

## Rekomendacja nr 98/2021

z dnia 6 sierpnia 2021 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Besremi (ropeginterferon $\alpha$ -2b) w ramach katalogu chemioterapii w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją leku Besremi (ropeginterferon  $\alpha$ -2b) w ramach katalogu chemioterapii w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej opartej na przeglądzie systematycznym (Bewersdorf 2020 – dla porównania ropeginterferonu alfa-2b z interferonem oraz pegylowanym interferonem alfa-2a) oraz randomizowanym badaniu wraz z jego fazą przedłożoną (PROUD-PV / CONTI-PV – dla porównania ropeginterferonu alfa-2b z hydroksymocznikiem). W przypadku badania PROUD-PV oceniano w ramach kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych – hematologiczną odpowiedź całkowitą w czasie 12 miesięcy badania (tj. odpowiedź całkowitą bez prawidłowego rozmiaru śledziony). Wg informacji podanej w dokumencie EMA 2018, ten punkt końcowy został uznany post-hoc jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Niemniej zmianę tę motywowano faktem, iż znacząca splenomegalia została rozpoznana jedynie w niewielkiej grupie chorych na początku badania, a zmiany rozmiaru śledziony były niewielkie w czasie trwania leczenia, na poziomie zbliżonym do obserwowanych u zdrowych osób;

W przypadku interpretacji wyników pochodzących z fazy przedłużonej należy mieć na uwadze, że do badania CONTINUATION-PV włączono tylko pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b (w opinii Agencji należy potraktować jako potencjalny błąd selekcji), na podstawie normalizacji lub obniżenia poziomów parametrów morfologicznych (hematokryt, leukocyty, trombocyty), normalizacji wielkości śledziony lub wystąpienia jakiegokolwiek innej wyraźnej korzyści medycznej (taka jak normalizacja objawów

mikronaczyniowych związanych z chorobą lub istotne zmniejszenie ładunku alleli JAK-2). Ponadto w badaniu CONTINUATION-PV wytyczne dotyczące prowadzenia terapii różnią się między ramieniem interwencyjnym a ramieniem porównawczym, w grupie porównawczej (hydroksymocznik/terapia zgodnie z zaleceniami lekarza) nie ma informacji o tym, jak w razie potrzeby należy dostosować dawki, co mogło skłaniać do faworyzowania pacjentów z ramienia ropegIFN, otrzymujących spersonalizowane leczenie. Dodatkowo należy mieć na względzie, że w żadnym z badań nie odniesiono się do wpływu ropeginterferonu alfa-2b na przeżycie całkowite.

Zgodnie z zestawieniem wyników przedstawionym w przeglądzie Bewersdorf 2020 (biorącym pod uwagę wyniki z badania PROUD-PV) można zauważyć, że skuteczność ropegIFN w uzyskiwaniu kompletnej odpowiedzi hematologicznej (CHR – ang. complete hematologic response) nie jest wyróżniająca, w raportowanych badaniach nad IFN oraz pegIFN odnotowano wyższe odsetki CHR, wynik jest niższy od wyników kumulowanych. Należy również zwrócić uwagę, że w trakcie ostatnich 30 lat znacząco zmieniło się podejście do uzyskiwania rzetelnych, wiarygodnych danych w badaniach klinicznych, przez co wysokie odsetki odpowiedzi w badaniach z lat 1990-2010 należy traktować z ostrożnością. Odsetek CHR/CR nie różnił się istotnie statystycznie między IFN 47,3%, a pegIFN 50,7%, dla ropegIFN odnotowano 47,1%.

Należy zauważyć, że wyniki ropegIFN, mimo rzadszego podawania oraz przedstawionych wyników sugerujących bardziej korzystny profil bezpieczeństwa ogółem, wskazują na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia. Wyniki Gisslinger 2020 wskazują, że wskaźnik przerwania leczenia po 5 latach dla ropegIFN wyniósł 26,3%, w grupie kontrolnej 25,0%, ponadto zgodnie z wynikami metaanalizy Bewersdorf 2020 po roku stosowania odnotowano najwyższy odsetek w grupie interferonów pegyloowanych (11,8%), jest to dwukrotnie wyższy odsetek niż średnia dla grupy (5,7%). W porównaniu do IFN jest to odsetek zbliżony do średniej grupy (11,8% vs 11,0%).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej oszacowany ICUR dla porównania ropegIFN w porównaniu z terapią HU wynosi

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów stosowanie ropegIFN w II linii leczenia jest w porównaniu z terapią pegIFN o

Powyższe wnioskowanie pokrywa się z dwoma odnalezionymi rekomendacjami refundacyjnymi (Haute Autorité de Santé 2020; Gemeinsame-Bundesausschuss 2020). Obie instytucje odnosiły się negatywnie do finansowania ze środków publicznych omawianej technologii. Decyzję uzasadniano głównie nieudowodnioną w wystarczającym stopniu korzyścią ropeginterferonu w porównaniu z hydroksymocznikiem. W dokumentach zwraca się również uwagę na liczne ograniczenia metodologiczne i nieścisłości badania PROUD-PV/CONTI-PV.

Większość zidentyfikowanych wytycznych klinicznych została opracowana przed rejestracją centralną leku Besremi, jednak mimo trwających i zakończonych badań, ropeginterferon nie był wspominany w najnowszych wytycznych z 2021 r.

Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych ropeginterferonu alfa-2b we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka co najmniej do poziomu zrównania kosztu wnioskowanej technologii do obecnie refundowanego pegylowanego interferonu oraz finansowaniu w ramach wspólnej grupy limitowej z jednoczesnym ujednoczeniem wskazań i przeznaczeń.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 µg/0,5 ml 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 09007653000976, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach nowej grupy limitowej. [REDACTED]

### **Problem zdrowotny**

Czerwienica prawdziwa (PV – ang. *polycythemia vera*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych nie posiadających chromosomu Philadelphia. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona liczba erytrocytów, przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masy erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi.

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

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologię aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu za technologie alternatywne należy uznać: hydroksymocznik (HU), peginterferon alfa-2a (pegIFN). Wnioskodawca dodatkowo jako komparator wskazał najlepszą dostępną terapię (BAT, ang. *best available treatment*)/najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*). W analizie klinicznej przyjęto te technologie jako leczenie suboptymalne lub brak leczenia (naturalny przebieg choroby), co z punktu analitycznego nie jest właściwym wyborem komparatora – ustawowo rozumianego jako refundowane opcje terapeutyczne.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ropoginterferon alfa-2b to rekombinowany interferon alfa-2b sprzężony z dwuramiennym glikolem metoksypolietylenowym (mPEG) przy podstawieniu jednego mola polimeru na mol białka. Interferon alfa należy do klasy interferonów typu I, które wykazują działanie komórkowe, wiążąc się z receptorem

międzybłonowym nazywanym receptorem interferonu alfa (INFAR). Wiązanie z INFAR uruchamia zstępującą kaskadę sygnałową poprzez aktywację kinaz, w szczególności kinazy janusowej 1 (JAK1), kinazy tyrozynowej 2 (TYK2) i aktywatora białek transkrypcyjnych (STAT). Translokacja jądrowa białek STAT kontroluje różne programy ekspresji genów i warunkuje różne odpowiedzi komórkowe. Interferon alfa wykazuje także hamujący wpływ na proliferację krwiotwórczych komórek progenitorowych i komórek progenitorowych fibroblastów w szpiku kostnym oraz antagonizm wobec czynników wzrostu i innych cytokin, które mają udział we włóknieniu szpiku. Mechanizmy te mogą uczestniczyć w działaniu leczniczym interferonu alfa u chorych z czerwienicą prawdziwą.

Ponadto wykazano, że interferon alfa może zmniejszyć zawartość zmutowanego allelu JAK2V617F u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (mutacja punktowa V617F w kinazie JAK2 jest cechą charakterystyczną czerwienicy prawdziwej i występuje u około 95 % chorych).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Besremi jest wskazany do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Mając na względzie zachowanie najwyższego stopnia przejrzystości danych poniżej przedstawiono wyniki oraz opis metodologii następujących źródeł informacji:

- przegląd systematyczny z metaanalizą raportujący wyniki dla IFN, pegIFN, ropegIFN – Bewersdorf 2020. Autorzy przeglądu zakwalifikowali 44 badań, wśród których 23 badania (5 retrospektywnych badań kohortowych, 10 prospektywnych badań kohortowych, 1 badanie kliniczne fazy I, 5 badań klinicznych fazy II i 2 badania kliniczne fazy III) z łączną liczbą 629 pacjentów raportowały wyniki dla pacjentów z PV. Dziewięć badań obejmowało pacjentów zarówno z ET, jak i PV i zostało włączonych do metaanaliz specyficznych dla choroby, jeśli przedstawiały wyniki oddzielnie dla różnych jednostek. Jako interwencje przyjęto raportowanie IFN vs pegIFN, w którym zawarto kumulację wyników pochodzących z badań wykorzystujących zarówno pegIFN jak i ropegIFN;
- wyniki z najdłuższych możliwych zaraportowanych okresów obserwacji dla badania randomizowanego badania PROUD-PV oraz jego fazy przedłużonej CONTI-PV dla porównania ropegIFN z HU (Gisslinger 2020 oraz Gisslinger 2020 abstrakt) – do badania włączono:
  - 257 pacjentów przeszło randomizację (127 otrzymało ropegIFN oraz 127 HU);
  - PROUD-PV ukończyło 106 pacjentów otrzymujących rpIFN oraz 111 HU;
  - CONTI-PV ukończyło 95 pacjentów otrzymujących ropegIFN oraz 76 HU;
- wyniki badania MPD-RC 111 dla pegIFN u pacjentów opornych/nietolerujących HU – Yacoub 2019. Okres obserwacji w badaniu wynosił 4 lata. Do badania włączono 115 pacjentów z czego u 50 występowało PV.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

### Bewersdorf 2020

Zgodnie z wynikami przeglądu Bewersdorf 2020 wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. *overall response rate*) odnotowano we wszystkich 23 badaniach, łącznie ORR wyniósł 76,7% (95% CI 67,4%; 84,0%). Wystąpiła znacząca heterogeniczność między różnymi badaniami ze statystyką Q Cochran'a wynoszącą 85,0 i statystyką  $I^2$  wynoszącą 74,1%. ORR był porównywalny między klasycznym IFN wynoszącym 76,3% (64,2%; 85,3%;  $I^2 = 66,1%$ ) i pegIFN wynoszącym 77,5% (95% CI 61,4%; 88,2%;  $I^2 = 82,1%$ ) nieistotnie statystycznie w analizie meta regresji.

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

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

Należy zauważyć, że wyniki ropegIFN, mimo rzadszego podawania oraz korzystniejszego profilu bezpieczeństwa ogółem wskazują na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia. Wyniki z Gisslinger 2015 wskazują na najwyższy odsetek w grupie interferonów pegylowanych (11,8%), jest to dwukrotnie wyższy odsetek niż średnia dla grupy (5,7%). W porównaniu do IFN jest to odsetek zbliżony do średniej grupy (11,8% vs 11,0%).

### PROUD-PV/ CONTI-PV

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

Wskaźniki przerwania leczenia po 5 latach były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia (ropegIFN: 26,3%; kontrola: 25,0%). Hematokryt <45% utrzymał się bez konieczności upuszczania krwi u 81,8% pacjentów w ramieniu ropegIFN, co było znacznie wyższe niż 63,2% obserwowany w grupie kontrolnej. W odniesieniu do mutacji sprawczej JAK2V617F mediana obciążenia allelami spadła z 37,3%

na początku leczenia do 7,3% w ciągu 5 lat leczenia w ramieniu ropegIFN, podczas gdy w ramieniu kontrolnym mediana obciążenia allelami wzrosła w tym samym czasie z 38,1% do 42,6%.

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

#### MPD-RC 111

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

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

#### *Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa*

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

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- w badaniu PROUD-PV oceniano w ramach kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych – hematologiczną odpowiedź całkowitą w czasie 12 miesięcy badania (tj. odpowiedź całkowitą bez prawidłowego rozmiaru śledziony). Wg informacji podanej w dokumencie EMA 2018, ten punkt końcowy został uznany post-hoc jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zmianę tę motywowano faktem, iż znacząca splenomegalia została rozpoznana jedynie w niewielkiej grupie chorych na początku badania, a zmiany rozmiaru śledziony były niewielkie w czasie trwania leczenia, na poziomie zbliżonym do obserwowanych u zdrowych osób;
- badania włączone do analizy wnioskodawcy są w większości badaniami jednoramiennymi, open-label, których wyniki zostały przedstawione w ramach abstraktów konferencyjnych;
- zidentyfikowano potencjalny błąd selekcji pacjentów do badania CONTI-PV, z uwagi na fakt, że do badania włączono tylko pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b, co jednoznacznie ma przełożenie na wnioskowanie dotyczące skuteczności ropegIFN;
- w badaniu PROUD-PV/CONTI-PV randomizowani pacjenci mieli zdiagnozowaną PV na 1,9 (0,7–11,2) miesiąca przed przystąpieniem do badania w grupie ropegIFN oraz 3,6 (0,7–20,0)

miesiąca w grupie HU. Autorzy publikacji nie odnieśli się do różnicy w charakterystyce klinicznej pacjentów, wskazując na brak istotnej statystycznie różnicy w średnich, należy również zauważyć, że w badaniu przedłużonym mediana czasu od diagnozy do pierwotnej randomizacji pacjentów znacznie się zmieniła w przypadku pacjentów w grupie kontrolnej – 1,8 (0,6-6,8) miesiąca w grupie ropegIFN, 1,6 (0,7-15,1) miesiąca w grupie HU.

- nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie ropegIFN względem dwóch z trzech zdefiniowanych komparatorów (pegIFN oraz BAT);
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ropeginterferonu alfa-2b w populacji docelowej;
- średni wiek pacjentów włączonych do badań nie odpowiada charakterystyce populacji pacjentów w Polsce, gdzie leczeni są pacjenci blisko 10 lat starsi;
- w żadnym z badań włączonych do analizy nie oceniono wpływu terapii na przeżycie całkowite;
- w badaniu CONTINUATION-PV wytyczne dotyczące prowadzenia terapii różnią się między ramieniem interwencyjnym a ramieniem porównawczym, w grupie porównawczej (hydroksymocznik/terapia zgodnie z zaleceniami lekarza) nie ma informacji o tym, jak w razie potrzeby należy dostosować dawki, co może skłaniać do faworyzowania pacjentów z ramienia ropegIFN, otrzymujących spersonalizowane leczenie.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce ropeginterferonu alfa-2b (produkt leczniczy Besremi, ropegIFN) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawowej splenomegalii. Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania ropegIFN vs. hydroksymocznik (HU) w I linii leczenia oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem pegylowanego interferonu alfa-2a (pegIFN) w II linii leczenia. W analizach

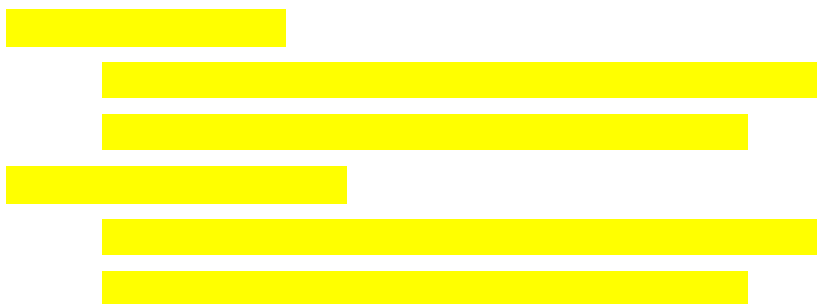


przyjęto, że 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej, uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty przepisania i podania leków,
- koszty progresji choroby oraz diagnostyki,
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Uwzględniając powyższe założenia oszacowany przez wnioskodawcę ICUR dla porównania ropegIFN vs HU wynosi:



Uwzględniając powyższą wartość ICUR cena progowa wynosi:



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

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

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest niepewny efekt kliniczny, gdzie brak jest badań bezpośrednio porównujących ropegIFN względem dwóch z trzech zdefiniowanych komparatorów (pegIFN oraz BAT), a badanie porównujące ropegIFN z HU cechowało się ograniczeniami metodologicznymi na co zwróciły uwagę również dwie inne agencje HTA w swoich rekomendacjach refundacyjnych:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2020;
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku*



wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

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

Dla porównania ropegIFN vs. pegIFN wnioskodawca oszacował cenę zrównującą koszty obu terapii, tj. zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę urzędowa cena zbytu wynosi [redacted]

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji Besremi (ropeginterferon alfa-2b) w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawów splenomegalii, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). Ze względu na znikomy koszt po stronie pacjenta, oszacowanie z perspektywy wspólnej różni się nieznacznie od perspektywy pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- koszty przepisania i podania;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty progresji choroby (w tym koszt leczenia mielofibrozy, zakrzepicy oraz ostrej białaczki szpikowej).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wnioskowaną technologię stosować będzie:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Besremi na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika wzrosną o:

[redacted]

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- oszacowania populacji docelowej według wnioskodawcy zostały prawidłowo procedowane w zakresie szacunku całkowitej populacji, jednak opis, na podstawie którego wyszczególniono linie leczenia oraz oszacowano wielkość populacji, która będzie korzystać z leku Besremi należy uznać za niewystarczający, ponadto z uwagi na brak pełnej dokumentacji przeprowadzonego przez wnioskodawcę badania ankietowego weryfikacja wiarygodności oszacowań nie jest możliwa do przeprowadzenia;
- zgodnie z przedstawioną metodyką, komparatorami dla analiz są wszystkie refundowane opcje terapeutyczne w danym wskazaniu, zgodnie z analizą obwieszczenia MZ ws wykazu leków refundowanych obecnie terapiami finansowanymi ze środków publicznych jest zakładany przez wnioskodawcę hydroksymocznik, peginterferon, ale również melfalan, etopozyd i dakarbazyna. Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że nieliczni pacjenci korzystają ze schematów terapeutycznych z zastosowaniem melfalanu i etopozydu. W AWB nie przedstawiono oszacowania wielkości takiej populacji oraz kosztów ponoszonych przez płatnika dla pacjentów z PV leczonych melfalanem i etopozydem;
- wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji ropegIFN do nowej grupy limitowej. Utworzenie nowej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Natomiast do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. Produkty zawierające peginterferon i ropeginterferon nie różnią się drogą podania (do podawania podskórnego), postacią farmaceutyczną (roztwór do wstrzykiwań), główną grupą farmakoterapeutyczną (leki immunostymulujące, interferony). Mechanizm działania w obydwu przypadkach odniesiono do mechanizmu działania klasy interferonów. Wnioskodawca wskazał, że ze względu na odmienną budowę obu cząsteczek występują pewne różnice farmakokinetyczne (różny profil wchłaniania i wydalania leku – czas osiągnięcia maksymalnego czasu stężenia leku we krwi, okres półtrwania itd.), które mają wpływ na różnice w częstotliwości podawania obu leków, co może przełożyć się na poprawę jakości życia pacjentów. Nie przedstawiono jednakże dowodów potwierdzających takie założenie.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



## Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*



## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 6 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych odnoszących się do leczenia czerwienicy prawdziwej:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2015;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- British Society of Haematology (BSH) 2019;
- Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation (CEMPO) 2018;
- Nordic study group for myeloproliferative neoplasms (NMPN) 2017.

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

U starszych pacjentów (>75 r.ż.) możliwe do wykorzystania są busulfan, radioaktywny fosfor oraz anagrelid jako opcje terapeutyczne użyteczne w szczególnych przypadkach. Polskie wytyczne PTOK 2020 rekomendują również leczenie wspomagające przeciw świądowe: gdzie zastosowanie mają

leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny a także fotochemioterapia PUVA (psoralen ultra-violet).

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2020;
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020.

W rekomendacji HAS 2020 wskazano, że rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon alfa-2b) jest niewystarczająca w odniesieniu do dostępnych alternatyw, aby uzasadnić objęcie refundacją we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Jako argumenty decyzji podano:

- w dokumencie zwraca się uwagę na liczne ograniczenia metodologiczne randomizowanego, otwartego badania fazy III PROUD-PV (modyfikacja celu w trakcie badania – rozumianego jako pierwszorzędowy punkt końcowy, progę równoważności - noninferiority i pierwszorzędowego punktu końcowego), w którym oceniano skuteczność i tolerancję ropeginterferonu alfa-2b. Wyniki tego badania nie pozwoliły na stwierdzenie, że ropeginterferon alfa-2b nie był gorszy od hydroksymocznika (istotny klinicznie komparator) w pierwszorzędowym punkcie końcowym (wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 12 miesiącach określony przez uzyskanie 3 kryteriów biologicznych i normalizacji rozmiaru śledziony);
- krótki okres obserwacji dostępny w odniesieniu do czasu trwania jednostki chorobowej;
- brak predefiniowanej hipotezy statystycznej w planie analizy badania CONTI-PV, która nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do wielkości efektu lub miejsca w strategii Besremi;
- Komitet ds. Przejrzystości uważa, że na obecny moment wydania decyzji produkt leczniczy Besremi (ropeginterferon alfa-2b) nie ma miejsca w strategii postępowania w przypadku czerwienicy prawdziwej bez objawowego powiększenia śledziony.

W rekomendacji G-BA 2020 dla wskazania dotyczącego leczenia dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony, którzy uprzednio nie byli poddawani leczeniu hydroksymocznikiem lub wstępnie zostali poddani leczeniu hydroksymocznikiem oraz nie są oporni lub nie mają potwierdzonej nietolerancji hydroksymocznika, wskazano, że dodatkowa korzyść nie została udowodniona.

W rekomendacji wskazano, że dane przedstawione przez wnioskodawcę dla pacjentów włączonych do grupy porównawczej badania uzupełniającego wskazują na potencjalny efekt selekcji w odniesieniu do tego, którzy pacjenci przeszli lub nie przeszli do badania CONTINUATION-PV. Na przykład stwierdzono, że znacznie wyższy odsetek pacjentów w ramieniu hydroksymocznika w badaniu PROUD-PV miał nadciśnienie w czasie screeningu badania PROUD-PV (56,6% w porównaniu z 34,3%), którzy otrzymali upuszczanie krwi (42,1 % vs 22,9%) lub pacjentów mających wyższą medianę hematokrytu (49,9% vs 46%). Kryteria włączenia do badania CONTINUATION-PV są skonstruowane w taki sposób, że nie można wykluczyć dalszych skutków selekcji. Na przykład do badania włączono tylko pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b, czego dowodem była normalizacja lub obniżenie poziomów parametrów morfologicznych we krwi (hematokryt, leukocyty, trombocyty), normalizacja wielkości śledziony lub jakkolwiek inna wyraźna korzyść medyczna (taka jak normalizacja objawów mikronaczyniowych związanych z chorobą lub istotne zmniejszenie ładunku alleli JAK-2). Ponadto wytyczne dotyczące leczenia w badaniu CONTINUATION-PV różnią się między ramieniem interwencyjnym a ramieniem porównawczym. Na przykład w grupie porównawczej

(hydroksymocznik/terapia zgodnie z zaleceniami lekarza) nie ma informacji o tym, jak w razie potrzeby należy dostosować dawki. Ponadto, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia, od pacjentów w ramieniu interwencyjnym badania, którym co dwa tygodnie podawano ropeginterferon alfa-2b przez lekarza, w tym samym czasie pobierano próbki krwi. W przeciwieństwie do tego pacjenci z grupy porównawczej i z ropeginterferonem alfa-2b, którzy samodzielnie podawali lek przy użyciu gotowych wstrzykiwaczy, byli zobowiązani do udziału w konsultacji tylko co trzy miesiące. Ponieważ hematokryt był jednym z parametrów ocenianych w próbkach krwi, w przypadku konieczności dostosowania dawki można było to zrobić szybciej w grupie pacjentów, którym podawano ropeginterferon alfa-2b przez lekarza.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami badania w odniesieniu do punktów końcowych: poważne zdarzenia niepożądane (SAE), ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień 3 wg CTCAE) i przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. Korzyści dla ropeginterferonu alfa-2b zaobserwowano w kilku konkretnych AE. Biorąc pod uwagę objawy kliniczne i ciężkość choroby, a także rodzaj i częstotliwość występowania działań niepożądanych, niewielka korzyść w zmniejszeniu niektórych działań niepożądanych nie została uznana za istotną dlatego nie stanowią podstawy do uzyskania dodatkowej korzyści.

W odniesieniu do punktu końcowego przeżycia całkowitego, tylko jedno zdarzenie wystąpiło w ramieniu interwencyjnym i żadne w ramieniu porównawczym. Samo przedstawienie estymatora efektów nie jest uzasadnione, różnica nie jest istotna statystycznie. Dodatkowa korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b dla punktu końcowego śmiertelności nie została zatem udowodniona.

Biorąc pod uwagę połączone wyniki dotyczące śmiertelności, zachorowalności i działań niepożądanych, nie udowodniono żadnej dodatkowej korzyści dla ropeginterferonu alfa-2b w porównaniu z hydroksymocznikiem u dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony, nieleczonych uprzednio hydroksymocznikiem lub wcześniej leczonych hydroksymocznikiem, którzy nie są oporni lub nie tolerują hydroksymocznika.

Dla drugiego analizowanego wskazania: dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony wstępnie leczeni hydroksymocznikiem, którzy są oporni lub nie tolerują hydroksymocznika, dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Decyzję uzasadniono brakiem przedłożenia danych, które pozwoliłyby ustalić dodatkową korzyść ze stosowania ropeginterferonu alfa-2b w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (ruksolitynib) w grupie osób dorosłych z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony, leczonych wstępnie hydroksymocznikiem, którzy są oporni lub nie tolerują hydroksymocznika.

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

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



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.255.2021.5.APR) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) we wskazaniu: stosowanie w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) we wskazaniu: stosowanie w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) we wskazaniu: stosowanie w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii
2. Raport nr OT.4232.1.2021. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon  $\alpha$ -2b) w ramach katalogu chemioterapii w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. Analiza weryfikacyjna.