uważnie monitorowane (np. raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc, do czasu zwiększenia stężenia hemoglobiny). U pacjentów, u których wystąpi niedokrwistość, może być konieczna transfuzja krwi.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów, u których wystąpi niedokrwistość, szczególnie w przypadku osób, które będą wymagać transfuzji krwinek czerwonych [92].

### Małopłytkowość

Małopłytkowość zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. U pacjentów z małą liczbą płytek krwi ( $< 100 \times 10^9/l$ ) na początku leczenia bardziej prawdopodobne jest wystąpienie małopłytkowości stopnia 3. lub wyższego w trakcie leczenia i należy ich uważnie monitorować (np. raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc, do czasu zwiększenia liczby płytek krwi). Małopłytkowość jest zazwyczaj odwracalna i można ją wyrównać poprzez leczenie wspomagające, takie jak przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki i (lub) transfuzje płytek krwi w razie potrzeby. Należy poinformować pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwawienia związanego z małopłytkowością [92].

### Neutropenia

Neutropenia była zazwyczaj odwracalna i była wyrównywana przez tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Inrebic® [92].

### Zdarzenia ze strony układu pokarmowego

Nudności, wymioty i biegunka są najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®. Większość działań niepożądanych była zdarzeniami stopnia 1. lub 2. i zazwyczaj występowały w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia. Podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic® należy rozważyć odpowiednie profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne (np. za pomocą antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>). Należy niezwłocznie włączyć leczenie biegunki lekami przeciwbiegunkowymi w momencie wystąpienia pierwszych objawów. W przypadku nudności, wymiotów i biegunki stopnia 3. lub wyższego, które nie reagują na leczenie wspomagające w ciągu 48 godzin, stosowanie produktu leczniczego Inrebic® należy przerwać do ustąpienia do stopnia 1. lub poziomu niższego lub wyjściowego. Ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego w dawce dobowej o 100 mg niższej od ostatniej stosowanej dawki. Stężenie tiaminy należy monitorować i uzupełniać zgodnie z potrzebami [92].

### Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic® zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności AlAT i AspAT oraz zgłoszono jeden przypadek niewydolności wątroby. Czynność wątroby powinna być monitorowana u pacjentów w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po zaobserwowaniu objawów toksyczności pacjenci powinni być monitorowani co najmniej co 2 tygodnie aż do ustąpienia objawów. Wzrost aktywności AlAT i AspAT był zasadniczo odwracalny po wprowadzeniu zmian dawkowania lub zakończeniu leczenia [92].

### Zwiększona aktywność amylazy i (lub) lipazy

Odnotowano zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic® i zgłoszono jeden przypadek zapalenia trzustki. Aktywność amylazy i lipazy powinna być monitorowana u pacjentów w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po zaobserwowaniu objawów toksyczności pacjenci powinni być monitorowani co najmniej co 2 tygodnie aż do ustąpienia objawów. W przypadku zwiększenia aktywności amylazy i (lub) lipazy stopnia 3. lub wyższego zaleca się wprowadzenie zmiany dawki [92].

### Podwyższone stężenie kreatyniny

Odnotowano zwiększenie stężenia kreatyniny podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic®. Stężenie kreatyniny powinno być monitorowane u pacjentów w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (CICR od 15 ml/min do 29 ml/min według C-G) zaleca się zmianę dawki [92].

### Interakcje

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Inrebic® z silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększa ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic®. Zwiększona ekspozycja na produkt leczniczy Inrebic® może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć alternatywne metody leczenia, które nie wywołują silnego działania hamującego aktywności CYP3A4. Jeżeli nie można zastosować zamienników silnych inhibitorów CYP3A4, dawkę produktu leczniczego Inrebic® należy zmniejszyć podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir). Należy uważnie monitorować pacjentów (np. co najmniej raz w tygodniu) pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Długotrwałe stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 może wymagać ścisłego monitorowania bezpieczeństwa pacjentów, oraz, w razie konieczności, zmiany dawkowania w oparciu o występujące działania niepożądane [92].

Leki hamujące jednocześnie CYP3A4 i CYP2C19 (np. flukonazol, fluwoksamina) lub połączenia leków hamujących CYP3A4 i CYP2C19 mogą zwiększyć ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic® i należy unikać ich stosowania u pacjentów przyjmujących Inrebic®. Leki umiarkowanie lub silnie indukujące CYP3A4 (np. fenytoina, ryfampicyna, efawirenz) mogą zmniejszyć ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic® i należy unikać ich stosowania u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®. Jeśli produkt leczniczy Inrebic® ma być stosowany razem z substratem CYP3A4 (np. midazolam, symwastatyna), CYP2C19 (np. omeprazol, S-mefenytoina) lub CYP2D6 (np. metoprolol, dekstrometorfan), należy w razie potrzeby modyfikować dawki leków stosowanych w skojarzeniu oraz ściśle monitorować bezpieczeństwo stosowania i skuteczność [92].

Jeśli produkt leczniczy Inrebic® ma być stosowany razem z lekami, które są wydalane przy udziale transportera kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) OCT2 oraz transportera

wielolekowego i wpływu toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) (MATE)1/2 K (np. metformina), należy zachować ostrożność i w razie potrzeby zmodyfikować dawkę [92].

Nie badano jednoczesnego stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu oraz produktu leczniczego Inrebic®. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność takiego połączenia nie są znane [92].

#### Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event*, MACE)

W dużym randomizowanym badaniu z czynnym komparatorem, dotyczącym stosowania tofacytynibu (innego inhibitora kinazy JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano większy odsetek poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem, wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF [92].

Zgłaszano przypadki wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem leczniczym Inrebic® należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko, szczególnie w przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, będących obecnie lub w przeszłości wieloletnimi palaczami oraz u pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [92].

#### Zakrzepica

W dużym randomizowanym badaniu z czynnym komparatorem, dotyczącym stosowania tofacytynibu (innego inhibitora kinazy JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano większy odsetek (zależny od dawki) żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF [92].

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz zatorowości płucnej (PE) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem leczniczym Inrebic® należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko, szczególnie w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [92].

U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka VTE, innymi niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworowego, produkt leczniczy Inrebic® należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka VTE inne niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworowego obejmują przebyte VTE, poważną operację, unieruchomienie, stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia [92].

W trakcie leczenia produktem leczniczym Inrebic® pacjentów należy poddawać regularnej ocenie pod kątem zmian w ryzyku wystąpienia VTE. Pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi VTE należy bezzwłocznie poddać ocenie i zaprzestać podawania produktu leczniczego Inrebic® u pacjentów z podejrzeniem VTE, niezależnie od stosowanej dawki [92].

### Nowotwory wtórne

W dużym randomizowanym badaniu z czynnym komparatorem, dotyczącym stosowania tofacytynibu (innego inhibitora kinazy JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższy odsetek nowotworów wtórnych, szczególnie raka płuca, chłoniaka i nieczerniakowego raka skóry (NMSC) wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF [92].

Zgłaszano przypadki wystąpienia chłoniaka i innych nowotworów złośliwych u pacjentów przyjmujących inhibitory kinazy (JAK) w tym produkt leczniczy Inrebic®. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem leczniczym Inrebic® należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko, szczególnie w przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz u pacjentów, będących obecnie lub w przeszłości wieloletnimi palaczami [92].

### **ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23) [92].

Tabela 23.  
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Inrebic® [92]

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często</b> (>1/10)	Zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, krwawienie, podwyższona aktywność lipazy, podwyższona aktywność amylazy, ból głowy, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, skurcze mięśni, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, zmęczenie/astenia
<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	Encefalopatia Wernickiego, zawroty głowy, nadciśnienie, niestrawność, ból kości, ból kończyn, dysuria, zwiększenie masy ciała

### **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG [92].

### **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 lutego 2021 roku [92].



## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Fedratynib (produkt leczniczy Inrebic®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”[61].

## STATUS REJESTRACYJNY

Wytwórcą preparatu Inrebic® jest Celgene Distribution B.V. [91].

## 7.2.3. Hydroksymocznik

*Opis przedstawiono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Hydroxycarbamid Teva.*

### GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, kod ATC: L01XX05 [93].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Hydroksymocznik to antymetabolit i cytostatyk swoisty dla fazy S cyklu komórkowego. Zatrzymuje wzrost komórek na granicy faz G1-S, zwiększając ich wrażliwość na radioterapię. Jego mechanizm działania opiera się na hamowaniu kompleksu reduktazy rybonukleotydowej – enzymu katalizującego konwersję rybonukleotydów do dezoksyrybonukleotydów – co skutkuje zahamowaniem syntezy DNA, bez wpływu na syntezę RNA i białek. Dodatkowo, jako inhibitor odbudowy DNA, bezpośrednio uszkodza DNA.

Oporność komórkowa wynika najczęściej ze zwiększonego stężenia reduktazy rybonukleotydowej na skutek amplifikacji genu [93].

### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva występuje w postaci kapsułek. Kapsułki mają kształt cylindryczny z zaokrąglonymi brzegami. Wieczko kapsułki jest koloru zielonego, natomiast korpus koloru jasnoróżowego [93].

Każda kapsułka zawiera 500 mg hydroksymocznika [93].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva jest wskazany w leczeniu przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych takich, jak:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML),
- czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- nadpłytkowość samoistna (trombocytemia),
- włóknienie szpiku (osteomielifibroza, ang. *myelofibrosis* -MF) [93].

#### Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva jest wskazany w zapobieganiu nawrotom kryz bólowych w przebiegu zamknięcia naczyń, w tym ostrego zespołu płucnego, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat o masie ciała  $\geq 33$  kg z objawową niedokrwistością sierpowatokrwinkową [93].

#### **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**

Dawkowanie dobiera się na podstawie aktualnej lub należyj masy ciała pacjenta, jeśli aktualna masa jest mniejsza. Zalecana dawka początkowa hydroksymocznika we włóknieniu szpiku (MF) wynosi od 5 do 20 mg/kg mc. na dobę, natomiast dawka podtrzymująca wynosi 10 mg/kg mc. na dobę [93].

Zaleca się przerwanie leczenia hydroksymocznikiem, w przypadku gdy liczba białych krwinek będzie mniejsza niż  $2,5 \times 10^9$  /l lub liczba płytek krwi będzie mniejsza niż  $100 \times 10^9$  /l. Działanie hamujące czynność szpiku kostnego ustępuje po zaprzestaniu podawania leku [93].

Dawkowanie w pozostałych wskazaniach oraz szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego [93].

#### **PRZECIWWSKAZANIA**

Wystąpienie jednego z poniższych stanowi przeciwwskazanie do leczenia hydroksymocznikiem:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia ( $<2,5 \times 10^9$  krwinek białych), trombocytopenia ( $<100 \times 10^9$  płytek krwi/l) lub ciężka niedokrwistość,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Child-Pugha),
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min)
- ciąża i laktacja [93].

#### **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI**

Leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Teva powinno być poprzedzone oraz prowadzone z regularną kontrolą parametrów krwi obwodowej (morfologia, liczba krwinek białych, liczba płytek krwi, obraz odsetkowy), czynności nerek (stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego, diurezę), czynności wątroby oraz stężenia kwasu moczowego we krwi. Stężenie hemoglobiny, leukocytów

i płytek krwi należy monitorować co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba leukocytów spadnie poniżej  $2,5 \times 10^9/L$  lub płytek krwi poniżej  $100 \times 10^9/L$ , leczenie należy przerwać do ich normalizacji. W przypadku ciężkiej niedokrwistości konieczna jest transfuzja krwi. Na początku terapii mogą wystąpić zaburzenia erytropoezy przypominające niedokrwistość złośliwą, niezwiązane jednak z niedoborem witaminy B12 ani kwasu foliowego [93].

Zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem z powodu chorób mieloproliferacyjnych. U pacjentów, u których wystąpi ciężka niedokrwistość, należy wykonać badania laboratoryjne wykrywające hemolizę. W przypadku rozpoznania niedokrwistości hemolitycznej, lek należy odstawić [93].

Hydroksymocznik może opóźnić klirens osoczowy żelaza i zmniejszać jego wykorzystanie przez erytrocyty, ale nie wpływa na czas życia krwinek czerwonych. Należy go stosować ostrożnie u pacjentów po radioterapii, chemioterapii, z nowotworami nerek, niewydolnością nerek lub wątroby. Doświadczenia w tych przypadkach są ograniczone, więc należy zachować ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia. Hydroksymocznik może powodować wzrost stężenia kwasu moczowego, dlatego zaleca się podawanie allopurinolu, nawadnianie i alkalizację moczu. W białaczkach i chłoniakach należy kontrolować stężenie kwasu moczowego i intensywnie nawadniać pacjenta [93].

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva wykazuje wyraźne działanie genotoksyczne i potencjalnie rakotwórcze. U pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych takich, jak czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość, może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W chwili obecnej nie wiadomo, w jakim stopniu ma to związek z chorobą zasadniczą lub z leczeniem hydroksymocznikiem. Ponadto u pacjentów stosujących długotrwale hydroksymocznik raka skóry. Należy doradzać pacjentom, aby chronili skórę przed działaniem promieni słonecznych, samodzielnie kontrolowali skórę, a podczas rutynowych wizyt kontrolnych poddawać ich badaniom przesiewowym w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych [93].

W trakcie terapii hydroksymocznikiem zgłaszano przypadki bolesnych owrzodzeń kończyn dolnych, które zwykle wymagają przerwania terapii. Przerwanie terapii przeważnie prowadzi do ustąpienia owrzodzeń w ciągu kilku tygodni. Może wystąpić zaostrzenie rumienia spowodowanego wcześniejszym lub jednoczesnym napromienianiem. W skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) hydroksymocznik może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych NRTI. Dlatego nie należy stosować go w skojarzeniu z lekami przeciwtretowirusowymi (didanozyna, stawudyna) u pacjentów z zakażeniem HIV. Stwierdzono przypadki ostrego zapalenia trzustki, uszkodzenia lub niewydolność wątroby, prowadzące niekiedy do zgonu, a także obwodową neuropatię [93].

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva może wykazywać działanie genotoksyczne. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych podczas trwania terapii oraz przez co najmniej 3 miesiące po jej zakończeniu. Pacjentów należy poinformować o możliwości zabezpieczenia nasienia lub komórek jajowych przed rozpoczęciem terapii [93].

### Zaburzenia układu oddechowego

U pacjentów leczonych z powodu nowotworów mieloproliferacyjnych odnotowano przypadki chorób śródmiąższowych płuc, takich jak włóknienie płuc, naciek, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych oraz alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, które mogą prowadzić do zgonu. W przypadku wystąpienia gorączki, kaszlu, duszności lub innych objawów ze strony układu oddechowego konieczna jest ścisła obserwacja, diagnostyka i odpowiednie leczenie. Niezwłoczne odstawienie hydroksymocznika oraz zastosowanie kortykosteroidów może sprzyjać ustąpieniu objawów płucnych [93].

### Zakłócanie działania systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy

Hydroksymocznik może fałszywie zawyżać odczyty glukozy w niektórych systemach ciągłego monitorowania glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*), co może prowadzić do błędnej oceny glikemii i ryzyka hipoglikemii przy dostosowywaniu dawki insuliny. W przypadku jednoczesnego stosowania CGM i hydroksymocznika zaleca się konsultację z lekarzem w celu rozważenia alternatywnych metod monitorowania poziomu glukozy [93].

### Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Teva wymaga ścisłej kontroli klinicznej. Przed i w trakcie terapii należy monitorować parametry hematologiczne, czynność nerek i wątroby. Pełną morfologię krwi wykonuje się co dwa tygodnie na początku leczenia i przy dawce 35 mg/kg mc./dobę, a po stabilizacji co 2 miesiące. W przypadku znaczącego zahamowania czynności szpiku kostnego, zwłaszcza neutropenii, leczenie należy przerwać, a po poprawie wznowić w nieco mniejszej dawce [93].

Hydroksymocznik należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami nerek i wątroby oraz owrzodzeniami kończyn dolnych. W przebiegu terapii u pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi zgłaszano toksyczność związaną z zapaleniem naczyń skóry, w tym owrzodzenia i zgorzel. Zdarzenia te najczęściej zgłaszano u pacjentów leczonych obecnie lub w przeszłości interferonem. Z uwagi na potencjalnie ciężkie objawy kliniczne owrzodzeń spowodowanych zapaleniem naczyń skóry, zaleca się przerwanie terapii lub zmniejszenie dawki hydroksymocznika, w przypadku wystąpienia owrzodzeń wywołanych zapaleniem naczyń skóry. Rzadko owrzodzenia są wywołane przez leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Zaleca się ciągłą obserwację wzrostu dzieci i młodzieży, poddawanych leczeniu. Ponadto, hydroksymocznik powoduje makrocytozę, mogącą maskować niedobory kwasu foliowego i witaminy B12. Zaleca się profilaktyczne podawanie kwasu foliowego [93].

Pacjenci i opiekunowie muszą przestrzegać zaleceń dotyczących podawania leku i regularnej kontroli [93].

### Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera czerwień koszenilową (E 124) w związku z czym może powodować reakcje alergiczne [93].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24) [93].

Tabela 24.  
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane produktu leczniczego *Hydroxycarbamid Teva* [93]

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często</b> (>1/10)	zahamowanie czynności szpiku kostnego <sup>a</sup> , w tym neutropenia (<2,0 x 10 <sup>9</sup> /l), retikulocytopenia (<80 x 10 <sup>9</sup> /l), makrocytoza <sup>b</sup>
<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	ciężkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, anoreksja) <sup>c</sup> , biegunka, zaparcia, oligospermia, azospermia <sup>d</sup> , leukopenia, zwiększona liczba megaloblastów, małopłytkowość (<80 x 10 <sup>9</sup> /l), niedokrwistość (hemoglobina <4,5 g/dl)

a) normalizacja hematologiczna zwykle następuje w ciągu 2 tyg. od odstawienia hydroksymocznika;

b) makrocytoza wywołana przez hydroksymocznik nie jest zależna od witaminy B12 lub kwasu foliowego;

c) wynikające z jednoczesnego stosowania z radioterapią zwykle można kontrolować przerywając czasowo leczenie hydroksymocznikiem;

d) oligospermia i azospermia są zaburzeniami na ogół odwracalnymi, ale należy je uwzględnić w przypadku planowania ojcostwa.

## PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- Hydroxycarbamid Teva: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. [93].
- Hydroxyurea medac: medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH [94].

## DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 15 stycznia 1973 roku, które następnie zostało przedłużone 7 marca 2014 roku [93].
- Produkt leczniczy Hydroxyurea medac otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 17 lipca 2002 roku, które zostało przedłużone 20 grudnia 2013 roku [94].

## STATUS REFUNDACYJNY

Hydroksymocznik jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii załącznik C.29., w postaci dwóch produktów leczniczych Hydroxycarbamid Teva oraz Hydroxyurea medac [61].

## STATUS REJESTRACYJNY

Wytwórcą/ importerem preparatu Hydroxycarbamid Teva jest PLIVA Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A. oraz Teva Operations Polska Sp. z o.o., natomiast preparatu Hydroxyurea medac jest medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH [91].

## 7.2.4. Pegylowany interferon alfa-2a

### GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, interferony, kod ATC: L03A B11 [95].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). W warunkach *in vitro* wykazuje działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, którzy odpowiadają na leczenie Pegasys w dawce 180 µg, redukcja miana HCV RNA przebiega dwuetapowo. Pierwsza faza następuje w ciągu 24–36 godzin od podania pierwszej dawki, natomiast druga trwa od 4 do 16 tygodni i obejmuje pacjentów, którzy osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna, stosowana w terapii skojarzonej z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa, nie wpływa istotnie na kinetykę wirusa w pierwszych 4–6 tygodniach leczenia [95].

### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Pegasys występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań. Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. Dostępne są następujące formy produktu leczniczego Pegasys:

- ampułkostrzykawka w dawce 90 µg, 135 µg i 180 µg / 0,5 ml oraz
- fiolka 135 µg/ml i 180 µg/ml [95].

Substancja czynna peginterferon alfa-2a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bis-monometoksyglikolem polietylenowym. Moc roztworu świadczy o ilości interferonu alfa-2a w cząsteczce peginterferonu alfa-2a niepoddanego pegylacji [95].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

#### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B)

Produkt leczniczy Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW B, zarówno u pacjentów z obecnością antygenu HBeAg, jak i bez niego. Stosuje się go u dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, u których występują oznaki replikacji wirusa, podwyższona aktywność AIAT lub potwierdzone histologicznie zapalenie i/lub włóknienie wątroby [95].

Terapia u dzieci i młodzieży (w wieku  $\geq 3$  lata ) dostępna jest w przypadku przewlekłego WZW B z obecnością antygenu HBeAg, bez marskości wątroby z dowodami replikacji wirusowej oraz utrzymującym się zwiększeniem aktywności AIAT w surowicy [95].



## Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C)

Produkt leczniczy Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW C w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. Ponadto, terapia skojarzona z rybawiryną wskazana jest u dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 5$  lat chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych i ze stwierdzonym HCV RNA [95].

### **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii WZW B lub C. Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny. Monoterapia produktem leczniczym Pegasys w leczeniu WZW C powinna być rozważana jedynie w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do zastosowania innych leków [95].

#### Dawkowanie

##### *Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B*

W przewlekłym WZW B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie preparatu Pegasys w dawce 180  $\mu$ g raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda [95].

##### *Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C*

Zalecane jest stosowanie preparatu Pegasys w dawce 180  $\mu$ g, podawanej raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii [95].

#### Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym WZW C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, bez względu na wartość wirerii, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni. Pacjenci zakażeni genotypem 2/3, bez względu na wartość wirerii, powinni być leczeni przez 24 tygodnie [95].

Szczegółowe dane dotyczące dawkowania w poszczególnych genotypach oraz szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego [95].

### **PRZECIWWSKAZANIA**

Wystąpienie jednego z poniższych stanowi przeciwwskazanie do leczenia preparatem Pegasys:

- nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub dowolną substancję pomocniczą,
- zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej,

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby,
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie ostatnich 6 miesięcy,
- współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany  $\geq 6$  w skali Child-Pugh (wyjątek, gdy wzrost bilirubiny pośredniej spowodowany lekami tj. atazanawir lub indynawir),
- leczenie skojarzone z telbivudyną,
- dzieci  $<3$  lat z uwagi na obecność alkoholu benzyloвого w preparacie.
- ciężkie zaburzenia psychiczne (depresja, myśli lub próby samobójcze) u dzieci i młodzież [95].

## **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI**

### Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Podczas leczenia produktem leczniczym Pegasys, a także po jego zakończeniu (w większość w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia), mogą wystąpić ciężkie objawy ze strony OUN, takie jak depresja, myśli i próby samobójcze. Obserwowano również agresję, zaburzenia dwubiegunowe, manię, splątanie i inne zmiany psychiczne. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem tych objawów, a w razie ich wystąpienia ocenić nasilenie i wdrożyć odpowiednie leczenie. W przypadku utrzymywania się, nasilenia objawów lub myśli samobójczych zaleca się przerwanie terapii, obserwację pacjenta i zapewnienie mu pomocy psychiatrycznej [95].

Osoby z obecną lub przebytą poważną chorobą psychiczną mogą rozpocząć leczenie preparatem Pegasys wyłącznie przy zapewnieniu indywidualnej diagnostyki i terapii [95].

Osoby zakażone HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji (np. alkohol, marihuana) są bardziej narażone na zaburzenia psychiczne podczas leczenia interferonem alfa. Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić stan psychiczny i potencjalne uzależnienia, a w razie potrzeby zapewnić opiekę psychiatryczną lub specjalistyczną [95].

### Identyfikowalność

Należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego w celu poprawy monitorowania [95].

### Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

Zaleca się przeprowadzenie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys. Badania hematologiczne należy powtórzyć po 2 i 4 tygodniach, a biochemiczne w 4. tygodniu terapii, z okresową kontrolą w trakcie leczenia (w tym glikemii) [95].

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys może powodować zmniejszenie liczby leukocytów, ANC i płytek krwi, zazwyczaj w pierwszych 2 tygodniach leczenia,

rzadziej po 8 tygodniach. Parametry te zwykle wracają do normy po redukcji dawki lub odstawieniu leku. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny  $<10$  g/dl) obserwowano z częstością do 15% wśród pacjentów z przewlekłym WZW C. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet. Szczególną ostrożność należy zachować przy jednoczesnym stosowaniu leków hamujących czynność szpiku, np. azatiopryny, która może prowadzić do odwracalnej mielotoksyczności [95].

#### Układ wewnętrzwydzielniczy

Interferony alfa, w tym Pegasys, mogą powodować lub nasilać zaburzenia tarczycy. Przed leczeniem należy oznaczyć TSH i T4. Leczenie Pegasys można rozpocząć lub kontynuować, gdy możliwe jest utrzymanie wartości TSH w normie stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W razie objawów tarczycowych należy kontrolować TSH [95].

Podczas leczenia preparatem Pegasys zgłaszano hipoglikemię, hiperglikemię i cukrzycę. Pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą nie powinni rozpoczynać terapii. Jeśli zaburzenia metaboliczne nie poddają się leczeniu, należy przerwać terapię [95].

#### Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie podawania interferonu alfa, w tym produktu Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, wykonanie badania elektrokardiograficznego przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca. W przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia. U chorych ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego wystąpienie niedokrwistości może być wskazaniem do zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania rybawiryny [95].

#### Czynność wątroby

W przypadku wystąpienia dekompensacji czynności wątroby zaleca się przerwać terapię. W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwuje się zwiększenie aktywności AIAT powyżej wartości początkowej, w tym u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. W przypadku stwierdzenia postępującego i klinicznie istotnego wzrostu AIAT pomimo redukcji dawki lub przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia bilirubiny bezpośredniej należy przerwać terapię. W badaniach klinicznych dla preparatu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniom aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności [95].

#### Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji należy przerwać terapię i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie postępowanie [95].

### Choroby autoimmunologiczne

W populacji chorych otrzymujących produkty zawierające interferon alfa obserwowano powstawanie autoprzeciwciał i chorób autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju chorób autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Należy przeprowadzić dokładną ocenę zasadności kontynuacji terapii interferonem w tej grupie pacjentów [95].

Osoby z przewlekłym WZW C leczone interferonem zgłaszały przypadki wystąpienia ziarniniakowej choroby o podłożu zapalnym dotyczącej oczu, narządu słuchu, opon mózgowo-rdzeniowych i skóry (zespół Vogt-KoyanagiHarada). W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami [95].

### Gorączka/infekcje

Gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanych w przebiegu leczenia interferonem. Należy jednak wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) zwłaszcza u chorych z neutropenią. W przypadku stwierdzenia infekcji należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii [95].

### Zmiany w narządzie wzroku

W trakcie terapii produktem Pegasys zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia retinopatii, w tym krwotoków do siatkówki, objawów „kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Natomiast w przypadku nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane [95].

### Zmiany w płucach

W trakcie terapii produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. W przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc należy przerwać terapię [95].

### Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. Należy zachować szczególną ostrożność u osób z łuszczycą, natomiast w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć przerwanie terapii [95].

### Przeszczep narządów

Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek [95].

### Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych leków przeciwretrowirusowych stosowanych jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, uwzględniając ich działania niepożądane i potencjalne nasilenie toksyczności [95].

U pacjentów z zakażeniem HIV otrzymujących intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART, ang. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej, dlatego terapia Pegasys i rybawiryną wymaga szczególnej ostrożności. Chorzy z HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem są narażeni na niewyrównaną niewydolność wątroby i zgon. Czynnikiem ryzyka są m.in. podwyższona bilirubina, niska hemoglobina, wysoka aktywność fosfatazy zasadowej, małopłytkowość oraz stosowanie dydanozyny. Nie zaleca się jednoczesnego podawania rybawiryny i zydowudyny ze względu na ryzyko niedokrwistości [95].

Pacjenci z koinfekcją HIV/HCV wymagają monitorowania objawów niewydolności wątroby (np. obrzęków, encefalopatii, krwawień z żyłaków przełyku). Terapię produktem leczniczym Pegasys należy natychmiast odstawić w przypadku dekompensacji czynności wątroby [95].

### Zaburzenia zębów i okołozębowe

Podczas terapii skojarzonej Pegasys z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okołozębowe, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Zgłaszana suchość jamy ustnej może dodatkowo nasilać te zmiany. Pacjenci powinni dbać o higienę jamy ustnej (myć zęby dwa razy dziennie) i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. W przypadku wymiotów zaleca się dokładne płukanie jamy ustnej [95].

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Pegasys zawiera alkohol benzylowy, który może powodować reakcje alergiczne. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ze względu na ryzyko kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna). Ponadto Pegasys zawiera polisorbát, który również może powodować reakcje alergiczne [95].

Dane dotyczące ostrzeżeń w podgrupie dzieci i młodzieży dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego [95].

**ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Bardzo często (>1/10) oraz często ( $\geq 1/100$  do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25) [95].

Tabela 25.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną u dorosłych z WZW C i/lub B [95]

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	anoreksja, depresja <sup>a</sup> , niepokój, bezsenność <sup>a</sup> , ból głowy, zawroty <sup>a</sup> , zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka <sup>a</sup> , nudności <sup>a</sup> , ból brzucha <sup>a</sup> , łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze <sup>a</sup> , ból <sup>a</sup> , osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>a</sup> , drażliwość <sup>a</sup>
<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do &lt;1/10)</b>	zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatania serca, nagle zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łuszczyca, pokrzywka, egzema, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała.

a) reakcje niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do < 1/10) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

**PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharma & GmbH [95].

**DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2002 roku [95].

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2007 roku [95].

**STATUS REFUNDACYJNY**

Peginterferon alfa-2a (produkt leczniczy Pegasys) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii załącznik C.79.a [61].

**STATUS REJESTRACYJNY**

Wytwórcą preparatu Pegasys jest Roche Pharma AG [91].



## 8. Bibliografia

1. Patkowska E. Mielofibroza. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/mielofibroza> (24.8.2023).
2. Góra-Tybor J. (2020) Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Pierwotna mielofibroza. PTOK Dostęp: [http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia\\_PTOK\\_tom2\\_1.5.Pierwotna\\_mielofibroza\\_200520.pdf](http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.5.Pierwotna_mielofibroza_200520.pdf) (11.8.2023).
3. Tefferi A. (2000) Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New England Journal of Medicine* 342(17):1255–1265.
4. Szczeklik A, Gajewski P. Nadpłytkowość samoistna [w:] *Interna Szczeklika 2022-2023* Kraków 2022.
5. Szczeklik A, Gajewski P. Czerwienica prawdziwa *Interna Szczeklika 2022-2023* Kraków 2022.
6. Mielofibroza pierwotna [w:] Szczeklik A., Gajewski P.; *Interna Szczeklika 2022-2023* Kraków 2022.
7. Song M-K, Park B-B, Uhm J-E. (2018) Understanding Splenomegaly in Myelofibrosis: Association with Molecular Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences* 19(3):898.
8. Patkowska E. Mielofibroza - przebieg. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/mielofibroza-przebieg> (31.8.2023).
9. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10. Dostęp: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/011?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2ILLmdvdi5wbC9yZXNvdXJzS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw> (11.9.2023).
10. RaportMielofibroza2016PKPO.pdf. Dostęp: <https://www.pkpo.pl/userfiles/file/RaportMielofibroza2016PKPO.pdf> (24.8.2023).
11. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f110923694%2fmms%2funspecified> (11.3.2024).
12. Pathogenetic mechanisms in primary myelofibrosis - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenetic-mechanisms-in-primary-myelofibrosis> (11.9.2023).
13. Góra-Tybor J. (2014) Czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna — diagnostyka i terapia.
14. Prochorec-Sobieszek M, Góra-Tybor J. (2023) Pierwotna mielofibroza – praktyczne wytyczne. *Pol J Pathol* 2021(1):1–26.
15. MPL MPL proto-oncogene, thrombopoietin receptor [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4352#summary> (17.8.2023).
16. CALR calreticulin [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/811#summary> (17.8.2023).
17. Zahr AA, Salama ME, Carreau N, Tremblay D, Verstovsek S, Mesa R, Hoffman R, Mascarenhas J. (2016) Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica* 101(6):660–671.
18. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis - UpToDate. Dostęp: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=clinical%20manifestations%20primary%20myelofibrosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~62&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=clinical%20manifestations%20primary%20myelofibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~62&usage_type=default&display_rank=1) (11.9.2023).
19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127(20):2391–2405.
20. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, Dupriez B, Levine RL, Passamonti F, Gotlib J, Reilly JT, Vannucchi AM, Hanson CA, Solberg LA, Orazi A, i in. (2008) Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia* 22(2):437–438.
21. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, Pacilli A, Pardanani A, Rumi E, Rosti V, Hanson CA, Mannelli F, Ketterling RP, Gangat N, Rambaldi A, i in. (2018) MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 36(4):310–318.
22. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, Vannucchi AM. (2018) MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *JCO* 36(17):1769–1770.

23. Benites BD, Lima CSC, Lorand-Metze I, Delamain MT, Oliveira GB, Almeida D de, Souza CA de, Vassallo J, Pagnano KBB. (2013) Primary myelofibrosis: risk stratification by IPSS identifies patients with poor clinical outcome. *Clinics (Sao Paulo)* 68(3):339–343.
24. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory J-L, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. (2009) New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113(13):2895–2901.
25. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E, Caramella M, Maffioli M, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M, Tefferi A. (2010) A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 115(9):1703–1708.
26. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. (2011) DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 29(4):392–397.
27. Kuykendall AT, Talati C, Padron E, Sweet K, Sallman D, List AF, Lancet JE, Komrokji RS. (2019) Genetically inspired prognostic scoring system (GIPSS) outperforms dynamic international prognostic scoring system (DIPSS) in myelofibrosis patients. *Am J Hematol* 94(1):87–92.
28. mp.pl. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Dostęp: [https://www.mp.pl/interna/table/016\\_8031](https://www.mp.pl/interna/table/016_8031) (1.3.2023).
29. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. (2014) Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leukemia & Lymphoma* 55(3):595–600.
30. MPN Canada. Myelofibrosis. Dostęp: <https://www.mpncanada.com/about-mpns/practitioner-reference/myelofibrosis/> (5.9.2023).
31. Moulard O, Mehta J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. (2012) Epidemiology of myelofibrosis (MF), polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET) in the european union (EU). *Blood* 120(21):1744.
32. Pillai AA, Fazal S, Mukkamalla SKR, Babiker HM. Polycythemia *StatPearls* Treasure Island (FL) 2023.
33. Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of polycythemia vera. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis> (18.8.2023).
34. Prochorec-Sobieszek M. (2020) 1.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego.
35. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Al-Kali A, Ketterling RP, Hanson CA, Pardanani A. (2012) One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 87(1):25–33.
36. Langlais BT, Geyer H, Scherber R, Mesa RA, Dueck AC. (2019) Quality of life and symptom burden among myeloproliferative neoplasm patients: Do symptoms impact quality of life? *Leuk Lymphoma* 60(2):402–408.
37. UpToDate. Prognosis of primary myelofibrosis. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-primary-myelofibrosis> (23.8.2023).
38. Sacha T, Wąclaw J. (2012) Advances in the therapy of primary myelofibrosis. *Hematology in Clinical Practice* 3(1):1–7.
39. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. (2009) Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sanguinis* 97(3):185–197.
40. Naymagon L, Mascarenhas J. (2017) Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. *HemaSphere* 1(1):e1.
41. Tefferi A. (2024) Myelofibrosis (MF): Management of primary MF and secondary MF. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-primary-myelofibrosis> (28.1.2024).
42. Leukemia & Lymphoma Society. Myeloproliferative Neoplasms. Treatment. Dostęp: <https://www.lls.org/myeloproliferative-neoplasms/myelofibrosis/treatment> (5.9.2023).
43. Winton EF, Kota V. (2017) Momelotinib in myelofibrosis: JAK1/2 inhibitor with a role in treating and understanding the anemia. *Future Oncol* 13(5):395–407.
44. ChPL Ruksolitynib. Dostęp: [https://www.novartis.com/pl-pl/sites/novartis\\_pl/files/Jakavi\\_ChPL.pdf](https://www.novartis.com/pl-pl/sites/novartis_pl/files/Jakavi_ChPL.pdf) (25.6.2024).
45. Tremblay D, Mesa R. (2022) Momelotinib for the treatment of myelofibrosis with anemia. *Future Oncology* 18(20):2559–2571.
46. FDA zatwierdziła pakrytynib w leczeniu mielofibrozy pośredniego lub wysokiego ryzyka z ciężką małopłytkowością. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/5178-fda-zatwierdziła-pakrytynib-w-leczeniu-mielofibrozy-posredniego-lub-wysokiego-ryzyka-z-ciezka-maloplytkowoscia> (8.9.2023).
47. Mesa RA, Kiladjan J-J, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, McLornan D, Shimoda K, Winton EF, Deng W, Dubowy RL, Maltzman JD, Cervantes F, Gotlib J. (2017) SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial

- of momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *JCO* 35(34):3844–3850.
48. Co pacjent powinien wiedzieć o przetoczeniu krwi? Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/4381-co-pacjent-powinien-wiedziec-o-przetoczeniu-krwi> (8.9.2023).
  49. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian J-J, Slot S, Zweegman S, Boekhorst PAW te, Commandeur S, Schouten HC, Sackmann F, Kerguelen Fuentes A, Hernández-Maraver D, Pahl HL, Griesshammer M, Stegelmann F, i in. (2012) Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 30(33):4098–4103.
  50. Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillat A, Hussein K, Niblack J, Pardani AD, Steensma DP, Litzow MR, Rivera CE, Camoriano J, Verstovsek S, Sloan J, Harrison C, Kantarjian H, i in. (2009) The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res* 33(9):1199–1203.
  51. Gwaltney C, Paty J, Kwitkowski VE, Mesa RA, Dueck AC, Papadopoulos EJ, Wang L, Feliciano J, Coons SJ. (2017) Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. *Leuk Res* 59:26–31.
  52. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Dostęp: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
  53. McLornan DP, Psaila B, Ewing J, Innes A, Arami S, Brady J, Butt NM, Cargo C, Cross NCP, Francis S, Frewin R, Garg M, Godfrey AL, Green A, Khan A, i in. (2024) The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology* 204(1):136–150.
  54. Koschmieder S, Bose P, Ellis MH, Gupta V, Kiladjian J-J, Mascarenhas J, Mathews V, Passamonti F, Harrison C. (2024) Myelofibrosis management in routine clinical practice with a focus on patients with cytopenias: recommendations from a global consensus group. *Leukemia* 38(8):1831–1838.
  55. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative Neoplasms. Version 1.2024. NCCN Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpn.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf) (24.6.2024).
  56. AHS. (2021) Myelofibrosis. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe011-mf.pdf> (11.8.2023).
  57. Tefferi A. (2021) Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 96(1):145–162.
  58. NHS. (2019) Haematology Cancer Clinical Guidelines. Dostęp: <https://www.northerncanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/01/Haematology-Cancer-Clinical-Guidelines-S8-Management-of-Myeloproliferative-Disorders.pdf> (11.8.2023).
  59. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjian J-J, Hehlmann R, Reiter A, Cervantes F, Harrison C, Mc Mullin MF, Hasselbalch HC, i in. (2018) Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 32(5):1057–1069.
  60. Minister Zdrowia. (2023) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/52484c5d-2896-4eb8-8044-65433a6a17cf>.
  61. Minister Zdrowia. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>.
  62. (2024) Momelotinib for treating myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms [TA957]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta957/resources/momelotinib-for-treating-myelofibrosisrelated-splenomegaly-or-symptoms-pdf-82615734041029> (24.6.2024).
  63. (2024) Momelotinib (Omjjara). Advice document SMC2636. SMC Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8384/momelotinib-omjjara-abb-final-may-2024-for-website.pdf> (24.6.2024).
  64. (2024) [G24-04] Momelotinib (Myelofibrose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. IQWiG Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/g24-04.html> (24.6.2024).
  65. HAS. (2024) OMJJARA (momelotinib) - Splénomégalie et symptômes liés à la myélobiose. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3538933/fr/omjjara-momelotinib-splenomegalie-et-symptomes-lies-a-la-myelofibrose](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538933/fr/omjjara-momelotinib-splenomegalie-et-symptomes-lies-a-la-myelofibrose) (16.9.2024).
  66. CDA-AMC. (2025) Reimbursement recommendation Momelotinib (Ojjaara). *Canadian Journal of Health Technologies* 5(2):1–28.

67. MOMELOTINIB | Medicine Status Website. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1283.html> (13.2.2025).
68. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/en/#/> (11.9.2023).
69. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7578-162-2021-zlc> (12.9.2023).
70. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Jakavi (ruksolitynib) w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4630-135-2016-zlc> (19.1.2024).
71. Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, Rampal RK, Tallman MS, Zeidan AM, Stahl M. (2020) Interferon Therapy in Myelofibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 20(10):e712–e723.
72. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, Cervantes F. (2010) Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 89(12):1233–1237.
73. Löfvenberg E, Wahlin A. (1988) Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol* 41(4):375–381.
74. Barosi G, Liberato LN, Costa A, Buratti A, Di Dio F, Salvatore S, Ascari E. (1990) Induction and maintenance alpha-interferon therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol Suppl* 52:12–14.
75. McCarthy D, Clark J, Giles F. (1991) The treatment of myelofibrosis with alfa-interferon. *Br J Haematol* 78(4):590–591.
76. Gowin K, Thapaliya P, Samuelson J, Harrison C, Radia D, Andreasson B, Mascarenhas J, Rambaldi A, Barbui T, Rea CJ, Camoriano J, Gentry A, Kiladjan J-J, O’Connell C, Mesa R. (2012) Experience with pegylated interferon  $\alpha$ -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. *Haematologica* 97(10):1570–1573.
77. Gowin K, Jain T, Kosiorek H, Tibes R, Camoriano J, Palmer J, Mesa R. (2017) Pegylated interferon alpha - 2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. *Leuk Res* 54:73–77.
78. Iannotto J-C, Kiladjan J-J, Demory J-L, Roy L, Boyer F, Rey J, Dupriez B, Berthou C, Abgrall J-F. (2009) PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d’Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergroupe des syndromes Myéoprolifératifs (FIM). *Br J Haematol* 146(2):223–225.
79. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Richie MA, Beran M, Giles F, Verstovsek S. (2007) PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. *Cancer* 110(9):2012–2018.
80. Lindgren M, Samuelsson J, Nilsson L, Knutsen H, Ghanima W, Westin J, Johansson PL, Andréasson B. (2018) Genetic variation in IL28B (IFNL3) and response to interferon-alpha treatment in myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol* 100(5):419–425.
81. List AF, Doll DC. (1992) Alpha-interferon in the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 80(4):566–567.
82. Seewann HL, Gastl G, Lang A, Abbrederis K, Thaler J, Flener R, Huber C. (1988) Interferon-alpha-2 in the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Blut* 56(4):161–163.
83. Silver RT, Barel AC, Lascu E, Ritchie EK, Roboz GJ, Christos PJ, Orazi A, Hassane DC, Tam W, Cross NCP. (2017) The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon- $\alpha$  (rIFN $\alpha$ ) treatment in early myelofibrosis. *Cancer* 123(14):2680–2687.
84. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH, Arcasoy MO, Hexner E, i in. (2012) A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366(9):799–807.
85. Harrison C, Kiladjan J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. (2012) JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366(9):787–798.
86. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, Drummond MW, Jurgutis M, Kuliczowski K, Gheorghita E, Passamonti F, i in. (2015) Safety and efficacy of fedratynib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 1(5):643–651.
87. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Lager J, Shun Z, i in. (2017) 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. *Lancet Haematol* 4(7):e317–e324.

88. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, Passamonti F, Winton EF, Dong H, Kawashima J, Maltzman JD, Kiladjan J-J, Verstovsek S. (2018) Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 5(2):e73–e81.
89. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT, Grosicki S, Iurlo A, Goh YT, Lazaroiu MC, Egyed M, Fox ML, McLornan D, Perkins A, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet* 401(10373):269–280.
90. ChPL Momelotynib. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omjjara-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omjjara-epar-product-information_pl.pdf) (13.2.2024).
91. URPL. (2022) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 28 listopada 2022 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2022/121/akt.pdf](https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/121/akt.pdf).
92. ChPL Fedratynib. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153491/anx\\_153491\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153491/anx_153491_pl.pdf) (25.6.2024).
93. ChPL Hydroksymocznik (Hydroxycarbamid Teva). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24134/characteristic>.
94. ChPL hydroksymocznik (Hydroxyurea medac). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24134/characteristic>.
95. ChPL Peginterferon alfa-2a. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pl.pdf).
96. ChPL Etopozyd. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32941/characteristic>.
97. ChPL Dakarbazyna. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/29057/characteristic>.
98. ChPL Anagrelid. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/anagrelide-mylan-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/anagrelide-mylan-epar-product-information_pl.pdf).
99. ChPL Busulfan. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4517/characteristic>.



## 9. Spis tabel, rysunków i wykresów

### SPIS TABEL

Tabela 1.	Zaburzenia komórkowe związane z patogenezą mielofibrozy [12].....	10
Tabela 2.	Nowotworowe i nienowotworowe przyczyny wtórnego włóknienia szpiku [2].....	11
Tabela 3.	Kryteria diagnostyczne większe i mniejsze rozpoznania fazy przedwłóknieniowej i włóknieniowej mielofibrozy pierwotnej (WHO) i mielofibrozy wtórnej po transformacji z czerwonicy prawdziwej/nadpłytkowości samoistnej (IWG-MRT) [2, 19, 20].....	12
Tabela 4.	Skale prognostyczne stosowanie w prognozowaniu przebiegu mielofibrozy: IPSS, DIPSS, DIPSS plus [2].....	14
Tabela 5.	Skale prognostyczne stosowanie w prognozowaniu przebiegu mielofibrozy: MIPSS70, MIPSS70 plus, MIPSS70 plus v.2.0. ....	15
Tabela 6.	Skala prognostyczna stosowana w prognozowaniu przebiegu mielofibrozy: GIPSS [14].....	15
Tabela 7.	Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [28].....	16
Tabela 8.	Podsumowanie wskaźników epidemiologicznych [2, 29–33].....	17
Tabela 9.	Objawy kliniczne i nieprawidłowości laboratoryjne u pacjentów z pierwotną mielofibrozą [18].....	17
Tabela 10.	Grupy ryzyka wg skal prognostycznych dla mielofibrozy wraz z medianą czasu przeżycia [6, 14].....	21
Tabela 11.	Porównanie najważniejszych informacji dotyczących inhibitorów JAK.....	24
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej.....	28
Tabela 13.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mielofibrozie.....	32
Tabela 14.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii stosowane we wskazaniu mielofibrozy (ICD-10: D47.1) [61].....	35
Tabela 15.	Rekomendacje finansowe dotyczące refundacji MMB w leczeniu mielofibrozy.....	38
Tabela 16.	Realizacja programu lekowego B.81 [68].....	41
Tabela 17.	Wartość refundacji w programie lekowym B.81 [68].....	42
Tabela 18.	Dostępne dowody naukowe dla hydroksymocznika, interferonu, ruksolitynibu, fedratynibu oraz momelotynibu.....	47
Tabela 19.	Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych [90].....	50
Tabela 20.	Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach 3 fazy, u dorosłych pacjentów z włóknieniem szpiku. ....	55
Tabela 21.	Dawki początkowe RUX w leczeniu włóknienia szpiku [44].....	58
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Jakavi®.....	62
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Inrebic® [92].....	69
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane produktu leczniczego <i>Hydroxycarbamid Teva</i> [93].....	74
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną u dorosłych z WZW C i/lub B [95].....	81
Tabela 26.	Leki refundowane w leczeniu mielofibrozy (kod ICD-10: D47.1) [60].....	89
Tabela 27.	Wskazania rejestracyjne leków refundowanych m.in. w leczeniu mielofibrozy (kod ICD-10: D47.1) w ramach kat. C.....	90
Tabela 28.	Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA.....	92



## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Klasyfikacja przewlekłych chorób mieloidalnych [3] .....	9
Rysunek 2. Obraz kliniczny mielofibrozy .....	18
Rysunek 3. Wpływ ciężkości objawów na jakość życia mierzoną kwestionariuszem MPN-SAF1 [36] .....	20
Rysunek 4. Algorytm leczenia cytoredukcyjnego (opracowanie własne na podstawie [45]).....	25
Rysunek 5. Algorytm postępowania u pacjentów z mielofibrozą niskiego ryzyka wg NCCN [55].....	31
Rysunek 6. Algorytm postępowania u pacjentów z mielofibrozą wysokiego ryzyka wg NCCN [55] .....	31
Rysunek 7. Algorytm postępowania u pacjentów z mielofibrozą oraz anemią wg NCCN [55].....	31
Rysunek 8. Suma kontraktów w poszczególnych województwach [zł] w programie lekowym B.81 (stan na dzień 31.12.2023 roku) [68].....	42
Rysunek 9. Liczba świadczeniodawców w poszczególnych województwach w programie lekowym B.81 (stan na dzień 31.12.2023 roku) [68] .....	43

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wykres przedstawiający częstość występowania anemii i konieczności transfuzji u pacjentów z pierwotną mielofibrozą [35] .....	19
Wykres 2. Przeżycie całkowite pacjentów z mielofibrozą w zależności od współwystępującej anemii oraz konieczności transfuzji [39, 40] .....	22
Wykres 3. Liczba sprzedanych opakowań leków refundowanych w leczeniu mielofibrozy w ramach kat. C [68].....	39
Wykres 4. Kwota refundacji na doustne leki refundowane w leczeniu mielofibrozy w ramach kat. C [68].....	40
Wykres 5. Udział sprzedaży opakowań poszczególnych leków refundowanych w leczeniu mielofibrozy w ramach kat. C w I półroczu 2024 roku [68] .....	40
Wykres 6. Udział w kwocie refundacji poszczególnych leków refundowanych w leczeniu mielofibrozy w ramach kat. C w I. półroczu 2024 roku [68] .....	41

## Aneks A. Szczegółowe dane dotyczące rejestracji i refundacji

Tabela 26.  
Leki refundowane w leczeniu mielofibrozy (kod ICD-10: D47.1) [60]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
<b>W ramach katalogu C</b>							
<b>Anagrelid</b>	Anagrelid Aurovitas	05909991386436	1053.0	410,40	430,92	430,92	bezpłatny
	Anagrelide Accord 0,5 mg	05909991359850	1053.0	540,00	567,00	567,00	bezpłatny
	Anagrelide Accord 1 mg	05909991359867	1053.0	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny
	Anagrelide Bluefish	05909991422929	1053.0	356,40	374,22	374,22	bezpłatny
	Anagrelide Glenmark	05902020241652	1053.0	410,40	430,92	430,92	bezpłatny
	Anagrelide Ranbaxy	05909991362140	1053.0	432,00	453,60	453,60	bezpłatny
	Anagrelide Stada	05909991355135	1053.0	484,92	509,17	509,17	bezpłatny
	Anagrelide Vipham 0,5 mg	05909991354480	1053.0	550,80	578,34	578,34	bezpłatny
	Anagrelide Vipham 1 mg	05909991354503	1053.0	1101,60	1156,68	1156,68	bezpłatny
	Thromboreductin	05909990670154	1053.0	486,00	510,30	510,30	bezpłatny
<b>Busulfan</b>	Myleran	05909990277926	1101.0	356,40	374,22	374,22	bezpłatny
<b>Dakarbazyna</b>	Detimedac 100 mg	05909991029500	1012.0	151,20	158,76	158,76	bezpłatny
	Detimedac 200 mg	05909991029609	1012.0	302,40	317,52	317,52	bezpłatny
	Detimedac 500 mg	05909991029708	1012.0	75,60	79,38	79,38	bezpłatny
	Detimedac 1000 mg	05909991029807	1012.0	151,20	158,76	158,76	bezpłatny
<b>Etopozyd</b>	Etopozyd Accord (1 fiolka po 5 ml)	05909991198121	1016.0	20,52	21,55	21,55	bezpłatny
	Etopozyd Accord (1 fiolka po 10 ml)	05909991233297	1016.0	30,13	31,64	31,64	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Etopozyd Accord (1 fiolka po 20 ml)	05909991233303	1016.0	60,37	63,39	63,39	bezpłatny
	Etoposid Ebewe 50 mg (1 fiolka po 2,5 ml)	05909990776016	1016.0	12,31	12,93	12,93	bezpłatny
	Etoposid Ebewe 100 mg (1 fiolka po 5 ml)	05909990776115	1016.0	20,52	21,55	21,55	bezpłatny
	Etoposid Ebewe 200 mg (1 fiolka po 10 ml)	05909990776214	1016.0	41,04	43,09	43,09	bezpłatny
	Etoposid Ebewe 400 mg (1 fiolka po 20 ml)	05909990776313	1016.0	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
Hydroksymocznik	Hydroxycarbamid Teva	05909990836758	1021.0	72,90	76,55	76,55	bezpłatny
	Hydroxyurea medac	05909990944927	1021.0	86,12	90,43	90,43	bezpłatny
Peginterferon alfa-2a <sup>a</sup>	Pegasys 90 µg/0,5 ml	05902768001013	1074.1	348,32	365,74	365,74	bezpłatny
	Pegasys 135 µg/0,5 ml	05909990984718	1074.1	534,79	561,53	561,53	bezpłatny
	Pegasys 180 µg/0,5 ml	05909990984817	1074.1	707,99	743,39	743,39	bezpłatny
<b>W ramach programu lekowego</b>							
Ruksolitynib	Jakavi 5 mg	05909991053758	1152.0	6510,38	6835,90	6835,90	bezpłatny
	Jakavi 15 mg	05909991053789	1152.0	13020,75	13671,79	13671,79	bezpłatny
	Jakavi 20 mg	05909991053833	1152.0	13020,75	13671,79	13671,79	bezpłatny
Fedratynib	Inrebic	07640133688596	1247.0	21878,10	22972,01	22972,01	bezpłatny

a) W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, chorych niskiego ryzyka, młodych chorych wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować RUX lub RUX jest w niedostępny w ośrodku, kobiet w ciąży wymagających leczenia cytotoredukcyjnego.

**Tabela 27.**  
Wskazania rejestracyjne leków refundowanych m.in. w leczeniu mielofibrozy (kod ICD-10: D47.1) w ramach kat. C

Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne
Etopozyd [96]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka niezaiarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciężwej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych.</li> <li>• w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych,</li> <li>• do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.</li> </ul>

Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne
<p><b>Peginterferon alfa-2a [95]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pwzw B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby,</li> <li>• w leczeniu pwzw B z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (HBeAg) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lata i starszych, bez marskości wątroby, z dowodami replikacji wirusowej oraz utrzymującym się zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy</li> <li>• w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby,</li> <li>• w skojarzeniu z rybawiryną wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na pwzw C, wcześniej nieleczonych, i ze stwierdzonym HCV RNA.</li> </ul>
<p><b>Dakarbazyne [97]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu pacjentów z czerniakiem złośliwym przerzutowym,</li> <li>• do stosowania jako elementu chemioterapii skojarzonej w zaawansowanej chorobie Hodgkina lub zaawansowanych mięsakach tkanek miękkich u dorosłych (z wyjątkiem międzybłoniaka i mięsaka Kaposiego).</li> </ul>
<p><b>Anagrelid [98]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• do stosowania w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną (NS), którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.</li> </ul>
<p><b>Hydroksymocznik [93]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne takie, jak:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przewlekła białaczka szpikowa (CML),</li> <li>○ czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych,</li> <li>○ nadpłytkowość samoistna (trombocytemia),</li> <li>○ zwłóknienie szpiku (osteomielifibroza),</li> </ul> </li> <li>• w zapobieganiu nawrotom kryz bólowych w przebiegu zamknięcia naczyń, w tym ostrego zespołu płucnego, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat o masie ciała <math>\geq 33</math> kg z objawową niedokrwistością sierpowatokrwinkową.</li> </ul>
<p><b>Busulfan [99]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• do leczenia kondycjonującego przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego u pacjentów, u których skojarzone stosowanie dużych dawek busulfanu i cyklofosfamidu zostało uznane za najlepszą dostępną opcję terapeutyczną,</li> <li>• do leczenia paliatywnego przewlekłej fazy przewlekłej białaczki szpikowej,</li> <li>• skutecznie wywołuje długotrwałą remisję czerwienicy prawdziwej, szczególnie u pacjentów ze znaczną nadpłytkowością,</li> <li>• może być skuteczny w leczeniu niektórych przypadków nadpłytkowości samoistnej i mielofibrozy.</li> </ul>

## Aneks B. Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA

Tabela 28.

Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA

Uwaga AOTMiT	Rozdział w AK	Rodzaj zmiany	Opis zmiany
Ad.1	7.2. Charakterystyka komparatorów	Dodanie informacji	Dodanie szczegółowego opisu technologii wchodzących w skład komparatora stanowiącego najlepszą opiekę medyczną tj. hydroksymocznik i peginterferon alfa-2a.
Ad.2	6.3 Komparatory 6.3.1 Dostępne dowody naukowe dla interwencji	Uzupełnienie	Uzupełnienie informacji o wyborze komparatorów
Dodatkowe prośby	4.2 Rekomendacje finansowe	Uzupełnienie	Uzupełnienie informacji o drafty rekomendacji finansowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.