

Ruksolitynib (Jakavi[®]) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Tel: +48 22 375 48 88
Fax: +48 22 375 47 00
<https://www.novartis.pl>

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogeneza	12
2.1.2 Rozpoznanie	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	16
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	18
2.1.4.1 Chorobowość w Polsce	18
2.1.4.2 Zapadalność w Polsce	18
2.1.4.3 Chorobowość na świecie	19
2.1.4.4 Zapadalność na świecie	20
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	21
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
2.2 Wybór populacji docelowej.....	34
3 Interwencja - ruksolitynib (Jakavi®)	35
3.1 Charakterystyka interwencji.....	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	35
3.1.2 Działania niepożądane	36
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	38
3.1.4 Kompetencje personelu.....	39
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	39
3.2.1 Warunki refundacji ruksolitynibu.....	39
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla ruksolitynibu.....	40
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	40
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	46
4 Komparator	50
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	50
4.2 Charakterystyka komparatora	52
4.2.1 Interferon	52
4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora	53
4.2.1.2 Działania niepożądane	54
4.2.1.3 Monitorowanie stosowania technologii.....	59
4.2.1.4 Kompetencje personelu.....	59

4.2.2	Najlepsza dostępna terapia	59
5	Efekty zdrowotne	62
6	Rodzaj i jakość dowodów	64
7	Podsumowanie	65
8	Aneks	66
8.1	Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT	66
	Spis rycin	75
	Spis tabel	76
	Piśmiennictwo	78

Skróty i akronimy

AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AvWS	Nabyty zespół von Willebranda (ang. <i>acquired von Willebrand syndrome</i>)
BAT	Najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>)
CEL-NOS	Przewlekłą białaczka eozynofilowa, niesklasyfikowana inaczej (ang. <i>chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myelogenous leukemia</i>)
CNL	Przewlekła białaczka neutrofilowa (ang. <i>chronic neutrophilic leukemia</i>)
CTCAE	Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
Epo	Erytropoetyna (ang. <i>erythropoietin</i>)
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
ET	Nadpłytkowość samoistna (ang. <i>essential thrombocythemia</i>)
FAG	Fosfataza zasadowa granulocytów
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Hb	Hemoglobina (ang. <i>haemoglobin</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
Ht	Hematokryt (ang. <i>hematocrit</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HU	Hydroksymocznik (ang. <i>hydroxyurea</i>)
IC50	Stężenie inhibitora hamujące w 50% funkcje biologiczne i biochemiczne organizmów (ang. <i>inhibitory concentration</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IFN-α	Interferon alfa
JAK	Kinazy janusowe (ang. <i>Janus Kinases</i>)
JAK1	Kinaza janusowa 1 (ang. <i>Janus Kinase 1</i>)
JAK2	Kinaza janusowa 2 (ang. <i>Janus Kinase 2</i>)
JAK-STAT	Ścieżka sygnałowa JAK-STAT (ang. <i>Janus kinase-signal transducer and activator of transcription</i>)
JH2	Domena pseudokinazowa JH2
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
MF	Włóknienie szpiku (ang. <i>myelofibrosis</i>)
MPD	Zaburzenia mieloproliferacyjne (ang. <i>myeloproliferative disorders</i>)
MPN	Nowotwory mieloproliferacyjne (ang. <i>myeloproliferative neoplasms</i>)
MPN-U	Niesklasyfikowany nowotwór mieloproliferacyjny (ang. <i>myeloproliferative neoplasms unclassifiable</i>)
mPV	Utajona czerwienica prawdziwa (ang. <i>masked polycythemia vera</i>)
n.d.	nie dotyczy
NMSC	Nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancers</i>)

PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PLT	Trombocyty (ang. <i>platelets</i>)
PMF	Pierwotna mielofibroza (ang. <i>primary myelofibrosis</i>)
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
post-ET MF	Mielofibroza wtórna po nadpłytkowości samoistnej (ang. <i>post-essential thrombocythemia myelofibrosis</i>)
post-PV MF	Mielofibroza wtórna po czerwienicy prawdziwej (ang. <i>post-polycythemia vera myelofibrosis</i>)
PV	Czerwieńca prawdziwa (ang. <i>polycythemia vera</i>)
RBBP6	Gen <i>RBBP6</i> (ang. <i>retinoblastoma binding protein 6</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SaO ₂	Wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej
SH2	Domena SH2
STAT	Czynnik transkrypcyjny (ang. <i>signal transducer and activator of transcription</i>)
TERT	Gen <i>TERT</i> (ang. <i>telomerase reverse transcriptase gene</i>)
TYK2	Kinaza tyrozynowa 2 (ang. <i>tyrosine kinase 2</i>)
WBC	Leukocyty (ang. <i>white blood cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.

Czerwienica prawdziwa (ang. *polycythemia vera*, PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1* (-) - heterogennej grupy chorób cechujących się ekspansją klonalną nieprawidłowej hematopoetycznej komórki macierzystej. PV charakteryzuje się istotnym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu może towarzyszyć nadmierne wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Za bezpośrednią przyczynę choroby uważa się występowanie mutacji somatycznych genu kinazy tyrozynowej *JAK2*. U około 96% pacjentów, mutacje dotyczą egzonu 14 (mutacja V617F), u 3% - egzonu 12. Istnieje również predyspozycja genetyczna - u rodzin pacjentów chorujących na PV, zachorowalność jest około 5 razy wyższa.

Czerwienica prawdziwa może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo. U wielu chorych, PV rozpoznaje się przypadkowo, podczas badania morfologii krwi. Pierwsze pojawiające się objawy związane są ze zwiększoną liczbą krwinek czerwonych i płytek krwi, a także zwiększoną objętością krwi krążącej w naczyniach. W czerwienicy prawdziwej komórki krwi mogą być wytwarzane poza szpikiem kostnym, np. w wątrobie lub śledzionie, co prowadzi do ich powiększenia. Do najczęstszych objawów (u około 50% pacjentów) występujących w momencie rozpoznania czerwienicy prawdziwej zaliczyć można ból głowy, świąd skóry (zwłaszcza po gorącej kąpiel) oraz zmęczenie i wzmożoną potliwość. U około 30% chorych występują zawroty głowy, zaburzenia widzenia, spadek masy ciała, ból brzucha i erytromelalgia. W czasie 2 lat przed rozpoznaniem PV, około 15% pacjentów doświadcza epizodu zakrzepicy tętniczej, rzadziej żylniej. W momencie rozpoznania choroby, u części pacjentów występują krwawienia z nosa (około 15% chorych) lub krwawienia z przewodu pokarmowego (około 5% pacjentów). Powiększenie śledziony stwierdza się u około 50-80% pacjentów, a powiększenie wątroby u około 40% chorych. Do rzadkich objawów związanych z czerwienicą prawdziwą zalicza się owrzodzenia skóry i dnę moczanową.

Aktualne kryteria rozpoznania czerwienicy prawdziwej zostały opracowane przez Światową Organizację Zdrowia w 2016 roku. Kryteria te dotyczą diagnostyki krwi obwodowej oraz szpiku kostnego, którą należy przeprowadzić w momencie podejrzenia nowotworu hematologicznego, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia. Do rozpoznania czerwienicy prawdziwej konieczne jest spełnienie wszystkich trzech kryteriów większych lub dwóch pierwszych kryteriów większych i kryterium mniejszego. Rozpoznanie czerwienicy prawdziwej ustala się na podstawie badań laboratoryjnych. Jeśli w morfologii stwierdzona zostanie nadkrwistość, zwłaszcza z towarzyszącą leukocytozą i nadpłytkowością, pacjenta kieruje się do hematologa w celu przeprowadzenia specjalistycznej diagnostyki. W pierwszej kolejności wykonuje się badanie molekularne w kierunku mutacji V617F genu *JAK2* oraz oznacza się stężenie erytropoetyny w surowicy. Na podstawie wymienionych badań, u znacznej liczby chorych możliwe jest ustalenie rozpoznania bez konieczności przeprowadzania biopsji szpiku. U pozostałych pacjentów wykonuje się trepanobiopsję szpiku, badanie mutacji genu *JAK2* w egzonie 12 i ewentualnie, w celu ustalenia wielkości śledziony, USG jamy brzusznej. Jeśli chory nie spełnia kryteriów rozpoznania czerwienicy prawdziwej, należy szukać przyczyn czerwienicy wtórnej.

Nowotwory mieloproliferacyjne są stosunkowo rzadkimi chorobami szpiku kostnego, klasyfikowanymi na podstawie nieprawidłowości chromosomalnych - brak występowania chromosomu Filadelfia. Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości na czerwienicę prawdziwą obejmujących populację polską. Dane pochodzące z Finlandii z 2018 roku wskazują na chorobowość wynoszącą 10,1/100 000. Są one zbliżone do danych pochodzących z Norwegii z 2011 roku, gdzie chorobowość została oszacowana na 9,2/100 000. W badaniu przeprowadzonym w USA w 2003 roku, oszacowano chorobowość na poziomie 22,1/100 000. Późniejsza analiza, przeprowadzona również w USA, wykazała wzrost wartości chorobowości do 45-57/100 000 w latach 2008-2010. Dane pochodzące z USA z 2003 roku wskazują na wzrost chorobowości wśród pacjentów w wieku 55 - 64 lat (23,2/100 000). Najwyższą chorobowość obserwuje się u pacjentów w wieku powyżej 85 lat wynoszącą 237,6/100 000.

Odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w województwie śląskim w latach 1994 - 1998, mające na celu analizę zapadalności na przewlekłe zespoły mieloprofilerycyjne. Zapadalność na czerwienicę prawdziwą w całej populacji określona została na 1,1/100 000/rok, przy czym w populacji mężczyzn była wyższa (1,1/100 000/rok) niż w populacji kobiet (1,0/100 000/rok). Wyraźny wzrost zapadalności na PV raportowano u mężczyzn w przedziale wiekowym 50 - 59 lat. Wśród kobiet, wzrost zapadalności obserwowano w przedziale wiekowym 30 - 49 lat. Wśród mężczyzn w wieku od 80 do 89 lat odnotowano najwyższą zapadalność na czerwienicę prawdziwą wynoszącą 12,2/100 000/rok. W populacji kobiet najwyższa zapadalność na PV wyniosła 3,7/100 000/rok w grupie chorych w wieku 70 - 79 lat. **Zapadalność na czerwienicę prawdziwą w Europie w latach 2000 - 2002 została oszacowana na poziomie 1,53/100 000/rok.** Najwyższa wartość zapadalności została oszacowana dla Anglii w latach 1999 - 2000 (0,74 - 1,08/100 000/rok). Według danych pochodzących z Francji z 2005 - 2007 roku, wartość zapadalności na czerwienicę prawdziwą została oszacowana na poziomie 0,7/100 000/rok. Taka sama wartość zapadalności na PV obserwowana była w Niemczech w latach 1998 - 2000 i Francji w latach 1997 - 2004. Wartość zapadalności na czerwienicę prawdziwą w USA w latach 2001 - 2004 była zbliżona do wartości zapadalności obserwowanej w Europie. Dane pochodzące z Francji z lat 2005 - 2007 wskazują na tendencję wzrostową zapadalności na czerwienicę prawdziwą u pacjentów w wieku powyżej 60 lat. Zapadalność na PV równą 4,5/100 000/rok obserwuje się u chorych w wieku 60 - 64 lat. Najwyższa wartość zapadalności została oszacowana u pacjentów w wieku 75 - 79 wynoszącą 9,6/100 000/rok.

Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą ma na celu zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, obniżenie ryzyka związanego z krwawieniami, a także redukcję ogólnych objawów towarzyszących chorobie, zmniejszenie ryzyka transformacji do włóknienia szpiku lub ostrej białaczki szpikowej oraz kontrolę hematokrytu. Aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia czerwienicy prawdziwej przedstawiają schemat terapii oparty na ocenie ryzyka zakrzepowego. U pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, będących w wieku >60 lat i/lub z dodatnim wywiadem zakrzepowym, wskazane jest włączenie leczenia cytoredukcyjnego. Do leczenia kwalifikują się również pacjenci z nietolerancją lub zależnością od częstych upustów krwi, objawowym i postępującym powiększeniem śledziona, utrzymującą się liczbą płytek krwi >1,5 mln/ μ l, narastającą leukocytozą >15 000/ μ l oraz z ciężkimi objawami podmiotowymi. W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się hydroksymocznik lub interferon- α (IFN- α). Leczenie drugiego rzutu stosuje się w przypadku nietolerancji leczenia pierwszej linii lub oporności na to leczenie. Opcje zmiany leczenia obejmują zamianę hydroksymocznika na IFN- α lub odwrotnie lub u chorych z opornością/nietolerancją na hydroksymocznik - ruksolitynib. U chorych, którzy nie tolerują leczenia IFN- α , dopuszcza się możliwość podania peg-IFN- α 2a. U pacjentów w wieku powyżej 70 lat, istnieje możliwość włączenia leczenia busulfanem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21. czerwca 2022 roku, obecnie finansowanych ze środków publicznych w leczeniu czerwienicy prawdziwej jest sześć substancji czynnych refundowanych w ramach chemioterapii: etopozyd, hydroksymocznik, melfalan, anagrelid, pegylowany IFN- α -2a oraz dakarbazyna.

Wnioskuje się o refundację terapii ruksolitynibem (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45)”, zgodnie z ustawą refundacyjną za odpłatnością bezpłatnie. Obecnie preparat leczniczy Jakavi® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1152.0, Ruksolitynib” w jednym programie lekowym B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”.

Zidentyfikowano osiem (NCPE 2021, SMC 2019, PBS 2019, CADTH 2016, G-BA 2015, IQWiG 2015, HAS 2015, NICE 2015) Agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych dla ruksolitynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. **W latach 2015 - 2021, wydano dwie pozytywne (SMC 2019, HAS 2015) i jedną warunkową pozytywną (CADTH 2016) rekomendację refundacyjną.**

W 2019 roku, eksperci kliniczni konsultowani przez *Scottish Medicines Consortium* uznali, że ruksolitynib wypełnia niezaspokojoną potrzebę terapii w zakresie leczenia czerwienicy prawdziwej u

pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem. W decyzji rekomendacyjnej wskazano na skuteczność terapii ruksolitynibem oraz jego efektywność kosztową. W 2015 r., francuska *Haute Autorité de santé* przedstawiła umiarkowany wpływ ruksolitynibu na kontrolę hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz jakość życia mierzoną kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Ze względu na niewielką liczbę zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowanych w trakcie badania, nie wykazano wpływu ruksolitynibu na ryzyko zakrzepicy. Agencja podkreśla, że Jakavi stanowi dodatkową, częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę skutecznych opcji terapeutycznych w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

W 2016 r. *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* wydała warunkową pozytywną rekomendację refundacyjną, biorąc pod uwagę istniejącą potrzebę skutecznych opcji leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem. Komitet uznał, że po przedstawionej cenie i na podstawie przeprowadzonych szacunków, ruksolitynib nie jest efektywny kosztowo w porównaniu ze standardową terapią w analizowanej populacji pacjentów. Finansowanie ruksolitynibu jest rekomendowane pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie.

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz janusowych JAK1 i JAK2. Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego. 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. Produkt leczniczy Jakavi® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych.

Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, wnioskowana interwencja (ruksolitynib) jest jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem (pierwsza linia leczenia). W przypadku braku tolerancji na leczenie I linii, stosuje się leczenie drugiego rzutu. Część wytycznych klinicznych wskazuje na stosowanie interferonu i ruksolitynibu w ramach II linii leczenia. *Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines 2020* podaje, że peg-IFN i ruksolitynib stosowane są w ramach drugiej linii leczenia u pacjentów z czerwienicą prawdziwą wysokiego ryzyka, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie pierwszego rzutu - hydroksymocznik. Ruksolitynib jest również stosowany w ramach II linii leczenia u pacjentów, u których objawy choroby są ciężkie i nie da się ich kontrolować za pomocą standardowej terapii. Wytyczne *European Society for Medical Oncology 2015*, *Canadian MPN Group 2015* i *European LeukemiaNet 2021* podają, że terapia drugiego rzutu obejmuje zamianę HU na IFN i odwrotnie (IFN na HU) lub stosowanie ruksolitynibu. Eksperti ELN podkreślają, że IFN powinien być podawany pacjentom młodym, którzy wymagają długotrwałego leczenia.

W przypadku braku tolerancji na leczenie II linii możliwe jest stosowanie busulfanu, anagrelidu, radioaktywnego fosforu lub pipobromanu oraz zastosowanie terapii eksperymentalnej w ramach badania klinicznego. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pegylowany IFN- α -2a (Pegasys®) nie posiada zarejestrowanego wskazania do leczenia czerwienicy prawdziwej. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, istnieje możliwość podawania pegylowanego IFN- α -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej, co uzasadnia możliwość pozarejestrowanego stosowania preparatu Pegasys®. Preparat Jakavi® (ruksolitynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45)”, dając szansę pacjentom na zatrzymanie progresji choroby i poprawę jakości życia.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania ruksolitynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Czerwienica prawdziwa (ang. *polycythemia vera*, PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1* (-) - heterogennej grupy chorób cechujących się ekspansją klonalną nieprawidłowej hematopoetycznej komórki macierzystej (Iurlo 2020). PV charakteryzuje się istotnym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu może towarzyszyć nadmierne wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Wśród najważniejszych, i jednocześnie najczęstszych powikłań czerwienicy prawdziwej, wyróżnia się zakrzepicę tętniczą i żylną (Szczeklik 2020).

Erytrocyty wytwarzane są w szpiku kostnym - tkance zlokalizowanej w małych jamkach w obrębie istoty gąbczastej kości oraz wewnątrz jam szpikowych kości długich. Wyróżnia się dwa rodzaje szpiku - nieczynny hemopoetycznie szpik kostny żółty, który składa się w większości z komórek tłuszczowych oraz szpik kostny czerwony, będący miejscem powstawania elementów morfotycznych krwi, takich jak erytrocyty, leukocyty i trombocyty (NHLBI). Erytrocyty, wraz z zawartą w nich hemoglobina, odpowiadają za transport tlenu do wszystkich tkanek organizmu, leukocyty uczestniczą w procesie zwalczania patogenów oraz rozpoznawania i niszczenia nieprawidłowych komórek, a trombocyty biorą aktywny udział w procesie krzepnięcia krwi oraz uwalniają liczne czynniki wzrostu (Farley 2012).

Ze względu na podobieństwo w zakresie proliferacji hematopoetycznych komórek macierzystych, jak i fenotypu choroby, czerwienica prawdziwa, a także nadpłytkowość samoistna i pierwotne włóknienie szpiku, początkowo były klasyfikowane wraz z przewlekłą białaczką szpikową do kategorii zaburzeń mieloproliferacyjnych (ang. *myeloproliferative disorders*, MPD) (Dameshek 1951). W 2008 roku, na podstawie danych histologicznych, cytogenetycznych i molekularnych, WHO we współpracy z *Society for Hematopathology* i *European Association for Haematopathology*, dokonało zmiany funkcjonującej klasyfikacji na nowotwory mieloproliferacyjne (ang. *myeloproliferative neoplasm*, MPN) (Vardiman 2009).

Według aktualizacji opracowanej w 2016 roku, WHO zalicza do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych:

- przewlekłą białaczkę szpikową (ang. *chronic myelogenous leukemia*, CML),
- przewlekłą białaczkę neutrofilową (ang. *chronic neutrophilic leukemia*, CNL),
- czerwienicę prawdziwą (ang. *polycythemia vera*, PV),
- pierwotną mielofibrozę (ang. *primary myelofibrosis*, PMF),
- nadpłytkowość samoistną (ang. *essential thrombocythemia*, ET),
- przewlekłą białaczkę eozynofilową, niesklasyfikowaną inaczej (ang. *chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified*, CEL-NOS),
- niesklasyfikowany nowotwór mieloproliferacyjny (ang. *myeloproliferative neoplasms unclassifiable*, MPN-U) (Arber 2016).

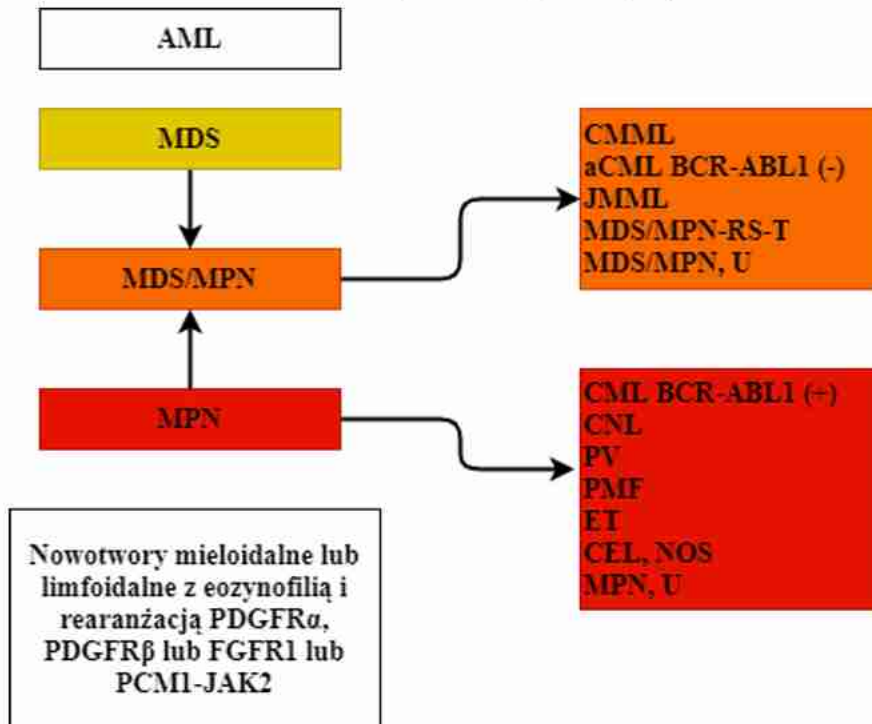
Schemat klasyfikacji nowotworów krwiotwórczych, zgodny z aktualizacją opracowaną w 2016 roku przez WHO, przedstawiono na Ryc. 1.

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) należy do grupy nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze (ICD-10: D37 - D48) (MSKCiPZ 2008).

Dokładna etiologia czerwienicy prawdziwej nie jest znana. Jedynym uznanym czynnikiem, odpowiedzialnym za zwiększenie ryzyka zachorowania, jest promieniowanie jonizujące. Za bezpośrednią przyczynę choroby uważa się występowanie mutacji somatycznych genu kinazy tyrozynowej *JAK2*. U około 96% pacjentów, mutacje dotyczą egzonu 14 (mutacja V617F), u 3% - egzonu 12. Istnieje również predyspozycja genetyczna - u rodzin pacjentów chorujących na PV, zachorowalność jest około 5 razy wyższa. Stwierdzono także, że haplotyp GGCC *JAK2*, polimorfizmy genu *TERT* (ang. *telomerase reverse transcriptase gene*) i mutacje genu *RBBP6* (ang. *retinoblastoma binding protein 6*), wiążą się z predyspozycją do zachorowania na MPN *JAK+* (PTOK 2020).

Mediana przeżycia osób z czerwienicą prawdziwą wynosi około 15 - 20 lat, jednak całkowity czas przeżycia różni się w zależności od obecności czynników prognostycznych związanych ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy i zgonu, wśród których wyróżnić można wiek > 60 lat, przebycie zakrzepicy żyłnej i leukocytozę (Tefferi 2013). Czerwienica prawdziwa, jak i nadpłytkowość samoistna, po wielu latach trwania mogą transformować do mielofibrozy. Mówi się wtedy o mielofibrozie wtórnej po czerwienicy prawdziwej (ang. *post-polycythemia vera myelofibrosis*, post-PV MF) lub mielofibrozie wtórnej po nadpłytkowości samoistnej (ang. *post-essential thrombocythemia myelofibrosis*, post-ET MF) (Passamonti 2018). Około 10 - 20% pacjentów z rozpoznaniem PV doświadczy progresji choroby do MF, a 2 - 7% do ostrej białaczki szpikowej (Passamonti 2011).

Ryc. 1 Klasyfikacja nowotworów krwiotwórczych według WHO (na podstawie Arber 2016).



AML - ostra białaczka szpikowa i pokrewne nowotwory; MDS - zespoły mielodysplastyczne; MDS/MPN - nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne; MPN - nowotwory mieloproliferacyjne; CMML - przewlekła białaczka mielomonocytoza; aCML BCR-ABL1 (-) - atypowa przewlekła białaczka szpikowa *BCR-ABL1*-ujemna; JMML - młodzieńcza postać białaczki mielomonocytozowej; MDS/MPN-RS-T - nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością; MDS/MPN, U - nieklasyfikowalny

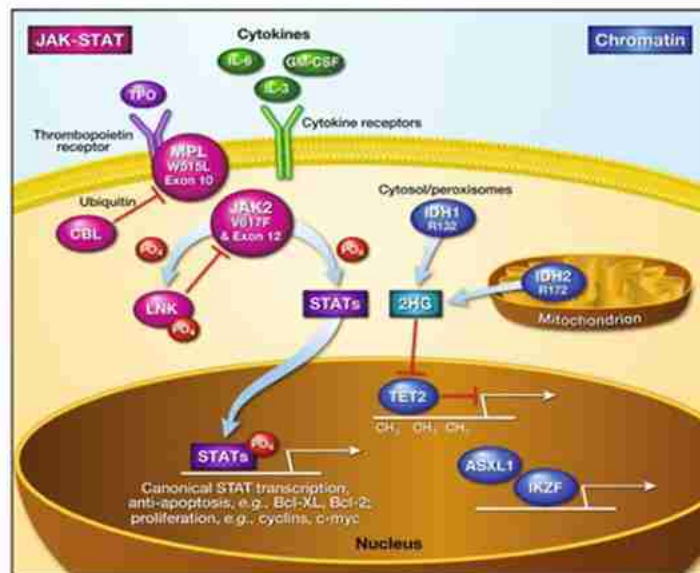
nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny; CML BCR-ABL1 (+) - przewlekła białaczka szpikowa BCR-ABL1-dodatnia; CNL - przewlekła białaczka neutrofilowa; PV - czerwienica prawdziwa; PMF - pierwotna mielofibroza; ET - nadpłytkowość samoistna; CEL, NOS - przewlekła białaczka eozynofilowa, bliżej nieokreślona; MPN, U - nieklasyfikowalny nowotwór mieloproliferacyjny;

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Gen *JAK2* zlokalizowany jest na ramieniu krótkim chromosomu 9 (9p24) i zawiera 25 egzonów kodujących białko składające się z 1 132 aminokwasów. Białko to nosi nazwę JAK2 i należy do rodziny kinaz janusowych (Yamaoka 2004). Kinazy janusowe JAK, będące rodziną cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych, w tym JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, są niezbędne w procesie prawidłowego wytwarzania i różnicowania się elementów morfotycznych krwi (Levine 2007). Kinaza JAK2 bierze udział w procesach krwiotworzenia, uczestniczy w reakcjach zapalnych, odpowiedzi immunologicznej oraz pośredniczy w przekazywaniu sygnałów pobudzających produkcję i wydzielanie czynników stymulujących wzrost układu czerwono krwinkowego (erytropoetyny) i płytkotwórczego (trombopoetyny). **Rozregulowanie mechanizmów zależnych od funkcjonowania genu *JAK2* odgrywa kluczową rolę w patologii nowotworów mieloproliferacyjnych** (Spivak 2010).

Szlak JAK - STAT jest podstawowym szlakiem sygnałowym zaangażowanym w proces hematopoezy, regulację odporności, a także procesy nowotworzenia (Stine 2013). Na Ryc. 2 przedstawiono schemat szlaku sygnałowego JAK - STAT oraz mutacje powszechnie występujące w nowotworach mieloproliferacyjnych (zaznaczone na różowo). Mutacje genu *JAK2* mogą prowadzić do zniesienia autoinhibicji kinazy oraz aktywacji kaskady pod nieobecność liganda. Mutacja receptora MPL (ang. *MPL Proto-Oncogene*) zwykle prowadzi do aktywacji kaskady JAK2 - STAT (Levine 2007).

Ryc. 2 Szlak sygnałowy JAK - STAT oraz mutacje powszechnie występujące w nowotworach mieloproliferacyjnych (Tibes 2012).



Zarówno aberracje chromosomalne, jak i mutacje punktowe, insercje lub delecje mogą prowadzić do konstytutywnej aktywacji kinazy JAK2. W 2005 roku, **odkrycie mutacji V617F genu *JAK2* przyczyniło się do poszerzenia wiedzy na temat patogenezy nowotworów BCR-ABL (-)** (Vainchenker 2011).

Okolo 97% mutacji somatycznych (g.1849 G>T) dotyczy egzonu 14, co prowadzi do zmiany nukleotydu w pozycji 1849 i substytucji waliny na fenyloalaninę w kodonie 617 genu *JAK2*.

Powoduje to rozsuniecie sąsiadujących aminokwasów i zakłócenie interakcji pomiędzy domeną kinazową i pseudokinazową, co ostatecznie skutkuje niezależną od zmiany konformacji receptora aktywacją związaną z nim kinazy JAK2. **Konstytutywna aktywacja białka JAK2 prowadzi do pobudzenia kolejnych elementów kaskady JAK2 - STAT i w efekcie - proliferacji komórek mieloidalnych (Tefferi 2016).**

U chorych na nowotwory mieloproliferacyjne potwierdzono występowanie również innych defektów w obrębie egzonu 14, wśród których wyróżnić można defekty o charakterze delecyjnym - najczęstszym jest 14del (Lee 2009). U około 3% pacjentów chorujących na czerwienicę prawdziwą, mutacje dotyczą egzonu 12, prowadząc do zakłócenia procesu autoinhibicji kinazy (Pardanani 2007). Mutacje egzonu 12 mają charakter heterozygotyczny, w porównaniu do mutacji V617F, która u pacjentów z PV ma charakter homozygotyczny (Vannucchi 2007). Badania przesiewowe pacjentów z podejrzeniem nowotworu mieloproliferacyjnego przyczyniły się do wykrycia mutacji znajdujących się w obrębie egzonów 13 i 15 (Ma 2009). Podobnie jak mutacje w obrębie egzonu 12, mutacje egzonu 13 i 15 mają charakter heterozygotyczny (Ma 2011).

2.1.2 Rozpoznanie

Aktualne kryteria rozpoznania czerwienicy prawdziwej zostały opracowane przez Światową Organizację Zdrowia w 2016 roku (Arber 2016). Kryteria te, szczegółowo omówione poniżej, dotyczą diagnostyki krwi obwodowej oraz szpiku kostnego, którą należy przeprowadzić w momencie podejrzenia nowotworu hematologicznego, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia.

Kryteria rozpoznania i różnicowania

Do rozpoznania czerwienicy prawdziwej konieczne jest spełnienie wszystkich trzech kryteriów większych lub dwóch pierwszych kryteriów większych i kryterium mniejszego (Arber 2016). Kryteria te, opracowane przez WHO w 2016 roku, przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 1).

Tab. 1 Kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej wg WHO (Arber 2016).

Kryteria większe	<ol style="list-style-type: none"> Hb > 16,5 g/dl (mężczyźni), Hb > 16,0 g/dl (kobiety) lub Ht > 49% u mężczyzn i Ht > 48% u kobiet lub zwiększona masa krwinek czerwonych (> 25%). Szpik bogatokomórkowy z cechami trójukładowej proliferacji linii czerwono-krwinkowej, granulocytowej i megakariocytów.* Mutacja V617F JAK2 lub mutacja JAK2 w egzonie 12.
Kryteria mniejsze	<ol style="list-style-type: none"> Stężenie Epo w surowicy poniżej normy.

* wykonanie biopsji szpiku nie jest konieczne w przypadku Hb > 18,5 g/dl lub Ht > 55,5% (mężczyźni) oraz Hb > 16,5 g/dl lub Ht > 49,5% (kobiety), jeżeli są spełnione kryterium większe 3. i kryterium mniejsze;

Hb – hemoglobina; Ht – hematokryt; Epo – erytropoetyna;

W kryteriach z 2016 roku, w porównaniu do 2008 roku, obniżono wartości hemoglobiny oraz hematokrytu w celu ułatwienia podjęcia prawidłowej decyzji terapeutycznej u pacjentów z tak zwaną utajoną czerwienicą prawdziwą (ang. *masked polycythemia vera*, mPV), którzy wykazują cechy kliniczne czerwienicy prawdziwej, ze stwierdzoną mutacją genu JAK2, obrazem histopatologicznym szpiku typowym dla PV oraz stężeniem Hb poniżej wartości podanej w kryteriach z 2008 roku (> 18,5 g/dl u mężczyzn; > 16,5 g/dl u kobiet) (PTOK 2020, Arber 2016).

W kryteriach z 2016 roku, histopatologiczny obraz szpiku uwzględniono jako kryterium większe, w porównaniu do 2008 roku, gdzie stanowił kryterium mniejsze. Wykonanie biopsji szpiku nie jest konieczne u pacjentów z Hb > 18,5 g/dl lub odsetkiem Ht powyżej 55,5% (mężczyźni) oraz Hb > 16,5 g/dl lub Ht przekraczającym 49,5% (kobiety), obecną mutacją genu *JAK2* i obniżonym stężeniem erytropoetyny. Należy podkreślić, że jedynie histopatologiczna ocena szpiku pozwala stwierdzić obecność włóknienia, które występuje u około 20% pacjentów z czerwienicą prawdziwą, i charakteryzuje chorych obciążonych wyższym ryzykiem transformacji do mielofibrozy (PTOK 2020, Arber 2016).

Badania laboratoryjne

Rozpoznanie czerwienicy prawdziwej ustala się na podstawie badań laboratoryjnych. Jeśli w morfologii stwierdzona zostanie nadkrwistość, zwłaszcza z towarzyszącą leukocytotą i nadpłytkowością, pacjenta kieruje się do hematologa w celu przeprowadzenia specjalistycznej diagnostyki. W pierwszej kolejności wykonuje się badanie molekularne w kierunku mutacji V617F genu *JAK2* oraz oznacza się stężenie erytropoetyny w surowicy. Na podstawie wymienionych badań, u znacznej liczby chorych możliwe jest ustalenie rozpoznania bez konieczności przeprowadzania biopsji szpiku. U pozostałych pacjentów wykonuje się trepanobiopsję szpiku, badanie mutacji genu *JAK2* w egzonie 12 i ewentualnie, w celu ustalenia wielkości śledziony, USG jamy brzusznej. Jeśli chory nie spełnia kryteriów rozpoznania czerwienicy prawdziwej, należy szukać przyczyn czerwienicy wtórnej (Szczeklik 2020).

Schemat algorytmu diagnostycznego czerwienicy prawdziwej przedstawiono na Ryc. 3.

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się podwyższone stężenie:

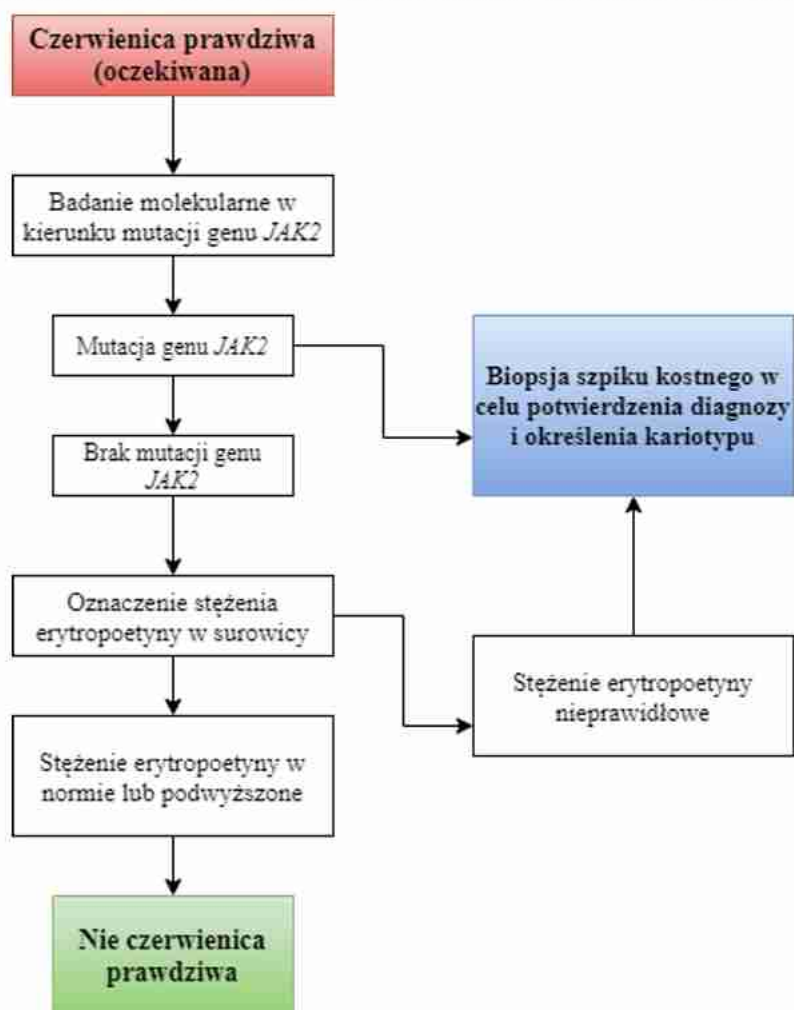
- hemoglobiny (Hb) lub
 - > 16,5 g/dl u mężczyzn;
 - > 16,0 g.dl u kobiet;
- hematokrytu (Ht)
 - > 49% u mężczyzn;
 - > 48% u kobiet (PTOK 2020).

U ponad 50% pacjentów stwierdza się zwiększoną liczbę płytek krwi, a u około 40% chorych zwiększoną liczbę leukocytów (głównie neutrofilów, może wystąpić bazofilia) (PTOK 2020).

Pozostałe badania laboratoryjne mogą wskazywać na:

- obniżone (u 85% chorych) lub niekiedy prawidłowe stężenie erytropoetyny (Epo) w surowicy;
- podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) w surowicy;
- podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- podwyższone stężenie witaminy B₁₂ w surowicy;
- zaburzenia funkcji płytek krwi;
- zmniejszoną aktywność kofaktora rystocetyny związaną z nabytym zespołem von Willebranda (ang. *acquired von Willebrand syndrome*, AvWS) (PTOK 2020).

Ryc. 3 Algorytm diagnostyczny czerwienicy prawdziwej (na podstawie Tefferi 2020).



Biologia molekularna i patomorfologia

U około 96% chorych z czerwienicą prawdziwą stwierdza się obecność mutacji V617F genu *JAK2* w egzonie 14. U pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji genu *JAK2* w egzonie 12 (PTOK 2020).

U około 15% pacjentów w chwili rozpoznania czerwienicy prawdziwej stwierdza się zaburzenia kariotypu. Do najczęstszych zalicza się trisomię 8, trisomię 9, del (13q), del (20q). Wraz z upływem czasu, częstość zaburzeń kariotypu ulega zwiększeniu, dochodząc do 80% u pacjentów chorujących dłużej niż 10 lat (PTOK 2020).

W obrazie szpiku kostnego stwierdza się obecność nietypowych megakariocytów o różnej wielkości, z hiperlobulacją jąder. W chwili rozpoznania choroby, zaawansowane włóknienie retikulinowe występuje u mniej niż 5% chorych. Częstość jego występowania rośnie wraz z czasem trwania choroby (PTOK 2020).

Rozpoznanie różnicowe

Czerwienica prawdziwa wymaga różnicowania z czerwienicą rzekomą (względną) oraz czerwienicą wtórną (PTOK 2020).

W Tab. 2 przedstawiono cechy różnicujące wymienione wyżej nadkrwistości.

Czerwienicę rzekomą obserwuje się zazwyczaj w przypadku stanów odwodnienia, najczęściej w przebiegu biegunki, obrzęków i/lub wysięków, a także po lekach moczopędnych. Czerwienica wtórna może zostać wywołana niedotlenieniem i zwiększonym wydzielaniem erytropoetyny w przebiegu chorób płuc i serca (siniczne wady serca, POChP), przebywania na dużych wysokościach, zespołu obturacyjnego bezdechu podczas snu oraz u palaczy tytoniu w wyniku obecności hemoglobiny tlenkowej (Szczeklik 2020).

Czerwienica wtórna może też zostać spowodowana zwiększonym wytwarzaniem erytropoetyny, które nie jest zależne od niedotlenienia tkanek: torbiele nerek, zwężenie tętnicy nerkowej, wodonercze, po przeszczepieniu nerki, zespół Cushinga, hiperaldosteronizm pierwotny, przyjmowanie steroidów anabolicznych, nowotwory wydzielające erytropoetynę - m.in. rak wątrobowo-komórkowy, rak nerki, naczyniak płodowy, mięśniaki macicy, guz chromochłonny, stosowanie leków stymulujących erytropoezę. Wyróżnia się także czerwienice wtórne o nieznanym patogenezie - POEMS (Szczeklik 2020).

Tab. 2 Cechy różnicujące czerwienicę prawdziwą, wtórna i rzekomą (Szczeklik 2020).

Cecha	Czerwienica		
	prawdziwa	wtórna	rzekoma
masa krążących erytrocytów	↑	↑	N
liczba leukocytów	N lub ↑	N	N
liczba płytek krwi	N lub ↑	N	N
mielogram	rozrost 3 linii	rozrost linii erytropoetycznej	N
powiększenie śledziony	+++	-	-
świąd skóry	+/-	-	-
SaO ₂	N	N lub ↓	N
stężenie witaminy B ₁₂ w surowicy	N lub ↑	N	N
FAG	↑	N	N
stężenie erytropoetyny w surowicy	↓	↑	N
mutacja genu JAK2	+	-	-
samoistny wzrost kolonii erytroidalnych	+	-	-

↑ zwiększone; ↓ zmniejszone; FAG - fosfataza zasadowa granulocytów; N - norma; SaO₂ - wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętnicznej;

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Czerwienica prawdziwa (PV) może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo. U wielu chorych, PV rozpoznaje się przypadkowo, podczas badania morfologii krwi. **Pierwsze pojawiające się objawy związane są ze zwiększoną liczbą krwinek czerwonych i płytek krwi, a także zwiększoną objętością krwi krążącej w naczyniach.** W czerwienicy prawdziwej komórki krwi mogą być wytwarzane poza szpikiem kostnym, np. w wątrobie lub śledzionie, co prowadzi do ich powiększenia (Szczeklik 2020).

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny czerwienicy prawdziwej może być przez wiele lat bezobjawowy. Wyróżnia się trzy fazy choroby:

- prepolicytemiczna, w której wartości hemoglobiny i hematokrytu znajdują się poniżej lub blisko górnej granicy normy, ewentualnie występuje nadpłytkowość i/lub leukocytoza,
- jawna, w której występują objawy związane z narastającą erytrocytozą, zwiększoną objętością krwi krążącej, nadpłytkowością i pozaszpikową hematopoezą, która prowadzi do powiększenia śledziony i wątroby,
- wyczerpania, w trakcie której następuje transformacja we włóknienie szpiku (post-PV MF) (Szczeklik 2020).

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W Tab. 3 przedstawiono objawy podmiotowe i przedmiotowe czerwienicy prawdziwej.

Do najczęstszych objawów (u około 50% pacjentów) występujących w momencie rozpoznania czerwienicy prawdziwej zaliczyć można ból głowy, świąd skóry (zwłaszcza po gorącej kąpiel) oraz zmęczenie i wzmożoną potliwość. U około 30% chorych występują zawroty głowy, zaburzenia widzenia, spadek masy ciała, ból brzucha i erytromelalgia. W czasie 2 lat przed rozpoznaniem PV, około 15% pacjentów doświadcza epizodu zakrzepicy tętniczej, rzadziej żylniej. W momencie rozpoznania choroby, u części pacjentów występują krwawienia z nosa (około 15% chorych) lub krwawienia z przewodu pokarmowego (około 5% pacjentów). Powiększenie śledziony stwierdza się u około 50-80% pacjentów, a powiększenie wątroby u około 40% chorych. Do rzadkich objawów związanych z czerwienicą prawdziwą zalicza się owrzodzenia skóry i dnę moczanową (PTOK 2020).

Tab. 3 Objawy podmiotowe i przedmiotowe czerwienicy prawdziwej (Szczeklik 2020).

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
<p><u>Objawy związane z zespołem nadmiernej lepkości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ból i zawroty głowy, - szum w uszach, - zaburzenia widzenia, - erytromelalgia, - świąd (u 30 - 70%) nasilający się po gorącej kąpiel, - choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, - zakrzepica tętnicza lub rzadziej żylna (udar mózgu, zawał serca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica żył powierzchownych, zakrzepica żył trzewnych [zespół Budda i Chiariego]), - krwawienia (najczęściej z błon śluzowych, także z przewodu pokarmowego), - nadciśnienie tętnicze, - objawy dny moczanowej. <p><u>Objawy nieswoiste (w zaawansowanej fazie choroby):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osłabienie, - utrata masy ciała, - uczucie pełności w jamie brzusznej, - ból brzucha spowodowany powiększeniem śledziony. 	<ul style="list-style-type: none"> - powiększenie śledziony (w badaniu palpacyjnym u ok. 70% chorych), - powiększenie wątroby (u ok. 40% chorych), - ciemnoczerwone zabarwienie skóry twarzy (plethora), małżowin usznych, - sinica obwodowa (akrocyjanoza), - bolesny rumień rąk i stóp (erytromelalgia), - przekrwienie i zaczerwienienie błon śluzowych jamy ustnej i spojówek, - siatka zastoinowych naczyń żylnych widoczna w badaniu dna oka (czerwienicze dno oka)

Powikłania i rokowanie

Nadmierna produkcja krwinek czerwonych, która jest obserwowana u pacjentów z czerwienicą prawdziwą, przyczynia się do zwiększonego ryzyka zakrzepicy oraz wystąpienia powikłań makronaczyniowych takich jak udar, ostry zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, zatorowość płucna, czy zakrzepica tętnic obwodowych i żył głębokich (Kroll 2015). **Zakrzepica należy do najważniejszych i najczęstszych powikłań czerwienicy prawdziwej** (Szczeklik 2020). Szacuje się, że w momencie rozpoznania PV, poważnych zdarzeń zakrzepowych doświadcza około 34 - 39% pacjentów z czerwienicą prawdziwą (Tefferi 2007). Wśród czynników ryzyka zakrzepicy w czerwienicy prawdziwej wymienić można wiek > 60 lat oraz przebyty w przeszłości epizod zakrzepowy. Liczba białych krwinek > 10 G/l również wpływa na zwiększenie ryzyka zakrzepicy (Tefferi 2017).

Czerwienica prawdziwa, po wielu latach trwania może transformować do ostrej białaczki szpikowej lub mielofibrozy - mówi się wtedy o mielofibrozie wtórnej po czerwienicy prawdziwej (ang. *post-polycythemia vera myelofibrosis*, post-PV MF). Zarówno **transformacja do MF, jak i AML, wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia chorych** (Passamonti 2011, Passamonti 2018). Szacuje się, że częstość transformacji do MF wynosi < 10% przy czasie trwania choroby krótszym niż 10 lat, 4,9 - 6% po 10 latach i 6 - 14% po 15 latach trwania choroby (Cerquozzi 2015). Około 2 - 7% pacjentów doświadczy transformacji PV do ostrej białaczki szpikowej (Passamonti 2011).

Przeżycie chorych będących w wieku > 65 lat jest podobne jak w populacji ogólnej w tym samym wieku. U młodszych pacjentów czas przeżycia jest krótszy, głównie z powodu transformacji czerwienicy prawdziwej we włóknienie szpiku lub ostrą białaczkę szpikową, czy też zespół mielodysplastyczny (Szczeklik 2020).

U pacjentów w wieku poniżej 40 lat, przeżycie jest istotnie krótsze w porównaniu ze zdrową populacją ogólną będącą w tym samym wieku. Po upływie około 10 lat obserwacji, czerwienica prawdziwa ulega transformacji do ostrej białaczki szpikowej u 1 - 3% chorych. Średni czas przeżycia pacjentów, u których nastąpiła transformacja do AML nie przekracza 1 roku. Po medianie obserwacji wynoszącej 10 lat, około 6% chorych doświadcza transformacji czerwienicy prawdziwej we włóknienie szpiku, a mediana przeżycia pacjentów wynosi około 3 lat (PTOK 2020).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Chorobowość w Polsce

Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości na czerwienicę prawdziwą obejmujących populację polską.

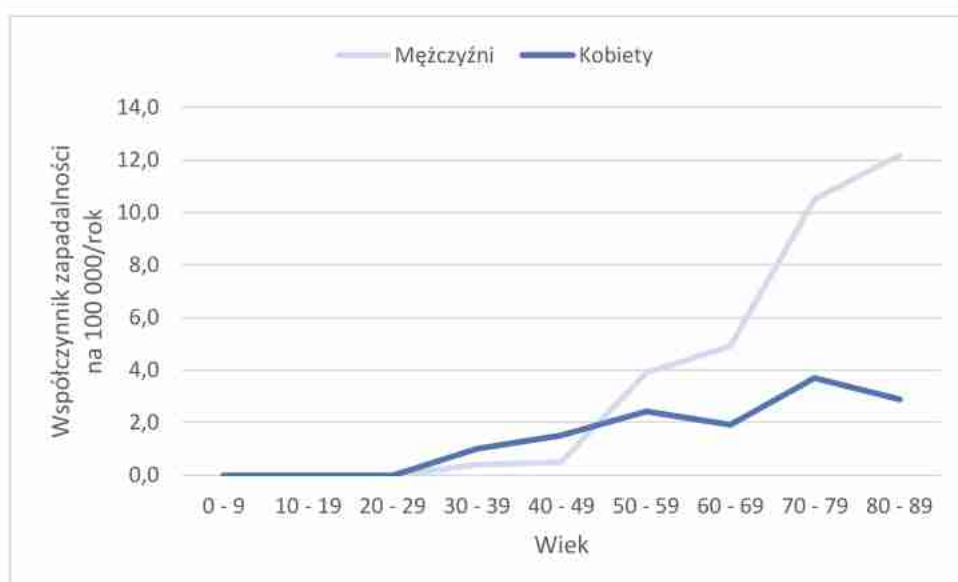
2.1.4.2 Zapadalność w Polsce

Odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w województwie śluskim (stanowiącym 1,1% populacji Polski) w latach 1994 - 1998, mające na celu analizę zachorowań na przewlekłe zespoły mieloprofileryjne, które zostały rozpoznane w okresie 5 lat (Homenda 2003). Informacje o pacjentach z przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi pochodziły z historii chorób osób, które były leczone we wszystkich oddziałach wewnętrznych województwa ślaskiego. W przeprowadzonej analizie, czerwienicę prawdziwą (ICD-10: D45) i mielofibrozę (ICD-10: D47.1) zaliczano do nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze.

Czerwieńcę prawdziwą rozpoznano u 25 mieszkańców (12 mężczyzn i 13 kobiet) województwa śląskiego, co stanowiło 26% wszystkich rozpoznań przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych. Pacjenci w momencie rozpoznania PV znajdowali się w wieku w przedziale 36 - 81 lat. Średni wiek chorych wynosił 60,8 lat - średni wiek mężczyzn był nieznacznie wyższy (62 lata) w porównaniu do wieku kobiet (średnio 59,6 lat).

Zapadalność na czerwieńcę prawdziwą w całej populacji określona została na 1,1/100 000/rok, przy czym w populacji mężczyzn była wyższa (1,1/100 000/rok) niż w populacji kobiet (1,0/100 000/rok). Wyraźny wzrost zapadalności na PV raportowano u mężczyzn w przedziale wiekowym 50 - 59 lat. Wśród kobiet, wzrost zapadalności obserwowano w przedziale wiekowym 30 - 49 lat. Wśród mężczyzn w wieku od 80 do 89 lat odnotowano najwyższą zapadalność na czerwieńcę prawdziwą wynoszącą 12,2/100 000/rok. W populacji kobiet najwyższą zapadalność na PV wyniosła 3,7/100 000/rok w grupie chorych w wieku 70 - 79 lat (Ryc. 4).

Ryc. 4 Standaryzowane współczynniki zapadalności na czerwieńcę prawdziwą według płci i grup wiekowych w województwie śląskim w latach 1994 - 1998 (Homenda 2003).



2.1.4.3 Chorobowość na świecie

Nowotwory mieloproliferacyjne są stosunkowo rzadkimi chorobami szpiku kostnego, klasyfikowanymi na podstawie nieprawidłowości chromosomalnych - brak występowania chromosomu Filadelfia (Arber 2016). Spośród grupy nowotworów mieloproliferacyjnych, czerwieńca prawdziwa charakteryzuje się najwyższą chorobowością (Shallis 2020).

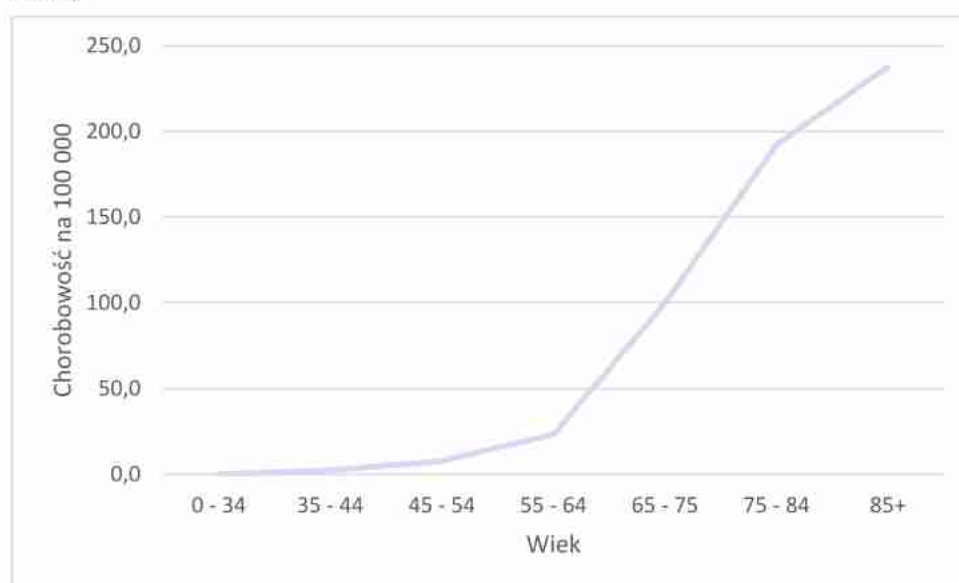
Dane pochodzące z Finlandii z 2018 roku wskazują na chorobowość wynoszącą 10,1/100 000. Dane te są zbliżone do danych pochodzących z Norwegii z 2011 roku, gdzie chorobowość została oszacowana na 9,2/100 000 (Tab. 4). W badaniu przeprowadzonym w USA w 2003 roku, oszacowano chorobowość na poziomie 22,1/100 000. Późniejsza analiza, przeprowadzona również w USA, wykazała wzrost wartości chorobowości do 45 - 57/100 000 w latach 2008 - 2010 (Tab. 4). Dane pochodzące z USA z 2003 roku wskazują na wzrost chorobowości wśród pacjentów w wieku 55 - 64 lat (23,2/100 000). Najwyższą chorobowość obserwuje się u pacjentów w wieku powyżej 85 lat wynoszącą 237,6/100 000 (Ryc. 5).

Względnie stała wartość chorobowości w różnych regionach świata może wynikać z heterogenicznej metody szacowania chorobowości bądź występujących różnic genetycznych, będących przyczyną zróżnicowanych wartości chorobowości (Shallis 2020).

Tab. 4 Chorobowość na czerwienicę prawdziwą na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Chorobowość
Europa		
Finlandia (Pitkääniemi 2020)	2018	10,1/100 000*
Norwegia (Roaldsnes 2016)	2011	9,2/100 000*
Ameryka		
USA (Mehta 2013) IHCIS	2010	57,2/100 000*
	2009	56,3/100 000*
	2008	56,5/100 000*
USA (Mehta 2013) MarketScan	2010	48,2/100 000*
	2009	46,7/100 000*
	2008	45,0/100 000*
USA (Ma 2008)	2003	22,1/100 000
IHCIS - Integrated Health Care Information Solutions; *chorobowość punktowa (ang. <i>point prevalence</i>);		

Ryc. 5 Chorobowość na czerwienicę prawdziwą w zależności od wieku w USA w roku 2003 (Ma 2008).



2.1.4.4 Zapadalność na świecie

Zapadalność na czerwienicę prawdziwą w Europie w latach 2000 - 2002 została oszacowana na poziomie 1,53/100 000/rok. Najwyższa wartość zapadalności została oszacowana dla Anglii w latach 1999 - 2000 (0,74 - 1,08/100 000/rok). Według danych pochodzących z Francji z 2005 - 2007 roku, wartość zapadalności na czerwienicę prawdziwą została oszacowana na poziomie 0,7/100 000/rok. Taka sama wartość zapadalności na PV obserwowana była w Niem-

czeh w latach 1998 - 2000 i Francji w latach 1997 - 2004. Wartość zapadalności na czerwienicę prawdziwą w USA w latach 2001 - 2004 była zbliżona do wartości zapadalności obserwowanej w Europie (Tab. 5).

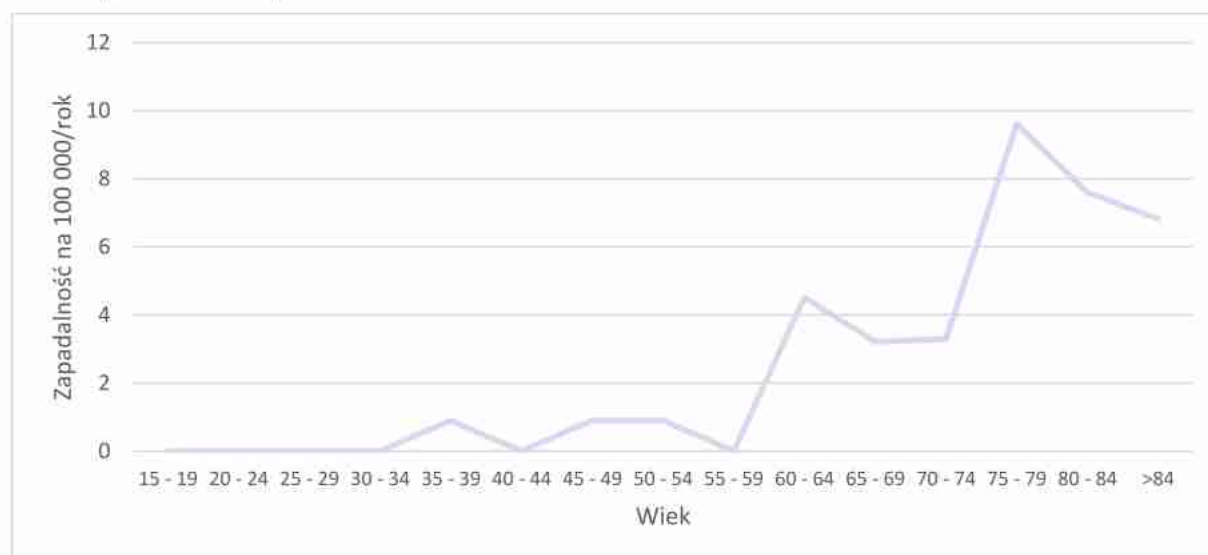
Dane pochodzące z Francji z lat 2005 - 2007 wskazują na tendencję wzrostową zapadalności na czerwienicę prawdziwą u pacjentów w wieku powyżej 60 lat. Zapadalność na PV równą 4,5/100 000/rok obserwuje się u chorych w wieku 60 - 64 lat. Najwyższa wartość zapadalności została oszacowana u pacjentów w wieku 75 - 79 wynoszącą 9,6/100 000/rok (Ryc. 6).

Tab. 5 Zapadalność na czerwienicę prawdziwą na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Zapadalność/100 000/rok
Europa		
Francja (Girodon 2009)	2005-2007	0,7
	2002-2004	0,3
	1999-2001	0,7
Europa (Sant 2010)	2000-2002	1,53
Anglia (Phekoo 2006)	1999-2000	1,08 ESP, 0,74 WSP
Niemcy (Rohrbacher 2009)	1998-2000	0,7
Francja (Troussard 2009)	1997-2004	0,7
Ameryka		
USA (Rollison 2008)	2001-2004	0,8

ESP - European Standard Population; WSP - World Standard Population;

Ryc. 6 Zapadalność na czerwienicę prawdziwą we Francji w latach 2005 - 2007 w zależności od wieku (Girodon 2009).



2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą ma na celu zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, obniżenie ryzyka związanego z krwawieniami, redukcję ogólnych objawów towarzyszących chorobie, zmniejszenie ryzyka transformacji do włóknienia szpiku lub ostrej białaczki szpikowej oraz kontrolę hematokrytu (PTOK 2020, McMullin 2018).

Leczenie w oparciu o ocenę ryzyka zakrzepowego

Aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia czerwienicy prawdziwej przedstawiają schemat terapii oparty na ocenie ryzyka zakrzepowego. Przed podjęciem decyzji o rodzaju terapii, która ma zostać włączona, należy przeprowadzić u pacjenta ocenę ryzyka zakrzepowego, a także uwzględnić możliwość transformacji czerwienicy prawdziwej do włóknienia szpiku i ostrej białaczki szpikowej (PTOK 2020).

Na Ryc. 7 przedstawiono aktualny schemat leczenia chorych na czerwienicę prawdziwą według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Flebotomia

U wszystkich chorych stosuje się upusty krwi w celu utrzymania hematokrytu poniżej 45%. Początkowo, flebotomię przeprowadza się 1 - 2 razy w tygodniu, jednorazowo upuszczając 300 - 450 ml krwi. Wraz z rozwojem choroby, upusty krwi należy przeprowadzać tak często, aby utrzymywać Ht < 45%. U osób starszych z chorobami układu krążenia, flebotomię wykonuje się rzadziej i upuszcza mniejszą ilość krwi - 100 - 150 ml. Przeprowadzając upusty krwi, monitoruje się stężenie ferrytyny w surowicy. Kiedy dojdzie do wyczerpania ustrojowych zapasów żelaza można rozważyć zmniejszenie częstości upustów (PTOK 2020).

Leczenie przeciwplatek

U wszystkich chorych, u których nie występują przeciwwskazania do leczenia przeciwplatekowego, takie jak nadwrażliwość, objawy skazy krwotocznej lub nabyty zespół von Willebranda (AvWS), stosuje się kwas acetylosalicylowy w dawce 75 - 100 mg/dobę. Ze względu na zwiększone ryzyko AvWS, szczególną ostrożność należy zachować podczas włączania leczenia przeciwplatekowego u chorych z liczbą płytek krwi w zakresie 1000 - 1500 G/l. W sytuacji, gdy oznaczona aktywność kofaktora rylostocetyny będzie wynosiła < 30%, leczenie kwasem acetylosalicylowym w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane. Aktywność kofaktora rylostocetyny powinna być oznaczana także u chorych, u których występują krwawienia z błon śluzowych. U pacjentów z utrzymującymi się objawami zespołu nadmiernej lepkości lub u chorych, u których występuje duże ryzyko zakrzepicy tętniczej, można rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego dwa razy dziennie (Szczeklik 2020, PTOK 2020).

Leczenie cytoredukcyjne

U pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, będących w wieku > 60 lat i/lub z dodatnim wywiadem zakrzepowym, wskazane jest włączenie leczenia cytoredukcyjnego. Do leczenia kwalifikują się również pacjenci z nietolerancją lub zależnością od częstych upustów krwi, objawowym i postępującym powiększeniem śledziona, utrzymującą się liczbą płytek krwi > 1,5 mln/ μ l, narastającą leukocytozą > 15 000/ μ l oraz z ciężkimi objawami podmiotowymi (PTOK 2020).

Pierwsza linia leczenia

W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się hydroksymocznik w dawce początkowej 15 - 20 mg/kg/dobę do momentu uzyskania normalizacji hematokrytu i liczby płytek krwi, a następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 0,5 - 1,5 g/dobę lub interferon- α (IFN- α). IFN- α podaje się podskórnie w dawce 3 mln IU 3 razy w tygodniu lub w formie pegylowanej (peg-IFN- α 2a) podskórnie w dawce 45 - 180 μ g jeden raz w tygodniu. Terapia IFN- α u większości pacjentów daje możliwość uzyskania całkowitych remisji oraz powoduje zmniejszenie ilości alleli JAK2+. Po odstawieniu leczenia IFN- α , u części pacjentów obserwuje się długie okresy remisji. Zastosowanie leczenia IFN- α pozwala na eliminację objawów ogólnych towarzyszących

czerwienicy prawdziwej, takich jak świąd czy erytromelalgia i parestezje. Terapia IFN- α może powodować wystąpienie objawów niepożądanych, co u części pacjentów skutkuje koniecznością zmiany terapii (Szczeklik 2020).

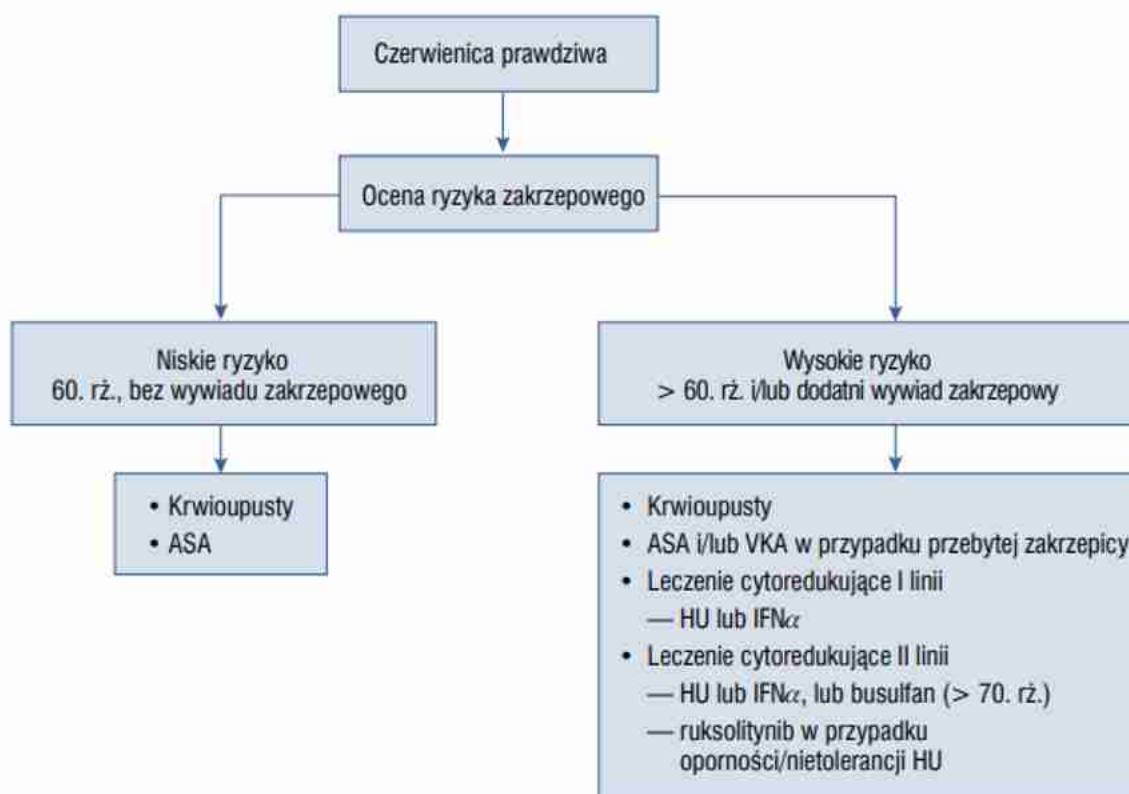
Druga linia leczenia

Leczenie drugiego rzutu stosuje się w przypadku nietolerancji leczenia pierwszej linii lub oporności na to leczenie. Opcje zmiany leczenia obejmują zamianę hydroksymocznika na IFN- α lub odwrotnie lub u chorych z opornością/nietolerancją na hydroksymocznik - ruksolitynib podawany w dawce 10 mg dwa razy na dobę. U chorych, którzy nie tolerują leczenia IFN- α , dopuszcza się możliwość podania peg-IFN- α 2a. U pacjentów w wieku powyżej 70 lat, istnieje możliwość włączenia leczenia busulfanem w dawce początkowej 4 mg/dobę. Dawkę leku należy zmniejszyć w momencie obniżenia liczby płytek krwi < 150 G/l i/lub liczby białych krwinek < 5 G/l. Jeśli dojdzie do zmniejszenia liczby PLT < 100 G/l i/lub WBC < 3 G/l, konieczne jest odstawienie busulfanu (Szczeklik 2020).

Kryteria nietolerancji lub oporności na leczenie hydroksymocznikiem przedstawiono w Tab. 6.

U wszystkich chorych na czerwienicę prawdziwą, istotna jest eliminacja czynników ryzyka chorób układu krążenia - profilaktyka lub leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, hipercholesterolemii, zaprzestanie palenia tytoniu. Stosuje się również leczenie objawowe w celu eliminacji świądu i erytromelalgii. W przypadku nadmiernego zmniejszenia liczby płytek krwi w wyniku leczenia cytoredukcyjnego, należy odstawić leki przeciwplatekcyjne. Kiedy dojdzie do transformacji czerwienicy prawdziwej we włóknienie szpiku, należy postępować analogicznie jak w pierwotnym włóknieniu szpiku. W przypadku czerwienicy wtórnej nie stosuje się kwasu acetylosalicylowego, chyba że jest to wskazane z innego powodu, ani leczenia cytoredukcyjnego. Stosowanie krwiopustów może pogorszyć wydolność krążeniowo-oddechową, dlatego należy wykonywać je jedynie w określonych przypadkach, między innymi objawowych lub z Ht > 56% (Szczeklik 2020, PTOK 2020).

Ryc. 7 Schemat leczenia chorych na czerwienicę prawdziwą wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020).

Tab. 6 Kryteria nietolerancji/oporności pacjentów z czerwienicą prawdziwą na leczenie hydroksymocznikiem wg *European LeukemiaNet* (Barosi 2010).

1.	Konieczność krwiopustów mimo ≥ 3 -miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d. lub
2.	Niekontrolowana mieloproliferacja (liczba PLT > 400 G/l, liczba WBC > 10 G/l mimo ≥ 3 -miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d.) lub
3.	Redukcja wielkości śledziony $< 50\%$ (w ocenie palpacyjnej) albo utrzymywanie się objawów związanych ze splenomegalią mimo ≥ 3 -miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d. lub
4.	Liczba neutrofilów $< 1,0$ G/l albo liczba PLT < 100 G/l albo stężenie Hb < 10 g/dl na najmniejszej dawce HU pozwalającej na utrzymanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi kliniczno-hematologicznej lub
5.	Niehematologiczne objawy niepożądane stosowania HU, takie jak: owrzodzenia na skórze i śluzówkach albo inne objawy skórno-śluzówkowe, gorączka, objawy ze strony przewodu pokarmowego

PLT (ang. *platelets*) – płytki krwi; WBC (ang. *white blood cells*) – krwinki białe; Hb – hemoglobina; HU (ang. *hydroxyurea*) – hydroksymocznik;

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia czerwienicy prawdziwej.

Zidentyfikowano 14 wytycznych klinicznych pochodzących z lat 2015 - 2022, dotyczących rekomendowanych interwencji w leczeniu czerwienicy prawdziwej. Wszystkie wytyczne kliniczne odnoszą się do leczenia pacjentów w oparciu o ryzyko zakrzepowe.

Większość odnalezionych wytycznych jest spójna i definiuje pacjentów z niskim ryzykiem zakrzepowym jako chorych będących w wieku < 60 lat, bez wcześniejszej historii zakrzepicy. Definicja pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych odnosi się do chorych w wieku powyżej 60 lat i/lub obecną historią zakrzepicy. Wytyczne *Pan-London Haemato-Oncology* z 2020 roku definiują pacjentów z niskim ryzykiem zakrzepowym jako chorych w wieku < 65 lat, a chorzy w wieku > 65 lat kwalifikowani są do grupy pacjentów z wysokim ryzykiem. Wytyczne europejskie *Central European Myeloproliferative Neoplasms Organization* (CEMPO) z 2018 roku wskazują na wyższą granicę wieku dla pacjentów w niskiej grupie ryzyka zakrzepowego i wynosi ona 65 lat. CEMPO przedstawia również podział pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowym na chorych w wieku < 70 lat i bez chorób współistniejących oraz chorych w wieku ≥ 70 lat, u których występują choroby współistniejące. Wytyczne kliniczne opracowane przez *Nordic MPN Study Group* pochodzące z 2017 roku, w ocenie ryzyka zakrzepowego uwzględniają liczbę płytek krwi. W definicji niskiego ryzyka zakrzepowego liczba PLT została określona jako < 1500 x 10⁹/l, zaś w grupie wysokiego ryzyka zakrzepowego liczba PLT wynosi > 1500 x 10⁹/l. Podobną definicję ryzyka zakrzepowego z uwzględnieniem liczby płytek krwi przedstawia *Myeloproliferative Neoplasms Working Group* z Indii z 2015 roku.

Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie u wszystkich pacjentów z niskim ryzykiem powikłań zakrzepowych małych dawek aspiryny (pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania) oraz przeprowadzanie upustów krwi w celu utrzymania hematokrytu < 45%. Wytyczne wskazują również na możliwość rozpoczęcia leczenia cytoredukcyjnego u pacjentów z grupy niskiego ryzyka zakrzepowego w przypadku wystąpienia czynników takich jak postępująca trombocytoza, postępująca leukocytoza, słaba kontrola hematokrytu, niska tolerancja na flebotomię, postępujące objawy choroby, objawowa splenomegalia, konieczność przeprowadzania częstych upustów krwi, wcześniejszego leczenia z powodu nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca lub cukrzycy, trwałej leukocytozy, w przypadku obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (PTOK 2020, *Pan-London Haemato-Oncology* 2020, *Korean Society of Hematology MPN Working Party* 2020, CEMPO 2018, *Alberta Health Services* 2020, NCCN 2022, DGHO 2021, ELN 2021, *Nordic MPN Study Group* 2017, *Canadian MPN Group* 2015, MPN-WG 2015 Indie).

U pacjentów w grupie wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych wytyczne rekomendują rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego. W pierwszej linii leczenia stosuje się hydroksymocznik lub IFN-α. W drugiej linii leczenia rekomenduje się zmianę preparatu stosowanego w pierwszej linii leczenia (HU na IFN / IFN na HU). W przypadku braku tolerancji na leczenie II linii możliwe jest stosowanie busulfanu (*American Journal of Hematology* 2021, AJH 2021, *Alberta Health Services* 2020, PTOK 2020, BSH 2018, *Canadian MPN Group* 2015, ESMO 2015, *Nordic MPN Study Group* 2017), anagrelidu (MPN-WG Indie 2015, *Canadian MPN Group* 2015), radioaktywnego fosforu (*Nordic MPN Study Group* 2017, BSH 2018) lub pipobromanu (BSH 2018) oraz zaleca się poddanie terapii eksperymentalnej w ramach badania klinicznego (NCCN 2022).

Część wytycznych wskazuje na stosowanie interferonu i ruksolitynibu w ramach II linii leczenia. *Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines* 2020 wskazuje, że peg-IFN jest obecnie zatwierdzony do leczenia pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na terapię pierwszego rzutu (hydroksymocznik) i istnieją pewne wczesne dane sugerujące, że peg-IFN jest przydatny w tej sytuacji. Ruksolitynib również może być stosowany w ramach II linii leczenia u pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie pierwszej linii (hydroksymocznikiem) oraz u których objawy choroby są ciężkie i nie da się ich

kontrolować za pomocą standardowej terapii. Wytyczne *European Society for Medical Oncology* 2015, *Canadian MPN Group* 2015 i *European LeukemiaNet* 2021 podają, że terapia drugiego rzutu obejmuje zamianę HU na IFN i odwrotnie (IFN na HU) lub stosowanie ruksolitynibu. Eksperti ELN podkreślają, że IFN powinien być podawany pacjentom młodym, którzy wymagają długotrwałego leczenia. Wytyczne *Korean Society of Hematology MPN Working Party* 2020 podają, że w drugiej linii leczenia podaje się ruksolitynib lub pegylowany IFN- α u pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Wszystkie wytyczne kliniczne są jednoznaczne co do stosowania ruksolitynibu. Rekomendują podawanie go w drugiej lub trzeciej linii leczenia u pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, który stanowi pierwszą linię leczenia.

Tab. 7. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu czerwienicy prawdziwej wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Rekomendacje dotyczące ruksolitynibu
Polska		
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2020 (Polska)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek 60 lat, bez wywiadu zakrzepowego)</u> Wszyscy chorzy powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania Ht < 45% (IA) oraz małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (IIB). Szczególną ostrożność podczas włączania leczenia przeciwplatekowego należy zachować u chorych z liczbą płytek krwi > 1000 - 1500 G/l ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia AvWS. W tej grupie pacjentów zaleca się oznaczenie aktywności kofaktora rylostecetyny. Przy wartości <30% stosowanie kwasu acetylosalicylowego jest przeciwwskazane. Aktywność kofaktora rylostecetyny powinna być również oznaczona u pacjentów z objawami skazy krwotocznej takimi jak krwawienia z błon śluzowych.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek > 60 lat i/lub dodatni wywiad zakrzepowy)</u> Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych kwalifikują się dodatkowo do leczenia cytoredukcyjnego. Takiej terapii wymagają również pacjenci, którzy źle tolerują upusty krwi, wymagają częstych upustów, mają postępującą lub objawową splenomegalię, postępującą leukocytozę. Leczeniem pierwszego wyboru jest hydroksymocznik (IA) lub IFN-α (w przypadku osób < 40 lat) (IIB). Lek ten jest zazwyczaj podawany w dawce 3 mln j. podskórnie 3 razy w tygodniu lub w formie pegylowanej (peg-IFN) 45-180 μg s.c. raz w tygodniu. W przypadku oporności lub nietolerancji pierwszej linii rekomenduje się zmianę terapii odpowiednio na IFN-α lub hydroksymocznik, terapię ruksolitynibem w przypadku oporności/nietolerancji na HU (IA). U osób starszych, w wieku >70 lat, można rozważyć leczenie busulfanem.</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu u pacjentów chorych na czerwienicę prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem (IA).</p>
Europa		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie Société Suisse d'Hématologie (SGH-SSH), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO) 2021	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek < 60 lat, brak historii zakrzepicy)</u> Rekomenduje się stosowanie upustów krwi w celu utrzymania Ht < 45% oraz podawanie małych dawek aspiryny. U pacjentów, którzy wymagają częstych upustów krwi lub wykazują słabą tolerancję na upusty, z objawową lub postępującą splenomegalią, ciężkimi objawami związanymi z PV lub postępującą trombocytozą, należy włączyć leczenie cytoredukcyjne.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek \geq 60 lat i/lub historia zakrzepicy)</u> Rekomenduje się leczenie pierwszej linii z użyciem HU lub IFN-α. Zwiększone ryzyko wtórnej białaczki związane z leczeniem hydroksymocznikiem, którego nie można z całą pewnością wykluczyć, sugeruje, że substancję tę należy stosować ostrożnie u młodych pacjentów. IFN jest zalecany jako alternatywa dla hydroksymocznika w podstawowej terapii PV bez określonej granicy wieku. Pegylowany interferon-alfa jest znacznie lepiej tolerowany pod</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu w terapii drugiego rzutu u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia IFN-α lub hydroksymocznikiem, ale także w przypadku ciężkich objawów klinicznych, których nie można opóźnić pierwotną terapią (np. upo- czywy świąd).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Rekomendacje dotyczące ruksolitynibu
	względem skutków ubocznych niż konwencjonalny interferon-alfa, którego praktycznie już nie stosuje się.	
European LeukemiaNet (ELN), 2021 (39 krajów z Europy, Ameryki, Azji)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (< 60 lat i brak historii zakrzepicy)</u> Leki cytoredukcyjne są rekomendowane u pacjentów zgłaszających złą tolerancję na flebotomię, ściśle zdefiniowaną jako nawracające epizody omdleń po flebotomijnych pomimo odpowiednich interwencji profilaktycznych lub fobię prowadzącą do zachowań unikających poddawaniu się flebotomii lub poważne trudności w dostępie żylnym, a także pacjentów z objawową postępującą splenomegalią (wzrost o >5 cm w ciągu ostatniego roku), pod warunkiem wykluczenia transformacji do mielofibrozy, utrzymującą się leukocytozą (liczba leukocytów >20 × 10⁹ komórek na L potwierdzona w ciągu 3 miesięcy (bez terapii)).</p> <p><u>Wysokie ryzyko (≥ 60 lat i wcześniejsza zakrzepica)</u> Pacjentom z PV, którzy otrzymują hydroksymocznik, zaleca się zmianę na inny lek cytoredukcyjny, jeśli spełniają co najmniej jedno z następujących kryteriów: nietolerancja hydroksymocznika z powodu toksyczności niehematologicznej stopnia 3-4 lub przedłużającej się toksyczności stopnia 2 (np. objawy śluzówkowo-skórne, objawy żołądkowo-jelitowe, gorączka lub zapalenie płuc) przy dowolnej dawce, nietolerancja hydroksymocznika z powodu toksyczności hematologicznej (hemoglobina <100 g/L, liczba płytek krwi <100 × 10⁹ komórek na L lub liczba neutrofilów <1 × 10⁹ komórek na L) przy najniższej dawce hydroksymocznika pozwalającej uzyskać odpowiedź, rozwój nieczerniakowych nowotworów skóry, rozwój zdarzeń naczyniowych: albo klinicznie istotne krwawienie, zakrzepica żylna, albo zakrzepica tętnicza.</p>	Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu w drugiej linii leczenia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, na podstawie indywidualnych cech klinicznych - w szczególności wieku, wielkości śledziony, objawów, nowotworów skóry w wywiadzie oraz preferencji pacjenta.
Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines, 2020 (Anglia)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek < 65 lat i brak historii zakrzepicy)</u> Rekomenduje się stosowanie upustów krwi w celu utrzymania Ht < 45%. Rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego należy rozważyć w przypadku postępującej trombocytozy, postępującej leukocytozy, słabej kontroli Ht, niskiej tolerancji na flebotomię, objawami choroby (poziom IV dowodów).</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek > 65 lat i/lub przebyta zakrzepica tętnicza lub żylna)</u> Rekomenduje się stosowanie leczenia cytoredukcyjnego. Zaleca się stosowanie w pierwszej linii leczenia HU. Peg-IFN jest obecnie zatwierdzony do leczenia pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na terapię pierwszego rzutu i istnieją pewne wczesne dane sugerujące, że jest on przydatny w tej sytuacji (poziom Ib dowodów). U pacjentów w wieku > 75 lat w drugiej linii leczenia stosuje się busulfan lub należy rozważyć terapię skojarzoną z zastosowaniem hydroksymocznika i anagrelidu lub peg-IFN. U pacjentów w wieku < 75 lat należy rozważyć podanie peg-IFN lub leczenia skojarzonego z hydroksymocznikiem i anagrelidem. W drugiej linii leczenia należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub stosowanie pegylowanego IFN-α, HC (poziom III dowodów).</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Zatwierdzony do stosowania w czerwienicy prawdziwej jednak nie jest objęty refundacją dla pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, u których objawy choroby są ciężkie i nie da się ich kontrolować za pomocą standardowej terapii.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Rekomendacje dotyczące ruksolitynibu
British Society for Haematology (BSH), 2018 (Anglia)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się stosowanie upustów krwi w celu utrzymania Ht < 45% oraz podawanie małych dawek aspiryny u wszystkich pacjentów (1A). Włączenie leczenia cytoredukcyjnego należy rozważyć u chorych leczonych wcześniej z powodu nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca lub cukrzycy, z trwałą leukocytozą, słabą tolerancją na upusty krwi, ekstremalną/postępującą trombocytozą, postępującą/objawową splenomegalią lub postępującymi objawami związanymi z PV.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się włączenie leczenia cytoredukcyjnego. W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie hydroksymocznika lub interferonu (preferowany pegylowany IFN) (1A). W drugiej linii leczenia rekomenduje się zmianę preparatu stosowanego w pierwszej linii (HC na IFN / IFN na HC) (1A). Leczenie pegylowanym IFN należy rozważyć u pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia stosowali IFN-α i nie mogli go tolerować (1A). Trzecia linia leczenia polega na stosowaniu busulfanu, radioaktywnego fosforu lub pipobromanu u pacjentów o ograniczonej długości życia (1B). Ruksolitynib można stosować w drugiej lub trzeciej linii leczenia. Anagrelid w skojarzeniu z hydroksykarbamidem może być pomocny u chorych, u których kontrola liczby płytek krwi jest utrudniona (2C).</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Zaleca się stosowanie ruksolitynibu w drugiej lub trzeciej linii leczenia u pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na terapię hydroksykarbamidem (1A).</p>
Central European Myeloproliferative Neoplasms Organisation (CEMPO), 2018 (Kraje Centralnej Europy: Austria, Chorwacja, Czechy, Niemcy, Węgry, Polska, Rumunia, Serbia, Słowacja, Słowenia i Ukraina)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek < 65 lat + brak historii zakrzepicy i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego)</u> W pierwszej linii leczenia rekomenduje się podawanie małych dawek aspiryny oraz stosowanie flebotomii. Leczenie cytoredukcyjne (IFN-α, w tym peg-IFN-α) jest wskazane u pacjentów z grupy niskiego ryzyka, którzy źle tolerują upusty krwi lub kiedy są one wykonywane zbyt często, u chorych, u których występują ciężkie objawy choroby lub postępująca splenomegalia, u pacjentów z erytrocytozą, postępującą leukocytozą i obecnością czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, z naciskiem na obecność nadciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek < 70 lat i brak chorób współistniejących, wiek \geq 70 lat i obecność chorób współistniejących)</u> Rekomenduje się stosowanie hydroksymocznika lub IFN-α w pierwszej linii leczenia. Terapie drugiego rzutu obejmują stosowanie busulfanu, pipobromanu lub radioaktywnego fosforu. Stosowanie ruksolitynibu (w krajach członkowskich CEMPO) zostało ustalone jako terapia drugiego rzutu u pacjentów opornych na hydroksymocznik.</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu w terapii drugiej linii u pacjentów w grupie wysokiego ryzyka zakrzepowego, zarówno wśród pacjentów z chorobami współistniejącymi lub bez, a także z niską tolerancją na flebotomię oraz opornością na terapię pierwszego rzutu.</p>
Nordic MPN Study Group, 2017 (wszystkie kraje skandynawskie)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek < 60 lat, brak historii zakrzepicy lub PLT < 1500 x 10⁹/l)</u> Rekomenduje się stosowanie flebotomii w celu utrzymania Ht < 45% oraz podawanie małych dawek aspiryny u wszystkich pacjentów pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania (A, B). Rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego zaleca się w przypadku niskiej tolerancji/wysokiej częstotliwości flebotomii, objawowej lub postępującej splenomegalii, objawami postępu choroby, w tym utratą masy ciała, nocnymi potami, postępującą leukocytozą i/lub trombocytozą, w przypadku obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu w trzeciej linii leczenia u pacjentów w wieku <75 lat, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie zarówno IFN-α, jak i hydroksymocznikiem.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Rekomendacje dotyczące ruksolitynibu
	<p>takich jak palenie, cukrzyca i hipercholesterolemia, w oparciu o indywidualne decyzje dotyczące skutków ubocznym terapii oraz rokowania. W przypadku włączenia leczenia cytoredukcyjnego, u pacjentów w wieku < 60 lat stosuje się IFN-α (I linia leczenia) (B, IIA), hydroksymocznik (II linia leczenia) (C, IIIB), ruksolitynib (III linia leczenia).</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek > 60 lat, historia zakrzepicy lub PLT > 1500 x 10⁹/l)</u></p> <p>Rekomendowane jest stosowanie leczenia cytoredukcyjnego. U pacjentów w wieku > 60 lat zaleca się stosowanie w pierwszej linii leczenia HU (A, IB) lub IFN-α, w drugiej linii leczenia IFN-α (B, IIA) lub HU (A, IB) oraz ruksolitynibu w trzeciej linii leczenia. U pacjentów w wieku > 75 lat z przewidywanym krótkim przeżyciem, jako leczenie pierwszego rzutu stosuje się hydroksymocznik (A, IIIB), w leczeniu drugiego rzutu busulfan (B, IIA), a w trzeciej linii leczenia radioaktywny fosfor (A, IA). Terapia skojarzona (hydroksymocznik + anagrelid, hydroksymocznik + IFN-α, IFN-α + anagrelid) może być alternatywną terapią drugiego rzutu u zdrowych pacjentów, jeśli podczas monoterapii wystąpią ograniczające dawkę działania niepożądane.</p>	
<p>European Society for Medical Oncology (ESMO), 2015 (160+ krajów z całego świata)</p>	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek < 60 lat, brak historii zakrzepicy)</u></p> <p>Rekomenduje się stosowanie flebotomii w celu utrzymania Ht < 45% oraz podawania małych dawek aspiryny (IA). Flebotomia może stanowić leczenie doraźne w momencie rozpoznania choroby, u pacjentów z wysokim Ht oraz objawami klinicznymi hiper lepkości krwi, a także stosujących leczenie podtrzymujące w celu kontroli Ht.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek ≥ 60 lat i/lub historia zakrzepicy)</u></p> <p>Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego. W terapii pierwszej linii zaleca się stosowanie HU (IIA) lub IFN-α (IIIB). U osób młodych oraz pacjentów leczonych wcześniej innymi środkami mielosupresyjnymi, należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu HU ze względu na możliwe działanie leukemogenne (IIB). W drugiej linii leczenia zaleca się zmianę preparatu stosowanego w pierwszej linii (HU na IFN-α / IFN-α na HU) lub rozpoczęcie terapii busulfanem (IIIC) lub ruksolitynibem.</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u></p> <p>Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowego, u których wystąpiła oporność lub brak tolerancji na leczenie hydroksymocznikiem (IA).</p>
Ameryka		
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 (USA)</p>	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (< 60 lat i brak historii zakrzepicy)</u></p> <p>Rekomenduje się podawanie małych dawek aspiryny oraz stosowanie upustów krwi w celu utrzymania Ht < 45% u wszystkich pacjentów z czerwienicą prawdziwą. Leczenie cytoredukcyjne nie jest rekomendowane jako leczenie początkowe.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek > 60 lat i/lub historia zakrzepicy)</u></p> <p>Oprócz stosowania aspiryny oraz upustów krwi, rekomenduje się stosowanie leczenia cytoredukcyjnego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowych u pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy są w grupie wysokiego ryzyka zakrzepowego. Jako leczenie początkowe zaleca się terapię cytoredukcyjną (hydroksymocznik) z aspiryną (81-100 mg/dobę) w przypadku objawów naczyniowych oraz flebotomię (w celu utrzymania hematokrytu <45%).</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u></p> <p>Stosowanie ruksolitynibu rekomenduje się w drugiej linii leczenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Rekomendacje dotyczące ruksolitynibu
	<p>Peginterferon alfa-2a można rozważyć u młodszych pacjentów, u pacjentek w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego lub u tych pacjentów wymagających leczenia cytoredukcyjnego, którzy odraczają hydroksymocznik.</p>	
<p>American Journal of Hematology (AJH), 2021 (Ameryka)</p>	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (< 60 lat i brak historii zakrzepicy)</u> Rekomendowane jest leczenie upustami krwi (w celu utrzymania Ht < 45%) oraz stosowanie małych dawek aspiryny (81 mg/dzień; zakres 40 - 100 mg/dzień) u wszystkich pacjentów z niskim ryzykiem zakrzepowym, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania aspiryny. W przypadku wystąpienia oporności na leczenie aspiryną, zaleca się stosowanie małych dawek aspiryny dwa razy dziennie lub podawanie leków przeciwplatek takich jak kłopidogrel (75 mg/dzień) w monoterapii lub w skojarzeniu z aspiryną, pod warunkiem ścisłego monitorowania pacjentów pod kątem działań niepożądanych. Możliwe jest zastosowanie hydroksymocznika w przypadku oporności na terapię aspiryną, a docelowa liczba płytek krwi w tym przypadku powinna stanowić wartość $400 \times 10^9/L$.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (historia zakrzepicy lub wiek > 60 lat)</u> Poza stosowaniem aspiryny w małych dawkach oraz upustami krwi, zaleca się podawanie hydroksymocznika w ramach leczenia cytoredukcyjnego pierwszego wyboru (dawka początkowa 500 mg dwa razy dziennie). Dawkę hydroksymocznika dostosowuje się tak, aby utrzymać liczbę płytek krwi w prawidłowym zakresie. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują lub są oporni na terapię hydroksymocznikiem, zaleca się leczenie IFN-α (preferowane są preparaty pegylowane) lub busulfanem. Terapię interferonem rekomenduje się u pacjentów w wieku < 65 lat, a terapię busulfanem w starszej grupie wiekowej.</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem, IFN-α lub busulfanem oraz obecności trudnego do opanowania świądu lub odpornej na leczenie objawowej splenomegalii uzasadnione jest podjęcie próby leczenia inhibitorami JAK2.</p>
<p>Alberta Health Services, 2020 (Kanada)</p>	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (brak historii zakrzepicy i wiek < 60 lat)</u> Rekomenduje się stosowanie upustów krwi w celu utrzymania Ht < 45% oraz codzienne podawanie małych dawek aspiryny u wszystkich pacjentów, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania. Flebotomię rozpoczyna się od upustu 500 ml krwi, aż do osiągnięcia Ht < 45%. U osób w podeszłym wieku lub z wieloma chorobami współistniejącymi należy rozważyć upust mniejszej ilości krwi. Po osiągnięciu Ht < 45% flebotomię przeprowadza się w celu utrzymania optymalnego Ht.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek \geq 60 lat i/lub historia zakrzepicy)</u> Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego u pacjentów z ekstremalną trombocytozą (wartość płytek krwi $\geq 1500 \times 10^9/L$) / postępującą leukocytozą / objawową splenomegalią / ciężkimi objawami związanymi z PV / nietolerancją flebotomii. Leczenie cytoredukcyjne należy stosować w połączeniu z małymi dawkami aspiryny oraz z lub bez flebotomii. W pierwszej linii leczenia stosuje się hydroksymocznik lub IFN-α, w tym pegylowany IFN-α. Zarówno krótko działający IFN, jak i peg-IFN są skuteczne w kontrolowaniu liczby krwinek, jak również wielkości śledziony i objawów związanych z PV i są uważane za terapię pierwszego rzutu szczególnie u młodszych pacjentów (< 40 lat). W drugiej linii leczenia podaje się ruksolitynib lub busulfan.</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu u pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje nietolerancja lub oporność na leczenie cytoredukcyjne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Rekomendacje dotyczące ruksolitynibu
Canadian Myeloproliferative Neoplasms (MPN) Group, 2015 (Kanada)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek < 60 lat, brak historii zakrzepicy)</u> Rekomenduje się stosowanie flebotomii w celu utrzymania Ht < 45% oraz stosowanie małych dawek aspiryny u wszystkich pacjentów pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania. U pacjentów z postępującą leukocytozą lub trombocytozą, u których zaobserwowano powiększenie śledziony, wystąpienie niekontrolowanych objawów związanych z PV oraz którzy słabo tolerują upusty krwi, należy rozważyć włączenie leczenia cytoredukcyjnego.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek > 60 lat i/lub historia zakrzepicy)</u> Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego. W pierwszej linii leczenia stosuje się hydroksymocznik (u pacjentów w wieku < 40 lat) lub IFN-α (również pegylowany). W drugiej linii leczenia zaleca się zmianę preparatu stosowanego w pierwszej linii (HU na IFN / IFN na HU) - w przypadku oporności/braku tolerancji na preparat podawany w pierwszej linii leczenia. W leczeniu drugiego rzutu stosuje się również ruksolitynibem, busulfan, anagrelid lub pacjenci mogą wziąć udział w badaniu klinicznym.</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu w II linii leczenia u pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p>
Inne kraje		
Korean Society of Hematology MPN Working Party, 2020 (Korea)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek < 60 lat, brak historii zakrzepicy)</u> Rekomenduje się stosowanie flebotomii w celu utrzymania Ht < 45% u mężczyzn i < 42% u kobiet oraz podawanie małych dawek aspiryny u wszystkich pacjentów pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania. Rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego zaleca się w przypadku postępującej leukocytozy i/lub trombocytozy, ciężkich objawów związanych z chorobą, objawowej splenomegalii lub niskiej tolerancji na stosowane upusty krwi.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek > 60 lat lub historia zakrzepicy)</u> Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego. W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie hydroksymocznika. Hydroksymocznik jest zalecany w Korei jako terapia cytoredukcyjna pierwszego rzutu, ponieważ IFN-α charakteryzuje się znaczną toksycznością, a pegylowany IFN (peg-IFN) nie jest obecnie objęty refundacją. W drugiej linii leczenia podaje się ruksolitynib lub pegylowany IFN-α u pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> Rekomenduje się stosowanie ruksolitynibu w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowego, u których wystąpiła oporność lub brak tolerancji na leczenie hydroksymocznikiem.</p>
Myeloproliferative Neoplasms Working Group (MPN-WG) 2015, (Indie) (Agarwal 2015)	<p><u>Niskie ryzyko zakrzepowe (wiek < 60 lat, brak historii zakrzepicy lub PLT < 1500 x 10⁹/l)</u> Rekomenduje się stosowanie upustów krwi w celu utrzymania Ht < 45% u mężczyzn i Ht < 42% u kobiet oraz podawanie aspiryny pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania (A, Ib). Rozpoczęcie flebotomii jest zalecane przy Ht > 48%. Aspiryna nie powinna być podawana u pacjentów z PLT > 1500 x 10⁹/l, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. W przypadku alergii na aspirynę rekomendowane jest stosowanie kłopidogrelu.</p> <p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe (wiek > 60 lat, historia zakrzepicy lub PLT > 1500 x 10⁹/l)</u> Rozpoczęcie leczenia cytoredukcyjnego należy rozważyć u pacjentów z niską tolerancją na upusty krwi, postępującą lub objawową splenomegalią oraz objawami postępującej PV.</p>	<p><u>Wysokie ryzyko zakrzepowe</u> W badaniu klinicznym fazy III potwierdzono korzyści płynące ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z PV, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Rekomendacje dotyczące ruksolitynibu
	<p>Pierwsza linia leczenia obejmuje stosowanie IFN-α (pacjenci w wieku < 40 lat) (B, III) lub hydroksymocznika (chorzy w wieku > 60 lat lub młodszy, którzy nie tolerują terapii IFN-α) (A, Ib). W drugiej linii leczenia rekomenduje się podawanie anagrelidu (C, IV) u pacjentów w wieku < 40 lat lub ruksolitynibu u chorych w wieku > 40 lat. Trzecia linia leczenia obejmuje stosowanie anagrelidu u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia hydroksymocznikiem, IFN-α lub ruksolitynibem. Leczenie radioaktywnym fosforem, ze względu na działanie leukemogenne, nie jest zalecane u pacjentów < 75 roku życia.</p>	

AvWS -nabyty zespół von Willebranda (ang. *acquired von Willebrand syndrome*); Ht - hematokryt; HC - hydroksykarbamid (ang. *hydroxycarbamide*); HU - hydroksymocznik (ang. *hydroxyurea*); IFN - interferon; JAK - kinazy janusowe (ang. *Janus activated kinases*);

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych.

Kryteria włączenia do programu lekowego:

1. rozpoznanie czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2016;
2. wiek: 18 lat i więcej;
3. wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych:
 - a. wiek > 60 r.ż.; lub
 - b. przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości;
4. wykazanie oporności lub nietolerancji na hydroksymocznik wg kryteriów ELN (Barosi et al, BJH 2010);
5. stan sprawności 0 - 2 wg. ECOG.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Opisana populacja docelowa stanowi [REDAKTOWANA] populację, dla której ruksolitynib uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu - pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. Populacja docelowa zawiera ograniczenie do pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych, które definiowane jest jako wiek >60 r.ż. lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości. W wyniku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, proponowana populacja docelowa może odnieść najwyższą korzyść terapeutyczną.

Szczegółowe informacje dotyczące programu lekowego „Leczenie czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45)”, w ramach którego wnioskuje się o refundację ruksolitynibu, znajdują się w rozdziale 8.

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - ruksolitynib (Jakavi®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem, została wydana 11.03.2015.

Ruksolitynib w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* 04.12.2014.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ruksolitynibu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Jakavi®). W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu czerwienica prawdziwa u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Jakavi®, okrągłe, zakrzywione tabletki 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg w kolorze od białego do prawie białego, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L5”/„L10”/„L15”/„L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki. EAN: 5909991053758 (5 mg), 5909991053789 (15 mg), 5909991053833 (20 mg)
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej. Kod ATC: L01EJ01
Substancja czynna	ruksolitynib (w postaci fosforanu)
Wnioskowane wskazanie	Czerwienica prawdziwa u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę. Dawki można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku. Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.
Droga podania	Produkt leczniczy Jakavi® przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez. W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale zażyć kolejną przepisaną dawkę leku.
Mechanizm działania	Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2. Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego. 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.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	FDA: 04.12.2014 EMA: 11.03.2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Włóknienie szpiku (ang. <i>Myelofibrosis, MF</i>)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony 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 samodzielną.</p> <p><u>Czerwienica prawdziwa (ang. <i>Polycythaemia vera, PV</i>)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p> <p><u>Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)</u> 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</p>
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w czerwienicy prawdziwej

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (61,8%), małopłytkowość (25,0%) i neutropenia (5,3%). Niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 2,9% i 2,6% pacjentów.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały przyrost masy ciała (20,3%), zawroty głowy (19,4%) i ból głowy (17,9%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) zidentyfikowane jako działania niepożądane to zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (45,3%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (42,6%) oraz hipercholesterolemia (34,7%). Nie odnotowano żadnego przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej lub hipercholesterolemii stopnia 4. wg CTCAE i odnotowano jeden przypadek zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 4. wg CTCAE.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 19,4% pacjentów.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z PV oceniano na podstawie danych z długotrwałej obserwacji pochodzących z dwóch badań III fazy (RESPONSE, RESPONSE 2), obejmujących dane od pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia ruksolitynibem (n=184) i pacjentów, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie z terapii kontrolnych (n=156). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane występujące u pacjentów z PV przydzielono do odpowiednich kategorii częstości wyniosła 41,7 miesiąca (zakres: 0,03 do 59,7 miesiąca).

W programie badań klinicznych nasilenie działań niepożądanych oceniano wg kryteriów CTCAE, gdzie stopień 1 = zdarzenia o nasileniu łagodnym, stopień 2 = o nasileniu umiarkowanym, stopień 3 = o nasileniu ciężkim, a stopień 4 = zdarzenia zagrażające życiu lub powodujące niesprawność, a stopień 5 = zgon.

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tab. 10) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 10 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (RESPONSE, RESPONSE 2).

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia układu moczowego ^d	Bardzo często
Półpasiec ^d	Bardzo często
Zapalenie płuc	Często
Posocznica	Niezbyt często
Gruźlica	Częstość nieznana ^e
Reaktywacja HBV	Niebył często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego^{a,d}	
<i>Niedokrwistość^a</i>	
Stopnia 4. wg CTCAE ^c ($< 6,5\text{g/dl}$)	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c ($< 8,0 - 6,5\text{g/dl}$)	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często
<i>Małopłytkowość^a</i>	
Stopnia 4. wg CTCAE ^c ($< 25\ 000/\text{mm}^3$)	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c ($50\ 000 - 25\ 000/\text{mm}^3$)	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często
<i>Neutropenia^a</i>	
Stopnia 4. wg CTCAE ^c ($< 500/\text{mm}^3$)	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c ($< 1\ 000 - 500/\text{mm}^3$)	Niezbyt często

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Często
Pancytopenia ^{a,b}	Często
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często
Wylewy podskórne	Bardzo często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często
Krwawienie śródczaszkowe	Niezbyt często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz)	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipercholesterolemia ^a dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często
Hipertriglicydemia ^a dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często
Przyrost masy ciała	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Bardzo często
Bóle głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często
Zaparcie	Bardzo często
Wzdęcia z oddawaniem gazów	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej^a</i>	
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (> 5x - 20 x GGN)	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często
<i>Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej^a</i>	
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie ^a	Bardzo często

^a Częstość występowania ustalano na podstawie nowych lub większych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

^b Pancytopenia jest określana jako poziom hemoglobiny <100 g/l, liczba płytek krwi <100x10⁹/l oraz liczba neutrofilii <1,5x10⁹/l (lub obniżenie stężenia krwinek białych stopnia 2, jeżeli nie ma danych na temat stężenia neutrofilów), jednocześnie w tej samej ocenie laboratoryjnej.

^c Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu.

^d Te działania niepożądane zostały omówione w tekście.

^e Działania niepożądane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rozpoznanie czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2016; 2. Wiek: 18 lat i więcej; 3. Wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych: <ol style="list-style-type: none"> a. wiek >60 r.ż.; lub b. przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości; 4. Wykazanie oporności lub nietolerancji na hydroksymocznik wg kryteriów ELN (Barosi et al, BJH 2010); 5. Stan sprawności 0 - 2 wg. ECOG. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla ruksolitynibu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii ruksolitynibem (Jakavi®) w postaci tabletek, ze środków publicznych w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych w ramach nowego programu lekowego „Leczenie czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45)”.

Ruksolitynib jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1152.0, Ruksolitynib” w jednym programie lekowym:

- B.81 „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1)”.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej ruksolitynibu.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Agencja nie oceniała do tej pory wniosku dotyczącego stosowania ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem. Od 2014 roku, ruksolitynib (Jakavi®) był oceniany przez AOTMiT dziewięć razy - jeden raz we wskazaniu wtórne włóknienie szpiku po czerwienicy prawdziwej (ang. *post-polycythemia vera myelofibrosis*, post-PV MF) i osiem razy we wskazaniach niezwiązanych z czerwienicą prawdziwą.

W grudniu 2020 roku ruksolitynib (Jakavi®) był oceniany przez AOTMiT do stosowania w post-PV MF w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W ramach wniosku ruksolitynib (Jakavi®) miał być podawany u pacjenta z wtórnym włóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF), z wykrytą mutacją wysokiego ryzyka *ASXL1*, *JAK2+* oraz powiększoną śledzioną, który został zakwalifikowany do allo-HCT. W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi® (ruksolitynib), w terapii pacjenta z post-PV MF. W uzasadnieniu decyzji powołano się na wyniki pochodzące z badania klinicznego II fazy Gupta 2019, którego celem była ocena skuteczności zastosowania ruksolitynibu w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi (flu-darabiną i busulfanem) przed przeszczepieniem szpiku kostnego u pacjentów z mielofibrozą (MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (PV). Podkreślono, że odsetek pacjentów z PPV-MF w badaniu wynosił 14% i nie przedstawiono wyników

osobno dla tej subpopulacji, a co za tym idzie nie jest możliwe wyodrębnienie wniosków w odniesieniu do populacji objętej oceną. Ponadto nie odnaleziono badań porównujących ocenianą technologię lekową z innym aktywnym komparatorem (Opinia RP 336/2020, Opinia 167/2020) (Tab. 14).

Ruksolitynib (Jakavi®) był oceniany przez AOTMiT osiem razy we wskazaniach niezwiązanych z czerwienicą prawdziwą (Tab. 26).

Sześć z rozpatrywanych wniosków dotyczyło zastosowania ruksolitynibu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniach:

- ICD-10: D47.1 - samoistne włóknienie szpiku (leczenie pomostowe przed allo-HST) (Opinia RP 353/2020, Opinia 176/2020), przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (Opinia RP 335/2020, Opinia 166/2020), mielofibroza (wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych) (Opinia RP 236/2020, Opinia 119/2020);
- ICD-10: D47 - włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej) (Opinia RP 291/2020, Opinia 142/2020);
- ICD-10: D84.8 - przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa z obecnością mutacji *STAT1* oraz *NCF1* (Opinia RP 56/2020, Opinia 29/2020);
- ICD-10: C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (Opinia RP 24/2018, Opinia 3/2018).

Cztery (ICD-10: D47.1 - samoistne włóknienie szpiku, leczenie pomostowe przed allo-HST; ICD-10: D47.1 - mielofibroza, wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych; ICD-10: D47 - włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną, leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej; ICD-10: D84.8 - przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa z obecnością mutacji *STAT1* oraz *NCF1*) z sześciu wniosków uzyskało pozytywną opinię dotyczącą finansowania terapii ruksolitynibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Dwa oceniane przez AOTMiT wnioski dotyczyły zastosowania ruksolitynibu w warunkach programu lekowego - leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. W ramach oceny wniosków, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib), w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4” (Stanowisko RP 77/2016, 78/2016, 79/2016, Rekomendacja 48/2016, Stanowisko RP 134/2014, 135/2014, 136/2014, Rekomendacja 120/2014).

W 2013, 2014 i 2021 roku Agencja oceniła trzy wnioski dotyczące leczenia czerwienicy prawdziwej lekami innymi niż ruksolitynib (Tab. 27). W lutym 2013 roku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, uznali za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vercyte® (pipobroman) we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej (Stanowisko RP 36/2013, Rekomendacja 23/2013). W marcu 2014 roku, Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Thrombo-reductin® (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - czerwienica prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie (ICD-10: D45) (Opinia RP 62/2014). W sierpniu 2021 roku, Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją

produktu leczniczego Besremi® (ropeginterferon alfa-2b) we wskazaniu: stosowanie w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii, w ramach istniejącej grupy limitowej (razem z pegylowanym interferonem), pod warunkiem ujednoczenia wskazań i wydawanie go bezpłatnie. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii (Stanowisko RP 98/2021, Rekomendacja 98/2021).

W czerwcu 2019 roku Rada Przejrzystości przygotowała opinię dotyczącą finansowania peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym czerwienicy prawdziwej. Ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych, Rada wydała opinię negatywną (Opinia RP 155/2019).

Agencja nie oceniała do tej pory wniosku dotyczącego stosowania ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem. Oceniany dotychczas wniosek dotyczył stosowania ruksolitynibu u pacjenta z wtórnym włóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej.

Rekomendacje dotyczące finansowania ruksolitynibu we wskazaniach innych niż leczenie czerwienicy prawdziwej oraz innych leków w leczeniu czerwienicy prawdziwej przedstawiono w aneksie 8.1.

Tab. 14. Opinia AOTMiT dotycząca leczenia wtórnego włóknienia szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF) ruksolitynibem (Jakavi®).

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 336/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku</p> <p>Opinia nr 167/2020 z dnia 16 grudnia 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości <u>uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych</u>, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi® (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie 56 tabletek, u pacjenta z wtórnym włóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF)..</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wnioskowanym lekiem ma być leczony pacjent z wtórnym włóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF), z wykrytą mutacją wysokiego ryzyka ASXL1, JAK2+ oraz powiększoną śledzioną, zakwalifikowany do allo-HCT. Wniosek dotyczy chorego, który jeszcze nie kwalifikuje się do włączenia do programu (niewielkie powiększenie śledziony). Nie wiadomo jaka jest skuteczność obecnie stosowanego hydroksymocznika i interferonu, więc nie ma dowodu, że wyczerpano możliwości dostępnego w Polsce leczenia. Pozytywna decyzja byłaby złamaniem zasad włączenia do obecnego programu lekowego.</p> <p>Uwzględniając aktualne wytyczne i wyniki badań naukowych należy rozważyć zasadność kryterium splenomegalii, jako bezwzględnego kryterium włączenia chorych z mielofibrozą do programu lekowego z ruksolitynibem, a także rozważyć</p>	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, <u>uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych</u> leku: Jakavi® (ruksolitynib), tabletki 20 mg, opakowanie 56 tabletek, u pacjenta z wtórnym włóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF)..</p> <p>Uzasadnienie opinii: Pod uwagę wzięto, że ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu przeprowadzono na podstawie badania klinicznego II fazy Gupta 2019, którego celem była ocena skuteczności zastosowania ruksolitynibu w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi (fludarabiną i busulfanem) przed przeszczepieniem szpiku kostnego u pacjentów z mielofibrozą (MF), w tym u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku po czerwienicy prawdziwej (PV), natomiast populacja włączona do badania Gupta 2019 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej. Włączona dodatkowo publikacja Stübiger 2014 została opublikowana w postaci listu do redakcji, co klasyfikuje je jako dowód naukowy z niższego poziomu wiarygodności. Ponadto nie odnaleziono badań porównujących ocenianą technologię lekową z innym aktywnym komparatorem.</p> <p>W analizowanym wniosku brak jest szczegółowych informacji na temat skuteczności czy</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	objęcie programem pacjentów przygotowywanych do przeszczepu allo-HCT.	niepowodzenia obecnie stosowanego leczenia, tj. hydroksymocznika oraz interferonu i peginterferonu.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla ruksolitynibu (Jakavi®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano osiem (NCPE 2021, SMC 2019, PBS 2019, CADTH 2016, G-BA 2015, IQWiG 2015, HAS 2015, NICE 2015) Agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych dla ruksolitynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem (Tab. 15).

W latach 2015 - 2021, wydano dwie pozytywne (SMC 2019, HAS 2015), jedną warunkową pozytywną (CADTH 2016) i dwie negatywne (NCPE 2021, PBS 2019) rekomendacje refundacyjne. Jedna agencja nie była w stanie wydać rekomendacji refundacyjnej (NICE 2015). Na stronach niemieckich agencji oceny technologii medycznych odnaleziono analizę kliniczną produktu leczniczego Jakavi (G-BA 2015, IQWiG 2015).

Trzy agencje (NCPE 2021, SMC 2019, PBS 2019) przygotowały ocenę produktu leczniczego Jakavi na podstawie wyników dla randomizowanych badań klinicznych RESPONSE i RESPONSE-2, a cztery agencje (CADTH 2016, G-BA 2015, IQWiG 2015, HAS 2015) na podstawie wyników dostępnych dla jednego badania klinicznego RESPONSE. Jedna rekomendacja refundacyjna została opracowana przed publikacją wyników badania RESPONSE (NICE 2015).

W 2019 roku, eksperci kliniczni konsultowani przez *Scottish Medicines Consortium* uznali, że ruksolitynib wypełnia niezaspokojoną potrzebę terapii w zakresie leczenia czerwienicy praw-

dziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem. W decyzji rekomendacyjnej wskazano na skuteczność terapii ruksolitynibem oraz jego efektywność kosztową (SMC 2019). W 2015 r., francuska *Haute Autorité de santé* przedstawiła umiarkowany wpływ ruksolitynibu na kontrolę hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz jakość życia mierzoną kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Ze względu na niewielką liczbę zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowanych w trakcie badania, nie wykazano wpływu ruksolitynibu na ryzyko zakrzepicy. Agencja podkreśla, że Jakavi stanowi dodatkową, częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę skutecznych opcji terapeutycznych w leczeniu czerwienicy prawdziwej (HAS 2015).

W 2016 r. *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* wydała warunkową pozytywną rekomendację refundacyjną, biorąc pod uwagę istniejącą potrzebę skutecznych opcji leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem. Komitet uznał, że po przedstawionej cenie i na podstawie przeprowadzonych szacunków, ruksolitynib nie jest efektywny kosztowo w porównaniu ze standardową terapią w analizowanej populacji pacjentów. Finansowanie ruksolitynibu jest rekomendowane pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie (CADTH 2016).

W 2021 r. irlandzka *National Centre for Pharmacoeconomics* przygotowała opinię zalecając, aby ruksolitynib (Jakavi®) nie był rozważany do objęcia refundacją, chyba że uda się poprawić efektywność kosztową w stosunku do istniejących terapii (NCPE 2021). W 2019 r. komitet *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* uznał, że dowody z kluczowego badania nie potwierdzają jednoznacznie korzyści płynących ze stosowania ruksolitynibu pod względem istotnych klinicznie wyników lub całkowitego przeżycia. Ponadto uznano, że model ekonomiczny nie zapewnia wiarygodnej podstawy do oceny efektywności kosztowej ruksolitynibu (PBAC 2019).

Angielski *National Institute for Health and Care Excellence* opracował rekomendację przed opublikowaniem wyników dla randomizowanego badania klinicznego RESPONSE. NICE opublikowało dokument, w którym stwierdza, że nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej finansowania ruksolitynibu, ponieważ nie otrzymało od firmy żadnych dowodów dotyczących tego produktu leczniczego (NICE 2015).

Tab. 15. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla ruksolitynibu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rekomendacje wydane po publikacji wyników dla RCT RESPONSE i RESPONSE-2		
NCPE 2021 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem.	NCPE zaleca, aby ruksolitynib (Jakavi®) nie był rozważany do objęcia refundacją, chyba że uda się poprawić efektywność kosztową w stosunku do istniejących terapii.
SMC 2019 (Szkocja)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem.	SMC rekomenduje finansowanie ruksolitynibu w ramach szkockiego NHS. Ekspertki kliniczni konsultowani przez SMC uznali, że ruksolitynib wypełnia niezaspokojoną potrzebę terapii w zakresie czerwienicy prawdziwej ze względu na ograniczone opcje leczenia pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem. Ruksolitynib wykazuje lepszą skuteczność terapii niż obecne metody leczenia w tej grupie

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		pacjentów. SMC uznał ruksolitynib za efektywny kosztowo, a ponieważ ruksolitynib spełnia kryteria odpowiadające lekom sierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność z ekonomicznego punktu widzenia.
PBS 2019 (Australia)	Leczenie czerwienicy prawdziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na hydroksymocznik.	PBAC nie rekomenduje finansowania ruksolitynibu . Komitet uznał, że dowody z kluczowego badania nie potwierdzają jednoznacznie korzyści płynących ze stosowania ruksolitynibu pod względem istotnych klinicznie wyników lub całkowitego przeżycia. Ponadto uznano, że model ekonomiczny nie zapewnia wiarygodnej podstawy do oceny efektywności kosztowej ruksolitynibu. Kierując się wytycznymi, PBAC uznał, że ruksolitynib powinien być skierowany do pacjentów, u których nie powiodło się leczenie innymi dostępnymi terapiami lub dla pacjentów z silnym świadem bądź objawami powiększenia śledziony.
Rekomendacje wydane po publikacji wyników dla RCT RESPONSE		
CADTH 2016 (Kanada)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem.	Finansowanie ruksolitynibu jest rekomendowane pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie. Komitet uznał, że po przedstawionej cenie i na podstawie przeprowadzonych szacunków, ruksolitynib nie jest efektywny kosztowo w porównaniu ze standardową terapią w analizowanej populacji pacjentów. Komitet wydał rekomendację ze względu na istniejącą potrzebę skutecznych opcji leczenia dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem. Ponadto Komitet jest przekonany, że istnieje kliniczna korzyść płynąca ze stosowania ruksolitynibu w porównaniu ze standardową terapią, w oparciu o obserwowane wskaźniki zarówno kontroli hematokrytu, jak i zmniejszenia wielkości śledziony, a także poprawy jakości życia.
G-BA 2015 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem.	G-BA szacuje wielkość populacji docelowej na 240 - 1 470 pacjentów oraz roczny koszt terapii na pacjenta w wysokości 26 664,03 € - 79 267,96 €. Stwierdzono korzyści wynikające z poprawy ogólnego stanu zdrowia, wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę hematokrytu oraz zmniejszenie objętości śledziony o ponad 35%, w połączeniu ze zmniejszeniem objawów choroby. Ponadto odnotowano poprawę w punktach końcowych dotyczących chorobowości, zmęczenia i utraty apetytu. Stwierdzono przewagę ruksolitynibu w kategorii jakości życia w porównaniu do terapii standardowej. Wyniki jakości życia osiągnięte dla pacjentów przyjmujących ruksolitynib stanowią nieosiągalną wcześniej poprawę, w szczególności w zauważalnym złagodzeniu objawów choroby. Skutki uboczne wynikające z terapii klasyfikowano jako istotne dla pacjenta, ale w większości przypadków możliwe do kontrolowania oraz uleczalne.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG 2015 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem.	IQWiG szacuje wielkość populacji docelowej w przedziale 244 - 1465 pacjentów oraz roczne koszty terapii na chorego w zakresie 23 403,31 - 46 075,41 €. Odnotowano dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, w zakresie punktów końcowych takich jak zmęczenie (skala objawów EORTC QLQ-C30), stan zdrowia (PGIC), ogólny stan zdrowia / jakość życia (EORTC QLQ-C30) i funkcjonowanie fizyczne (skala funkcji EORTC QLQ-C30).
HAS 2015 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy są oporni lub nie tolerują terapii hydroksymocznikiem.	HAS rekomenduje finansowanie ruksolitynibu. Przedstawiono umiarkowany wpływ ruksolitynibu na kontrolę hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz poprawę jakości życia. Ze względu na niewielką liczbę zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowanych w trakcie badania, nie wykazano wpływu ruksolitynibu na ryzyko zakrzepicy. Wpływ ruksolitynibu na jakość życia, mierzony wskaźnikiem EORTC QLQ-C30, można określić jako umiarkowany. Ze względu na krótkoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa oraz brak danych długoterminowych oceniono, że Jakavi zapewnia niewielką dodaną wartość terapeutyczną w II linii leczenia czerwienicy prawdziwej.
Rekomendacje wydane przed publikacją wyników dla RCT RESPONSE		
NICE 2015 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy są oporni lub nie tolerują terapii hydroksymocznikiem.	NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej finansowania ruksolitynibu, ponieważ nie otrzymano od firmy żadnych dowodów dotyczących tego produktu leczniczego. Firma poinformowała NICE, że dane możliwe do wykorzystania w celu poparcia pozwolenia na dopuszczenie ruksolitynibu do obrotu w leczeniu czerwienicy prawdziwej pochodzą z badania, które obejmowało tylko osoby ze splenomegalią, a pozwolenie na dopuszczenie do obrotu obejmuje zarówno osoby ze splenomegalią, jak i bez niej. Firma stwierdziła, że trwa badanie porównujące ruksolitynib z najlepszą terapią wspomagającą i obejmuje osoby bez powiększenia śledziony. Ponadto badanie to pozwoliłoby uchwycić jakość życia i dane dotyczące materiałów potrzebnych do lepszego scharakteryzowania choroby i działania ruksolitynibu. Firma wyjaśniła, że bez danych z tego trwającego badania nie byłoby możliwe opracowanie wniosku, który spełniałby standardy niezbędne do zapewnienia właściwej oceny.

ICER - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); NHS - National Health Service; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC - Scottish Medicine Consortium;

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21. czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowanych ze środków publicznych w leczeniu czerwienicy prawdziwej jest sześć substancji czynnych refundowanych w ramach chemioterapii w

całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Refundacją objęte są następujące substancje czynne: etopozyd, hydroksykarbamid, melfalan, anagrelid, pegylowany IFN- α -2a oraz dakarbazyna (Obwieszczenie MZ 2022).

Szczegółowe dane dotyczące wskazania do refundacji w leczeniu czerwienicy prawdziwej przedstawiono dla dwóch substancji - anagrelidu i peginterferonu alfa-2a. Dla pozostałych czterech refundowanych substancji nie przedstawiono dodatkowych kryteriów dotyczących wskazania refundacyjnego. Kryteria przedstawione dla anagrelidu dotyczą leczenia czerwienicy prawdziwej z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie. Kryteria dotyczące wskazania refundacyjnego dla peginterferonu alfa-2a dotyczą finansowania substancji w leczeniu czerwienicy prawdziwej w przypadku pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego oraz kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego.

Szczegółowe dane dotyczące finansowania preparatów stosowanych w leczeniu czerwienicy prawdziwej przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 16).

Tab. 16 Produkty lecznicze refundowane w leczeniu czerwienicy prawdziwej w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ 2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Kod i nazwa ICD-10	Poziom odpłatności
Anagrelidum	Anagrelid Aurovitas, kapsułki twarde, 0,5 mg	100 szt.	1053.0, Anagrelidum	D45 - czerwienica prawdziwa (z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie)	Bezpłatny
	Anagrelide Accord, kapsułki twarde, 0,5 mg	100 szt.			
	Anagrelide Accord, kapsułki twarde, 1 mg	100 szt.			
	Anagrelide Bluefish, kapsułki twarde, 0,5 mg	100 kaps.			
	Anagrelide Glenmark, kapsułki twarde, 0,5 mg	100 szt.			
	Anagrelide Ranbaxy, kapsułki twarde, 0,5 mg	100 kaps.			
	Anagrelide Stada, kapsułki twarde, 0,5 mg	100 kaps.			
	Anagrelide Vipfarm, kaps. twarde, 0,5 mg	100 szt.			
	Anagrelide Vipfarm, kaps. twarde, 1 mg	100 szt.			
	Anagrelide Zentiva, kapsułki twarde, 0,5 mg	100 kaps.			
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	D45 - czerwienica prawdziwa	Bezpłatny
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg			
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg			
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg			
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	D45 - czerwienica prawdziwa	Bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml			

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Kod i nazwa ICD-10	Poziom odpłatności
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml			
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml			
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml			
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml			
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml			
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but.po 250 ml)	1021.0, Hydroxycarbamidum	D45 - czerwienica prawdziwa	Bezpłatny
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.			
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	1098.0, Melphalanum	D45 - czerwienica prawdziwa	Bezpłatny
Peginterferonum alfa-2 α	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	D45 - czerwienica prawdziwa w przypadku pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cyto-redukcyjnego, kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego	Bezpłatny
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)			
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)			

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi. Jeśli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, należy przeprowadzić porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym ruksolitynibu (Jakavi®) jest leczenie czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych w ramach programu lekowego.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21. czerwca 2022 roku we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45) refundowanych jest w Polsce sześć substancji czynnych - etopozyd, hydroksymocznik, melfalan, anagrelid, pegyłowany IFN- α -2a oraz dakarbazyne. Refundacja odbywa się w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności bezpłatnie (Obwieszczenie MZ 2022).

W Tab. 17 przedstawiono wykaz refundowanych preparatów w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, wnioskowana interwencja (ruksolitynib) jest jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. Zgodnie z aktualnym postępowaniem medycznym, u pacjentów będących w grupie wysokiego ryzyka zakrzepowego, tzn. w wieku > 60 lat i/lub z dodatnim wywiadem zakrzepowym, rekomenduje się leczenie cytoredukcyjne. Terapii takiej wymagają również pacjenci będący w grupie niskiego ryzyka zakrzepowego, tzn. w wieku < 60 lat i bez wywiadu zakrzepowego, którzy źle tolerują upusty krwi lub potrzebują częstych upustów, a także z postępującą lub objawową splenomegalią i postępującą leukocytozą.

Leczenie pierwszego rzutu obejmuje podanie hydroksymocznika lub interferonu- α (u pacjentów poniżej 40 roku życia) (PTOK 2020). Wytyczne praktyki klinicznej zalecają, że w momencie wystąpienia oporności lub nietolerancji na leczenie pierwszej linii (HU/IFN- α) możliwa jest zamiana leku - hydroksymocznik na interferon- α lub odwrotnie. U pacjentów, którzy nie tolerują interferonu- α można rozpocząć leczenie pegyłowanym interferonem- α . Leczenie ruksolitynibem rekomenduje się w terapii drugiego rzutu, w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na leczenie hydroksymocznikiem.

Część wytycznych klinicznych wskazuje na stosowanie interferonu i ruksolitynibu w ramach II linii leczenia. *Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines 2020* podaje, że peg-IFN

i ruksolitynib stosowane są w ramach drugiej linii leczenia u pacjentów z czerwienicą prawdziwą wysokiego ryzyka, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie pierwszego rzutu - hydroksymocznik. Ruksolitynib jest również stosowany w ramach II linii leczenia u pacjentów, u których objawy choroby są ciężkie i nie da się ich kontrolować za pomocą standardowej terapii. Wytyczne *European Society for Medical Oncology 2015*, *Canadian MPN Group 2015* i *European LeukemiaNet 2021* podają, że terapia drugiego rzutu obejmuje zamianę HU na IFN i odwrotnie (IFN na HU) lub stosowanie ruksolitynibu. Eksperti ELN podkreślają, że IFN powinien być podawany pacjentom młodym, którzy wymagają długotrwałego leczenia. Wytyczne *Korean Society of Hematology MPN Working Party 2020* podają, że w drugiej linii leczenia podaje się ruksolitynib lub pegylowany IFN- α u pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

W przypadku braku dostępności ruksolitynibu, postępowanie u pacjentów z populacji docelowej jest zindywidualizowane, zależne od czynników takich jak wiek pacjenta, czy oczekiwana długość życia, przez co przyjmuje charakter najlepszej dostępnej terapii (ang. *best available therapy*, BAT). W przypadku braku tolerancji na leczenie II linii możliwe jest stosowanie busulfanu, anagrelidu, radioaktywnego fosforu lub pipobromanu oraz wzięcie udziału w badaniu klinicznym.

Pegylowany IFN- α -2a (Pegasys®), zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21. czerwca 2022 roku, jest refundowany w leczeniu czerwienicy prawdziwej. Refundacja odbywa się w ramach chemioterapii z poziomem odpłatności bezpłatnie. Refundacja pegylowanego IFN- α -2a (Pegasys®) dotyczy leczenia czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45) w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego oraz kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego (Obwieszczenie MZ 2022).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Pegasys® nie posiada zarejestrowanego wskazania do leczenia czerwienicy prawdziwej (ChPL Pegasys®). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, istnieje możliwość podawania pegylowanego IFN- α -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej, co uzasadnia możliwość pozarejestrowanego stosowania preparatu Pegasys® (PTOK 2020).

Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących terapii ruksolitynibem znajduje się w rozdziale 2.1.6.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji (ruksolitynibu) będzie najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*, BAT) oraz IFN- α . Przez BAT rozumie się dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub jej objawów. Przez IFN- α rozumie się ogólnie grupę interferonów alfa, bez rozróżniania poszczególnych podtypów. Ze względu na refundację pegylowanego IFN- α -2a (Pegasys®) przedstawiono jego szczegółową charakterystykę jako komparatora.

W Tab. 18 zestawiono wybrane komparatory wraz z uzasadnieniem wyboru.

Tab. 17 Wykaz refundowanych preparatów w leczeniu czerwienicy prawdziwej, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2022r.

Substancja czynna	Nazwa leku	Poziom odpłatności
Anagrelidum	Anagrelid Aurovitas Anagrelide Accord Anagrelide Bluefish Anagrelide Glenmark Anagrelide Ranbaxy Anagrelide Stada Anagrelide Vipharm Anagrelide Zentiva	Bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac	Bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe Etopozyd Accord	Bezpłatny
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva Hydroxyurea medac	Bezpłatny
Melphalanum	Alkeran	Bezpłatny
Peginterferonum alfa-2 α	Pegasys	Bezpłatny

Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
BAT (ang. <i>best available therapy</i>)	<ul style="list-style-type: none"> praktyka kliniczna w Polsce i na świecie (terapia lekowa leczeniem z wyboru u pacjentów z czerwienicą prawdziwą i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych); zindywidualizowane postępowanie terapeutyczne u pacjentów w przypadku braku tolerancji na leczenie drugiej linii (ruksolitynib), zależne od czynników takich jak wiek pacjenta czy oczekiwana długość życia; uznanie BAT za odpowiedni komparator ruksolitynibu w analizach składowych wraz z wnioskiem o refundację przez G-BA (Niemcy) oraz SMC (Szkocja);
IFN-α	<ul style="list-style-type: none"> według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, pierwsza linia leczenia czerwienicy prawdziwej (obok hydroksymocznika) oraz pierwsza opcja terapeutyczna w przypadku nietolerancji hydroksymocznika podawanego w leczeniu pierwszego rzutu (stosowanie w II linii leczenia obok ruksolitynibu);

4.2 Charakterystyka komparatora

4.2.1 Interferon

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące peginterferonu alfa-2a. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Pegasys®). W Tab. 19 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 19 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Pegasys®, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 180 mikrogramów peginterferonu alfa-2a* w 1 ml roztworu. Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. EAN: 5909990984718
--	---

Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, interferony. Kod ATC: L03AB11
Substancja czynna	peginterferon alfa-2a
Dawkowanie	<p><u>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B - dorośli pacjenci</u> W pzw B zarówno z obecnością antygenu HBeAg, jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys® w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni.</p> <p><u>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C</u> <i>Leczenie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych</i> Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys® w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii. <i>Dorośli pacjenci uprzednio leczeni</i> Zalecaną dawką produktu Pegasys® w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p><u>Dorośli pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV</u> Zalecaną dawką produktu Pegasys® stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni.</p>
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania	<p>Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys®) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksygli-kolu polietylenowego). Produkt Pegasys® wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.</p> <p>Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikiem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.</p>

*Substancja czynna, peginterferon alfa-2a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa-2a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bismonometoksyglikiem polietylenowym.

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W Tab. 20 przedstawiono status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.

Tab. 20 Status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 20.06.2002 FDA: 16.10.2002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B</u> <i>Dorośli pacjenci</i> Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pzw B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-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. <i>Dzieci i młodzież w wieku 3 lata i starszych</i> Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu pzw B z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (HBe-Ag) 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. W zakresie decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci i młodzieży.</p> <p><u>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C</u> <i>Dorośli pacjenci</i> Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pzw C) u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby.</p>

	<i>Dzieci i młodzież w wieku lat 5 i powyżej</i> Produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na pzw C, wcześniej nieleczonych, i ze stwierdzonym HCV RNA.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	zr pharma& GmbH Hietzinger Hauptstrasse 37 1130 Wien Austria

4.2.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B u dorosłych pacjentów

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji profil bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys® u osób z pzw (przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby) typu B był podobny do stwierdzanego u osób z pzw C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z pzw B leczonych produktem Pegasys® w monoterapii w porównaniu do pacjentów z pzw C leczonych produktem Pegasys® w monoterapii. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88% pacjentów leczonych produktem Pegasys® wobec 53% pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6% pacjentów leczonych produktem Pegasys® i 4% pacjentów leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych prowadziły do wycofania leczenia u 5% pacjentów leczonych produktem Pegasys®, podczas gdy mniej niż 1% pacjentów wycofało się z leczenia lamiwudyną z tych samych powodów. Częstość wycofania się z leczenia pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych w przypadku produktu Pegasys® jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem Pegasys® 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawek lub przerwania terapii.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie

Ogólnie profil bezpieczeństwa dla produktu Pegasys® w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie był podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach klinicznych u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, w których ekspozycja pacjentów na leczenie trwała 48 lub 72 tygodnie, częstość przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w czasie leczenia produktem Pegasys® i rybawiryną wyniosła odpowiednio 6 i 7%, w ramieniu otrzymującym 48 tygodniowe leczenie, oraz 12 i 13% w ramieniu z 72 tygodniowym leczeniem. Podobnie u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością częstość przerwania w trakcie leczenia produktem Pegasys® z rybawiryną była wyższa w ramionach z leczeniem trwającym 72 tygodnie (13 i 15%) niż w trakcie leczenia

trwającego 48 tygodni (6 i 6%). Pacjenci, którzy przerwali wcześniejszą terapię pegylovanym interferonem alfa 2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy byli wyłączeni z rekrutacji do badania.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishak od 3 do 6) i wyjściową liczbą płytek krwi o wartości 50 000 komórek/mm³ byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26% pacjentów z poziomem hemoglobiny < 10 g/dl), neutropenię (30% pacjentów z liczbą neutrofilów < 750 komórek/mm³) i trombocytopenię (13% z liczbą płytek < 50 000 komórek/mm³).

Współistniejące zakażenie HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych produktu Pegasys® stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną był podobny do obserwowanego u pacjentów z monoinfekcją HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, u których stosuje się leczenie skojarzone produktem Pegasys® i rybawiryną, zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością ≥ 1 i 2%: zwiększenie stężenia kwasu mlekowego/kwasica mleczanowa, grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szum uszny, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni warg, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie produktem Pegasys® było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4+. Efekt ten był odwracalny i ustępował po redukcji dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie produktu Pegasys® nie miało negatywnego wpływu na wartości kontrolne HIV RNA podczas leczenia lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Ograniczone dane są dostępne u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ < 200 μ l.

Tabela uwzględniająca działania niepożądane leku

Tabela Tab. 21 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys® w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys® z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Działania niepożądane leku opisane w badaniach klinicznych przedstawione zostały w tabeli zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to < 1/10), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do < 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000). W przypadkach zgłaszanych spontanicznie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, częstość występowania danego objawu jest nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup objawów o odrębnej częstości występowania, poszczególne działania niepożądane przedstawione są według malejącej rangi powikłań.

Tab. 21 Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys® osób z pzw B lub pzw C lub w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów z pzw C w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg	zapalenie płuc, zakażenie	zapalenie wsierdzia,		posocznica

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		oddechowych, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	skóry	zapalenie ucha zewnętrznego,		
Nowotwory łagodne i złośliwe			Nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	Niedokrwistość aplastyczna	Wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczень rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	Samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	Odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt KoyanagiHarada
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	Cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	Myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne		Stan maniakalny, Zaburzenia dwubiegunowe, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	Neuropatia obwodowa	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego		Niedokrwienie mózgu

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	Krwotok do siatkówki	Neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	Utrata widzenia	Surowicze odwarstwienie siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy, ból uszu	Utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatania serca		Zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, dławica, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, częstoskurcz nadkomorowy		
Zaburzenia naczyniowe		Nagle zaostrzenie	nadciśnienie	Krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		Obwodowe niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	Duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	Śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		Tętnicze nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połknięcia, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawa-	Krwawienia z przewodu pokarmowego	Wrzód trawienny, zapalenie trzustki		Niedokrwienne zapalenie jelit, pigmentacja języka

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		niem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	Niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	tysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	łuszczyca, pokrzywka, egzema, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			Zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów	Ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni		Zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Niewydolność nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	Ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała				
Urazy, zatrucia i powikłania związane z podaniem				Przedawkowanie leku		

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
---------------	---------------	--------	----------------	--------	---------------	-------------------

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

§ Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt Tętniczne nadciśnienie płucne.

4.2.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.2.1.4 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

4.2.2 Najlepsza dostępna terapia

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące substancji czynnych stosowanych jako najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*, BAT) w badaniach RESPONSE. Opisano po jednym leku z podgrupy wg kodu ATC (Tab. 22). Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem tych leków zestawiono w Tab. 23.

Tab. 22 Substancje czynne stosowane w ramach najlepszej dostępnej terapii (ang. *best available therapy*, BAT) w badaniach RESPONSE.

Substancja czynna (nazwa handlowa)	Kod ATC	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie
Interferon/pegylowany interferon (Pegasys) (ChPL Pegasys)	Szczegółowa charakterystyka w rozdziale 4.2.1.		
Pipobroman (Vercyte) (ChPL Vercyte)	L01AX02 Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy	Vercyte zawiera substancję czynną pipobroman, który jest pochodną piperazyny o strukturze chemicznej podobnej do innych czynników alkilujących DNA. Dokładny mechanizm działania jest nieznan, jednak podejrzewa się, iż pipobroman dołącza do DNA resztę alkilową (CH ₃), co zaburza jego syntezę i prowadzi do śmierci komórki. Wg ChPL z Francji i Włoch, Vercyte (pipobroman) jest wskazany do leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą oraz przewlekłej białaczki szpikowej.	Leczenie pierwotnej czerwienicy (choroba Vasqueza) u pacjentów nietolerujących lub opornych na hydroksymocznik
Anagrelid (Anagrelid Aurovitas) (ChPL Anagrelid Aurovitas)	L01XX35 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe	Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenylo-3',5'-cAMP. W badaniach z wykorzystaniem hodowli komórkowych anagrelid hamował ekspresję czynników transkrypcyjnych, w tym GATA-1 i FOG-1. W efekcie prowadzi to do zmniejszonej produkcji płytek krwi. W badaniach in vitro megakariocytopoezy u ludzi ustalono, że hamujące działanie anagrelidu na tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów 10 oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidii.	Leczenie nadpłytkowości samoistnej
Lenalidomid (Lenalidomide Accord) (ChPL Lenalidomide Accord)	L04AX04 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki o działaniu immunosupresyjnym, inne leki o działaniu immunosupresyjnym	Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową w kompleksie ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT.	Leczenie szpiczaka mnogiego, zespołów mielodysplastycznych, chłoniaka z komórek płaszczka, chłoniaka grudkowego
Pomalidomid (Imnovid) (ChPL Imnovid)	L04AX06 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne	Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych.	Leczenie szpiczaka mnogiego

Tab. 23 Działania niepożądane leków stosowanych w terapii czerwienicy prawdziwej, które były stosowane w ramach najlepszej dostępnej terapii (ang. *best available therapy*, BAT) w badaniach RESPONSE.

Substancja czynna (nazwa handlowa)	Najczęściej obserwowane działania niepożądane
Interferon/pegylowany interferon (Pegasys) (ChPL Pegasys)	Szczegółowa charakterystyka w rozdziale 4.2.1.
Pipobroman (Vercyte) (ChPL Vercyte)	Zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia trawienia, takie jak nudności, wymioty, biegunka lub skurcze brzucha. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypki skórne. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, czasami nieodwracalne. Zaburzenia wątroby: zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (częstość nieznana). Złośliwe nowotwory łagodne (w tym torbiele i polipy).
Anagrelid (Anagrelid Aurovitas) (ChPL Anagrelid Aurovitas)	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z anagrelidem były: ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, zatrzymanie płynów i nudności - obydwie u około 6% pacjentów oraz biegunka występująca u 5% pacjentów. Takich działań niepożądanych można się spodziewać na podstawie właściwości farmakologicznych anagrelidu (hamowanie PDE III). Stopniowe dostosowanie dawki może pomóc w ograniczeniu tych działań.
Lenalidomid (Lenalidomide Accord) (ChPL Lenalidomide Accord)	Działania niepożądane związane są z występowaniem ciężkich działań niepożądanych takich jak zapalenie płuc i zakażenie płuc, niedociśnienie tętnicze, odwodnienie, niewydolność nerek, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość (noworozpoznany szpiczak mnogi), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, neutropenia 4. Stopnia (szpiczak mnogi), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, neutropenia 3. lub 4. stopnia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia 3. lub 4. Stopnia (zespoły mielodysplastyczne), neutropenia, zatorowość płucna, biegunka (chłoniak z komórek płaszczka), gorączka neutropeniczna, zatorowość płucna, zapalenie płuc (chłoniak grudkowy).
Pomalidomid (Imnovid) (ChPL Imnovid)	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. Stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), trombocytopenia (27,3%) i niedokrwistość (14,0%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (11,5%). Do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,0%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (2,9%), zatorowość płucna (2,9%), grypa (2,9%) i ostra niewydolność nerek (2,9%) (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. Stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (1,7%) (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem).

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W 2015 roku, Europejska Agencja Leków opracowała dokument uzasadniający rozszerzenie wskazania do stosowania ruksolitynibu o leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. Rozszerzenie wskazania zostało przygotowane w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego RESPONSE. Do badania kwalifikowano pacjentów z czerwienicą prawdziwą oraz opornością/nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem w oparciu o kryteria *European LeukemiaNet* (ELN). W badaniu oceniano punkty końcowe takie jak odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zarówno kontrolę hematokrytu, jak i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej. W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano odsetek pacjentów, u których odpowiedź na leczenie (kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony) utrzymała się do 48 tyg. oraz odsetek pacjentów, którzy w 32 tyg. osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną (EMA 2015).

Pacjenci z czerwienicą prawdziwą znajdują się w grupie wysokiego ryzyka powikłań naczyniowych, które związane są z zaawansowanym wiekiem, zakrzepicą i leukocytozą, a także skróconą długością życia (Passamonti 2017). Zwiększona liczba białych krwinek może mieć istotne znaczenie w patogenezie zakrzepicy. Leukocytoza, która występuje u pacjentów z PV jest czynnikiem ryzyka u tych chorych. U pacjentów z PV i liczbą WBC $> 15 \times 10^9/l$ obserwuje się istotny wzrost ryzyka zakrzepicy i gorsze przeżycie. Leukocytozę uznaje się również za niezależny predyktor transformacji do białaczki (CEMPO 2018). Ryzyko transformacji białaczkowej związane jest z poznanymi czynnikami ryzyka takimi jak starszy wiek, nieprawidłowy kariotyp i WBC $> 5 \times 10^9/l$ (Canadian MPN Group 2015). Niewielki odsetek pacjentów (ok. 10%) doświadcza przejścia PV w post-PV MF, z postępującą splenomegalią, objawami związanymi z MF i niedokrwistością. Ewolucja do MF jest trudna do przewidzenia, chociaż liczba WBC $> 15 \times 10^9/l$ i obciążenie zmutowanymi allelami genu *JAK2* $> 50\%$ wskazują na większe ryzyko progresji choroby (Canadian MPN Group 2015). Wcześniejsze występowanie zakrzepicy żyłnej negatywnie wpływa na przeżycie całkowite (BSH 2018). Zakrzepica jest główną przyczyną zgonów u nieleczonych pacjentów, których mediana przeżycia wynosi 18 miesięcy, dlatego głównym celem leczenia pacjentów z PV jest zapobieganie zdarzeniom

naczyniowym, redukcja objawów związanych z chorobą i opóźnienie progresji choroby (Pan-London 2020, Kiladjian 2020). Zmniejszenie ryzyka zakrzepicy pozwala na wydłużenie czasu przeżycia (Canadian MPN Group 2015). Utrzymanie hematokrytu poniżej 45% jest istotne z punktu widzenia prowadzonego leczenia, ponieważ wykazano, że wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i poważnej zakrzepicy (EMA 2015). Niedobór żelaza spowodowany przeprowadzanymi zabiegami flebotomii (w celu utrzymania Ht < 45%) może przebiegać bezobjawowo lub może prowadzić do powikłań takich jak problemy poznawcze, problemy z koncentracją, zawroty głowy, zmęczenie, bóle głowy i syndrom niespokojnych nóg (ang. *Restless Legs Syndrome*, RLS) (BSH 2018, Vannucchi 2015). Obecność splenomegalii u pacjentów z PV wiąże się z krótszym całkowitym przeżyciem i zwiększonym ryzykiem transformacji zarówno do mielofibrozy (MF), jak i ostrej białaczki szpikowej (AML) (BSH 2018).

W opracowanym dokumencie EMA stwierdza, że badanie RESPONSE dostarczyło przekonujących dowodów na skuteczność kliniczną ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest odpowiedź na leczenie. EMA podkreśla jednak, że wymagana jest dalsza obserwacja dotycząca efektów płynących z długoterminowego stosowania ruksolitynibu. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), na podstawie punktów końcowych dotyczących kontroli hematokrytu, zmniejszenia objętości śledziony oraz całkowitej remisji hematologicznej uznał korzyść terapeutyczną płynącą ze stosowania ruksolitynibu oraz uznał ważność przedstawionych punktów końcowych. Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- kontrola hematokrytu,
- zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$,
- całkowita remisja hematologiczna,
- zmiana kwalifikacji do flebotomii,
- ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów,
- inne punkty końcowe raportowane w badaniach.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 24) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 4.2.1.4. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 24 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (ang. *best available therapy*, BAT) oraz IFN- α .

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych.

Preparat Jakavi® (ruksolitynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45)”, dając szansę pacjentom na zatrzymanie progresji choroby i poprawę jakości życia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia oraz stanem sprawności 0 - 2 wg ECOG, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów <i>European LeukemiaNet</i> oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych definiowane jako wiek >60 roku życia lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości.
Interwencja (I)	Ruksolitynib (Jakavi®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>, BAT) definiowana jako brak terapii lub każde dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub jej objawów, IFN-α
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> kontrola hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$, całkowita remisja hematologiczna, zmiana kwalifikacji do flebotomii, ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów, inne punkty końcowe raportowane w badaniach. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne badania wtórne

8 Aneks

8.1 Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT

Tab. 26 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania ruksolitynibu (Jakavi®) we wskazaniach innych niż leczenie czerwienicy prawdziwej.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia Rady Przejrzystości nr 353/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku Opinia nr 176/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r. AOTMiT	Samoistne włóknienie szpiku (ICD-10: D47.1) - leczenie pomostowe przed allo-HST w ramach procedury RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych , w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi® (ruksolitynib), tabletki 20 mg, we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) - leczenie pomostowe przed allo - HST. Uzasadnienie opinii: Pacjenta nie można włączyć do Programu Lekowego B.81, ponieważ nie spełnia kryteriów kwalifikacji (brak powiększenia śledziony). Pomimo standardowego leczenia, pacjent wymagał zwiększenia dawkowania enkor-tonu do 30 mg/d oraz musiał mieć przetaczaną krew, co wskazuje na małą skuteczność terapii. Śledziona uległa zmniejszeniu, co mogło być opóźnionym skutkiem stosowania ruksolitynibu. Można przypuszczać, że zastosowanie Jakavi może być wskazaną opcją terapeutyczną przed allo-HST.	Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi® (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) - leczenie pomostowe przed allo-HST, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Uwzględniono wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o pięć badań obserwacyjnych, które sugerują, że w populacji chorych z samoistnym włóknieniem szpiku, ruksolitynib podawany przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (HCT) może poprawiać rezultaty tej metody leczenia. Pod uwagę wzięto również fakt, że chory kwalifikuje się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, ale nie spełnia kryteriów kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem w aktualnie finansowanym programie lekowym. Wnioskowana terapia jest zalecana jako przygotowanie do allo-HCT przez wytyczne PTOK 2020. Jednocześnie na podstawie rekomendacji klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.
Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku	Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych , w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi® (ruksolitynib), tabletki 20 mg, we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1).	Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi® (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia nr 166/2020 z dnia 16 grudnia 2020 r AOTMiT		<p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z wtórnym włóknieniem szpiku, u których brak jest powiększenia śledziony, a którzy kwalifikują się do allo-HCT oraz mała liczba pacjentów z wtórną mielofibrozą biorących udział w badaniach.</p> <p>Należy podkreślić, że realizowany w Polsce program lekowy uwzględnia stosowanie ruksolitynibu w 2 linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem i interferonem. Nie wiadomo jaka jest skuteczność obecnie stosowanej technologii, więc nie ma dowodu, że wyczerpano możliwości dostępnego w Polsce leczenia. Pozytywna decyzja byłaby złamaniem zasad aktualnego programu lekowego.</p>	<p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Nie odnaleziono badań randomizowanych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z wtórnym włóknieniem szpiku, bez powiększenia śledziony, którzy kwalifikują się do allo-HCT. Brak jest zatem wiarygodnych doniesień naukowych pozwalających na jednoznaczne określenie skuteczności ocenianego leku w analizowanej populacji.</p> <p>Ponadto należy podkreślić, że z opisu załączonego do zlecenia nie wynika jaka jest skuteczność obecnie stosowanego leczenia peginterferonem alfa-2a. Istnieją zatem wątpliwości, czy u chorego wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 291/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku</p> <p>Opinia nr 142/2020 z dnia 4 listopada 2020 r AOTMiT</p>	<p>Włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10:D47) - leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej, w ramach RDTL</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi® (ruksolitynib), tabletki 5 mg, opak. 56 tabl., we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) - leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>U omawianego pacjenta nie jest możliwe przeprowadzenie terapii z wyboru opartej na allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) z powodu braku zgodnego dawcy rodzinnego, a przeszczep od dawcy niespokrewnionego jest obarczony wysokim ryzykiem powikłań zagrażających życiu. Produkt leczniczy Jakavi® był pozytywnie oceniany w Agencji w zbliżonych wskazaniach na populacji dorosłej (w 2014, 2016 oraz 2019 r.) oraz we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) - wznova po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach RDTL (w 2020 r.). Odnaleziono i włączono do analizy jedną publikację (Ishida 2020), w której przedstawiono opis przypadku pacjenta w wieku 14</p>	<p>Opinia:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi® (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) - leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Ze względu na rzadki charakter choroby, a tym samym niewielką liczbę dostępnych dowodów naukowych dotyczących analizowanego wskazania i populacji pediatrycznej, ocenę skuteczności leku oparto na podstawie opisu przypadku.</p> <p>U analizowanego, w badaniu Ishida 2020, 14-letniego pacjenta z mielofibrozą przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych oraz włączono terapię ruksolitynibem. Remisja choroby utrzymywała się co najmniej przez 3 lata i 3 miesiące (ostatnia wizyta kontrolna zaraportowana w badaniu).</p> <p>Wzięto pod uwagę również fakt, że na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>lat z nadpłytkowością samoistną, u którego rozwinęła się m.in. mielofibroza i który otrzymał ruksolitynib. 5 miesięcy później raportowano rozwój ostrej białaczki szpikowej. U pacjenta przeprowadzono HLA-HSCT (przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy zgodnego w układzie zgodności tkankowej) i podczas ostatniej wizyty kontrolnej pozostawał w całkowitej remisji (3 lata i 3 miesiące od pierwszej diagnozy).</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 236/2020 z dnia 21 września 2020 roku</p> <p>Opinia nr 119/2020 z dnia 23 września 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Mielofibroza (ICD10: D47.1) - wznova po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi® (ruksolitynib), tabletki 20 mg, we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) - wznova po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wnioski autorów odnalezionych badań, dotyczących populacji zbliżonych, sugerują, że zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej może zmniejszyć objawy choroby, zredukować nasilenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz poprawić jakość życia chorego.</p> <p>Korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu potwierdza również opinia ekspercka, w której podkreśla się, że ruksolitynib wpływa na zmniejszenie objawów ogólnych (gorączki, poty nocne, świąd), dolegliwości bólowych kości i mięśni, poprawę stanu ogólnego, wzrost masy ciała, co prowadzi do znacznej poprawy jakości życia.</p> <p>Wydaje się zatem, że choć ruksolitynib nie stanowi opcji terapeutycznej prowadzącej do wyleczenia, to może znacznie poprawić jakość życia chorych.</p>	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jakavi® (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) - wznova po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych po zabiegu splenektomii.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Jakavi® tj. leczenie objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (ang. <i>myelofibrosis</i>, MF), aczkolwiek szczegółowa charakterystyka chorego wskazuje na populację ograniczoną do chorych z mielofibrozą po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii.</p> <p>W ocenie klinicznej uwzględniono opisy przypadków dotyczące zastosowania ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii (2 publikacje) oraz zastosowania ruksolitynibu u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (2 publikacje).</p> <p>Wyniki ww. badań, dotyczących zbliżonych populacji, sugerują, że zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej może zmniejszyć objawy choroby, zredukować nasilenie choroby GVHD - przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz poprawić jakość życia. Ruksolitynib, mimo że nie stanowi opcji terapeutycznej prowadzącej do wyleczenia, może znajdować zastosowanie w opiece paliatywnej.</p> <p>Ponadto nie odnaleziono, zarówno aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących analizowanego wskazania, jak również</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			możliwej do zastosowania technologii alternatywnej dla ocenianego leku w tej populacji chorych.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 9 marca roku</p> <p>Opinia nr 29/2020 z dnia 13 marca 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji <i>STAT1</i> oraz <i>NCF1</i>, w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi® (ruksolitynib), tabletki 20 mg, we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji <i>STAT1</i> oraz <i>NCF1</i>.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wniosek dotyczy pacjentki, która choruje od 6 miesięcy życia i była od tego czasu wielokrotnie hospitalizowana. Nigdy nie udało się uzyskać istotnej, trwałej poprawy. W 2019 r. stwierdzono obraz grzybiczych zmian śluzówkowej, pogłębia się aplazja szpiku. Obecnie stan pacjentki stopniowo się pogarsza, a postęp choroby może doprowadzić do nieodwracalnych zmian narządowych i utraty życia.</p> <p>W czterech odnalezionych opisach przypadku leczenie ruksolitynibem skutkowało ustąpieniem objawów kandydozy skórno-śluzówkowej i poprawą ogólnego stanu pacjenta. W dwóch z odnalezionych prac wskazano, że przerwanie leczenia ruksolitynibem, skutkowało szybkim nawrotem objawów kandydozy skórno-śluzówkowej (w przedziale czasowym od kilku do kilkunastu dni od zaprzestania podawania leku). W trzech odnalezionych pracach podczas leczenia ruksolitynibem u pacjentów z kandydozą skórno-śluzówkową i mutacją w genie <i>STAT1</i> stwierdzono wystąpienie infekcji bądź nasilenie infekcji współistniejących, wywołanych przez drobnoustroje inne niż kandydoza.</p>	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ruksolitynibu we wskazaniu przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa z obecnością mutacji w genach <i>STAT1</i> oraz <i>NCF1</i>.</p> <p>Uzasadnienie opinii: W ramach analizy klinicznej odnaleziono 5 opisów przypadków, gdzie zastosowano ruksolitynib w leczeniu osób ze zidentyfikowaną mutacją w genie <i>STAT1</i>. Cztery spośród wymienionych opisów przypadków wskazują na ustępowanie objawów kandydozy skórno-śluzówkowej po zastosowaniu wnioskowanej technologii lekowej oraz nawroty objawów po zaprzestaniu stosowania terapii.</p> <p>W trzech spośród odnalezionych publikacji, które odnosiły się do bezpieczeństwa podczas leczenia ruksolitynibem u pacjentów z kandydozą skórno-śluzówkową i mutacją w genie <i>STAT1</i>, stwierdzono wystąpienie infekcji bądź nasilenie infekcji współistniejących, wywołanych przez drobnoustroje inne niż <i>Candida spp.</i></p> <p>Wyniki te jednak należy traktować z ostrożnością, ponieważ przytoczone doniesienia są dowodami naukowymi niskiej jakości. Dodatkowo odnoszą się jedynie do zastosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów, u których zidentyfikowano tylko mutację genu <i>STAT1</i>. Ograniczenia te wynikają z rzadkiego charakteru choroby. Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do zastosowania ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 24/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku	Ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0) w ramach RDTL	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego</p>	<p>Opinia:</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Opinia nr 3/2018 z dnia 8 lutego 2018 r. AOTMiT</p>		<p>dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi® (ruksolitynib), 5 mg, 56 tabl., we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest odmienne od wskazania rejestracyjnego. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Jakavi® w ALL Ph-. Dodatkowo, część publikacji dotyczących stosowania ruksolitynibu u pacjentów z ALL dotyczy postaci ALL „podobnej do ALL Ph+” (Ph-like ALL, BCR-ABL1-like Bcell ALL. W piśmiennictwie światowym znaleziono tylko wzmiankę o 5 pacjentach z oporną na leczenie B-ALL Ph- (JAK2+). Lek ma silne i groźne działania uboczne, które u pacjentów z zaawansowaną, oporną na leczenie ostrą białaczką limfocytową może powodować zgon. Narasta ryzyko zakażeń i zwiększenie stężenia lipidów.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph-.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dowodzących skuteczności wnioskowanego leku. W ramach analizy klinicznej wskazano dwie publikacje. Jedna z nich dotyczyła jednoramiennego badania, do którego włączono 38 pacjentów, ale tylko dwóch z nich odpowiadało wnioskowanej populacji. Jednakże w ramach przedstawionych wyników nie odniesiono się do skuteczności wnioskowanej technologii. Drugą publikację stanowił abstrakt opisujący 2 pacjentów z oporną na leczenie B-ALL Ph- (JAK2+). U pacjentki przerwano podawanie leku z powodu niewydolności oddechowej i pogorszenia stanu psychicznego. Natomiast u drugiego pacjenta wykazano cztery tygodnie poprawy klinicznej i wyraźne zmniejszenie liczby blastów. Jednakże pacjent zmarł sześć tygodni po rozpoczęciu terapii ruksolitynibem. Przyczyną śmierci było zdarzenie kardiologiczne, spowodowane współistniejącymi chorobami.</p> <p>Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wymieniają wnioskowanej technologii jako interwencji możliwej do zastosowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Ph-.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, należy wskazać, że brakuje jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo omawianej technologii w ocenianym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2016, 78/2016, 79/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 48/2016 z dnia 5 sierpnia 2016 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib), w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”, w ramach odrębnej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie, pod warunkiem przyjęcia instrumentu podziału kosztów ryzyka, który zapewni osiągnięcie przyjętego progu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib), w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem przyjęcia instrumentu podziału ryzyka, który zapewni osiągnięcie przyjętego progu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza,</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>Dowody kliniczne umiarkowanej jakości (badania COMFORT-1 i COMFORT-2) wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia niektórych objawów towarzyszących mielofibrozie. Lek jest rekomendowany przez ekspertów, jest refundowany w prawie wszystkich krajach europejskich. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną nie wykazano wpływu pozytywnego na przeżycie całkowite, co może wynikać z oczekiwanego czasu przeżycia około 10 lat. Brak jest opublikowanych w formie pełnotekstowej danych dotyczących parametrów o kluczowym znaczeniu, takich jak wpływ na wtórnienie szpiku oraz obraz krwi. Również wyniki dotyczące jakości życia są słabej jakości. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Zdaniem jednego z polskich ekspertów grupa chorych, którzy spełniają kryteria włączenia do programu, nie ma innych opcji leczniczych.</p>	<p>że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Wyniki fazy randomizowanej badania wskazują istotną statystycznie różnicę na korzyść ruksolitynibu (RUX) prawdopodobieństw zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (surogatowy punkt końcowy) względem poziomu wyjściowego w porównaniu z najlepszą możliwą terapią (BAT) w 24 i 48 tyg. obserwacji, przy czym należy mieć na uwadze, że redukcja rozmiaru śledziony niesie dla pacjenta istotne klinicznie korzyści.</p> <p>Wpływ wnioskowanej interwencji na przeżycie wykazano w fazach otwartych przedstawionych badań, a nie fazach randomizowanych, a istotne różnice wskazują wyniki z 3-letniego okresu obserwacji po switchingu pacjentów na leczenie ruksolitynibem, więc pozytywne wyniki odnośnie przeżycia są wątpliwe.</p> <p>Niskiej jakości dane wskazują istotne różnice na korzyść ruksolitynibu przy ocenie wpływu na jakość życia (w domenach ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania w rolach, domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania).</p> <p>Należy pamiętać, że uzyskanie korzyści klinicznych wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemii, trombocytopenii i neutropenii o różnym stopniu nasilenia, w tym 3. i 4.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2014, 135/2014, 136/2014 z dnia 12 maja 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 120/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”, pod warunkiem takiego dostosowania kosztów leczenia, aby osiągnąć próg efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości (badania COMFORT - 1 i COMFORT - 2) wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia innych objawów towarzyszących</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib), w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność finansowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości (badania COMFORT - 1 i COMFORT - 2) wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o dużej skuteczności w leczeniu splenomegalii związanej z mielofibrozą, a także przyczynia się do zmniejszenia</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		mielofibrozie. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną wykazano pozytywny wpływ na przeżycie całkowite, chociaż istnieją różnice między badaniami COMFORT - 1 i COMFORT - 2. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Wytyczne kliniczne także wskazują na ruksolitynib jako cenną opcję terapeutyczną we wnioskowanych wskazaniach. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że leczenie przy pomocy ruksolitynibu wiąże się z wysokimi obciążeniami dla budżetu płatnika. W związku z tym faktem decyzja o finansowaniu ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu powinna być uzależniona od dostosowania kosztów leczenia do prognozy efektywności kosztowej.	innych objawów towarzyszących mielofibrozie. W badaniach dokumentujących skuteczność kliniczną wykazano pozytywny wpływ na przeżycie całkowite. Profil bezpieczeństwa leku należy uznać za akceptowalny. Wszystkie odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ruksolitynibu w terapii objawów towarzyszących mielofibrozie.

Tab. 27 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia czerwienicy prawdziwej preparatami innymi niż ruksolitynib.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 roku Rekomendacja nr 98/2021 z dnia 6 sierpnia 2021 r. Prezesa AOTMiT	stosowanie w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon alfa-2b), jako leku stosowanego w ramach chemioterapii, we wskazaniu: stosowanie w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii, w ramach istniejącej grupy limitowej (razem z pegylowanym interferonem), pod warunkiem ujednoczenia wskazań i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie stanowiska: Brak istotnej statystycznie różnicy efektu leczenia w odniesieniu do komparatora w badaniu PROUD-PV oraz predefiniowanej hipotezy statystycznej w planie analizy badania CONTI-PV nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do wielkości efektu lub miejsca w strategii le-	Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Besremi (ropeginterferon α -2b) w ramach katalogu chemioterapii w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. Uzasadnienie stanowiska: 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) oraz randomizowanym badaniu wraz z jego fazą przedłużoną (PROUD-PV/CONTI-PV). 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).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>czenia lekiem Besremi w analizowanym wskazaniu. Ponadto, dla 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 dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Dodatkowo analiza ekonomiczna nie pozwala na objęcie refundacją produktu Besremi, w związku z tym Rada proponuje zdecydowane obniżenie ceny leku.</p>	<p>Wg informacji podanej w dokumencie EMA 2018, ten punkt końcowy został uznany post-hoc jako pierwszorzędowy punkt końcowy. 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. Ponadto w badaniu CONTINUATION-PV wytyczne dotyczące prowadzenia terapii różnią się między ramieniem interwencyjnym a ramieniem porównawczym. 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 można zauważyć, że skuteczność ropegIFN w uzyskiwaniu kompletnej odpowiedzi hematologicznej (CHR - ang. <i>complete hematologic response</i>) nie jest wyróżniająca. 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. Należy zauważyć, że wyniki ropegIFN, mimo rzadszego podawania oraz przedstawionych wyników sugerujących bardziej korzystny profil bezpieczeństwa ogółem, wskazują na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku	pozarejestrowane, w tym czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45)	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum alfa-2a oraz substancję czynną peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestrowanych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w poszczególnych wskazaniach wymienionych w zleceniu. Rada bierze pod uwagę fakt, że niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu w wyniku pozytywnej decyzji. W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegyłowanej.</p>	-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r.	czerwienica prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie (ICD-10: D45)	<p>Opinia: Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Thromboreductin® (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Badania naukowe średniej jakości wskazują na skuteczność leku w obniżaniu liczby płytek u pacjentów z czerwienicą lub nadpłytkowościami innego typu. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, według których anagrelid jest wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym u pacjentów z trombocytozą w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Opinia eksperta Rady Przejrzystości jest zgodna z powyższymi rekomendacjami. Aktualne rekomendacje HAS i SMC zalecają refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.</p>	-
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2013 z dnia 4 lutego 2013</p> <p>Rekomendacja nr 23/2013 Prezesa AOTMiT</p>	czerwienica prawdziwa	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vercyte® (pipobroman) we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Pipobroman jest lekiem stosowanym w kolejnych cyklach leczenia po nieskutecznych upustach krwi, terapii hydroxymocznikiem, interferonem alpha lub w przypadkach przeciwwskazań do takiego leczenia.</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte® (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: Czerwienica prawdziwa.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, iż Vercyte® (pipobroman) jest lekiem stosowanym w kolejnych cyklach leczenia po nieskutecznych upustach krwi, terapii hydroxymocznikiem, interferonem alpha lub w przypadkach przeciwwskazań do takiego leczenia.</p>

Spis rycin

Ryc. 1 Klasyfikacja nowotworów krwiotwórczych według WHO (na podstawie Arber 2016).....	11
Ryc. 2 Szlak sygnałowy JAK - STAT oraz mutacje powszechnie występujące w nowotworach mieloproliferacyjnych (Tibes 2012).....	12
Ryc. 3 Algorytm diagnostyczny czerwienicy prawdziwej (na podstawie Tefferi 2020).....	15
Ryc. 4 Standaryzowane współczynniki zapadalności na czerwienicę prawdziwą według płci i grup wiekowych w województwie śląskim w latach 1994 - 1998 (Homenda 2003)...	19
Ryc. 5 Chorobowość na czerwienicę prawdziwą w zależności od wieku w USA w roku 2003 (Ma 2008).	20
Ryc. 6 Zapadalność na czerwienicę prawdziwą we Francji w latach 2005 - 2007 w zależności od wieku (Girodon 2009).	21
Ryc. 7 Schemat leczenia chorych na czerwienicę prawdziwą wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020).....	24

Spis tabel

Tab. 1 Kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej wg WHO (Arber 2016).	13
Tab. 2 Cechy różnicujące czerwienicę prawdziwą, wtórną i rzekomą (Szczeklik 2020).	16
Tab. 3 Objawy podmiotowe i przedmiotowe czerwienicy prawdziwej (Szczeklik 2020).....	17
Tab. 4 Chorobowość na czerwienicę prawdziwą na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.	20
Tab. 5 Zapadalność na czerwienicę prawdziwą na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.	21
Tab. 6 Kryteria nietolerancji/oporności pacjentów z czerwienicą prawdziwą na leczenie hydroksymocznikiem wg <i>European LeukemiaNet</i> (Barosi 2010).	24
Tab. 7. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu czerwienicy prawdziwej wg wytycznych praktyki klinicznej.	27
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu czerwienica prawdziwa u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem.	35
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	36
Tab. 10 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (RESPONSE, RESPONSE 2).	37
Tab. 11 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania ruksolitynibu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2022).	39
Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.	39
Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.....	40
Tab. 14. Opinia AOTMiT dotycząca leczenia wtórnego włóknienia szpiku po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF) ruksolitynibem (Jakavi®).	42
Tab. 15. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla ruksolitynibu.....	44
Tab. 16 Produkty lecznicze refundowane w leczeniu czerwienicy prawdziwej w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ 2022).	48
Tab. 17 Wykaz refundowanych preparatów w leczeniu czerwienicy prawdziwej, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2022r.....	52
Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów.....	52
Tab. 19 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.	52
Tab. 20 Status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.	53
Tab. 21 Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys® osób z pww B lub pww C lub w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów z pww C w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.	55
Tab. 22 Substancje czynne stosowane w ramach najlepszej dostępnej terapii (ang. <i>best available therapy</i> , BAT) w badaniach RESPONSE.....	60
Tab. 23 Działania niepożądane leków stosowanych w terapii czerwienicy prawdziwej, które były stosowane w ramach najlepszej dostępnej terapii (ang. <i>best available therapy</i> , BAT) w badaniach RESPONSE.....	61

Tab. 24 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	64
Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	65
Tab. 26 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania ruksolitynibu (Jakavi®) we wskazaniach innych niż leczenie czerwienicy prawdziwej.	66
Tab. 27 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia czerwienicy prawdziwej preparatami innymi niż ruksolitynib.	72

Piśmiennictwo

- Agarwal 2015** Agarwal MB, Malhotra H, Chakrabarti P, Varma N, Mathews V, Bhattacharyya J, Seth T, Gayathri K, Menon H, Subramanian PG, Sharma A, Bhattacharyya M, Mehta J, Vaid AK, Shah S, Aggarwal S, Gogoi PK, Nair R, Agarwal U, Varma S, Prasad SV, Manipadam MT. Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2015 Jan-Mar;36(1):3-16. doi: 10.4103/0971-5851.151770. PMID: 25810569; PMCID: PMC4363847.
- AJH 2021** Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2021 Jan;96(1):145-162. doi: 10.1002/ajh.26050. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33197049.
- Alberta Health Services 2020** <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe009-pv.pdf> [dostęp: 14.05.2021]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, sierpień 2016
- Arber 2016** Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254.
- Barosi 2010** Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, Kiladijan JJ, Lengfelder E, Mesa R, Mc Mullin MF, Passamonti F, Reilly JT, Vannucchi AM, Barbui T. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010 Mar;148(6):961-3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x. Epub 2009 Nov 23. PMID: 19930182.
- BSH 2018** McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, Garg M, Godfrey A, S SK, McLornan DP, Nangalia J, Sekhar M, Wadelin F, Mead AJ; BSH Committee. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(2):176-191. doi: 10.1111/bjh.15648. Epub 2018 Nov 27. Erratum in: *Br J Haematol.* 2019 Apr;185(1):198. PMID: 30478826.
- CADTH 2016** https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_jakavi_pv_fn_rec.pdf [dostęp: 30.04.2021]
- Canadian MPN Group 2015** Sirhan S, Busque L, Foltz L, Grewal K, Hamm C, Laferriere N, Laneville P, Leber B, Liew E, Olney HJ, Prchal J, Porwit A, Gupta V. Evolving Therapeutic Options for Polycythemia Vera: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasms Group. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Dec;15(12):715-27. doi: 10.1016/j.clml.2015.07.650. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26433906.
- CEMPO 2018** Hatalova A, Schwarz J, Gotic M, Penka M, Hrubisko M, Kusec R, Egyed M, Griesshammer M, Podolak-Dawidziak M, Hellmann A, Klymenko S, Niculescu-Mizil E, Petrides PE, Grosicki S, Sever M, Cantoni N, Thiele J, Wolf D, Gisslinger H. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol.* 2018 Jul 30. doi: 10.1111/ejh.13156. Epub ahead of print. PMID: 30058088.
- Cerquozzi 2015** Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J.* 2015 Nov 13;5(11):e366. doi: 10.1038/bcj.2015.95. PMID: 26565403; PMCID: PMC4670948.

ChPL Anagrelid Aurovitas	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://aurovitas.pl/PRO-DUKTY/RX/ANAGRELID_AUROVITAS/2018-11-15_Anagrelid_Aurovitas_SPC.PDF [dostęp: 26.01.2023]
ChPL Imnovid	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.01.2023]
ChPL Jakavi®	Charakterystyka produktu leczniczego Jakavi® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.04.2021]
ChPL Lenalidomide Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenalidomide-accord-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.01.2023]
ChPL Pegasys®	Charakterystyka produktu leczniczego Pegasys®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 25.05.2021]
ChPL Vercyte	https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichage-Doc.php?specid=60195398&typedoc=R#RcpDonneesCliniques [dostęp: 30.01.2023]
Dameshek 1951	Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes [editorial]. <i>Blood</i> . 1951;6(4):372-375. <i>Blood</i> . 2016 Feb 11;127(6):663. doi: 10.1182/blood-2015-12-686402. PMID: 26869302.
DGHO 2021	Lengfelder E, Baerlocher GM, Döhner K et al. Polycythaemia Vera (PV). https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html [dostęp: 10.07.2022]
ELN 2021	Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. <i>Lancet Haematol</i> . 2022 Apr;9(4):e301-e311.
EMA 2015	European Medicines Agency. Assessment report. Jakavi. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jakavi-h-c-2464-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 20.07.2021]
ESMO 2015	Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26242182.
Farley 2012	Farley A, Hendry C, McLafferty E. Blood components. <i>Nurs Stand</i> . 2012 Nov 28-Dec 4;27(13):35-42. doi: 10.7748/ns2012.11.27.13.35.c9449. Erratum in: <i>Nurs Stand</i> . 2013 Jan 16-22;27(20):33. PMID: 23488371.
GBA 2015	https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2356/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_BAnz.pdf [dostęp: 30.04.2021] https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf [dostęp: 30.04.2021]
Girodon 2009	Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, Carli PM, Janoray I, Ferrant E, Maynadié M. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. <i>Haematologica</i> . 2009 Jun;94(6):865-9. doi: 10.3324/haematol.2008.004234. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19377078; PMCID: PMC2688580.
HAS 2015	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14318_JAKAVI_PIC_EI_Avis3_CT14318.pdf [dostęp: 30.04.2021]
Homenda 2003	Homenda W, Hellman A. Epidemiologia przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych w województwie śląskim w latach 1994 - 1998. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2003;43:419-31.

- Iurlo 2020** Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New Perspectives on Polycythemia Vera: From Diagnosis to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(16):5805. <https://doi.org/10.3390/ijms21165805>
- Kiladjan 2020** Kiladjan, Jean-Jacques & Zachée, Pierre & Hino, Masayuki & Pane, Fabrizio & Masszi, Tamas & Harrison, Claire & Mesa, Ruben & Miller, Carole & Passamonti, Francesco & Durrant, Simon & Griesshammer, Martin & Kiritto, Keita & Besses, Carlos & Moiraghi, Elena & Rumi, Elisa & Rosti, Vittorio & Blau, Igor & Francillard, Nathalie & Dong, Tuochuan & Verstovsek, Srdan. (2020). Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *The Lancet Haematology*. 7. 10.1016/S2352-3026(19)30207-8.
- Korean Society of Hematology 2020** Kim SY, Bae SH, Bang SM, Eom KS, Hong J, Jang S, Jung CW, Kim HJ, Kim HY, Kim MK, Kim SJ, Mun YC, Nam SH, Park J, Won JH, Choi CW. The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med*. 2021 Jan;36(1):45-62. doi: 10.3904/kjim.2020.319. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33147902; PMCID: PMC7820646.
- Kroll 2015** Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera. *Blood Rev*. 2015 Jul;29(4):215-21. doi: 10.1016/j.blre.2014.12.002. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25577686; PMCID: PMC4466074.
- Lee 2009** Lee, TS., Ma, W., Zhang, X. et al. Structural effects of clinically observed mutations in JAK2 exons 13-15: comparison with V617F and exon 12 mutations. *BMC Struct Biol* 9, 58 (2009). <https://doi.org/10.1186/1472-6807-9-58>
- Levine 2007** Levine RL, Pardananani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*. 2007 Sep;7(9):673-83. doi: 10.1038/nrc2210. PMID: 17721432.
- Ma 2008** Ma X, Vanasse G, Cartmel B, Wang Y, Selinger HA. Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2008 May;83(5):359-62. doi: 10.1002/ajh.21129. PMID: 18181200.
- Ma 2009** Ma W, Kantarjian H, Zhang X, Yeh CH, Zhang ZJ, Verstovsek S, Albitar M. Mutation profile of JAK2 transcripts in patients with chronic myeloproliferative neoplasias. *J Mol Diagn*. 2009 Jan;11(1):49-53. doi: 10.2353/jmoldx.2009.080114. Epub 2008 Dec 12. PMID: 19074595; PMCID: PMC2607565.
- Ma 2011** Ma W, Zhang X, Wang X, Zhang Z, Yeh CH, Uyeji J, Albitar M. MPL mutation profile in JAK2 mutation-negative patients with myeloproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol*. 2011 Mar;20(1):34-9. doi: 10.1097/PDM.0b013e3181ecd261. PMID: 21326037.
- McMullin 2018** McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, Garg M, Godfrey A, S SK, McLornan DP, Nangalia J, Sekhar M, Wadelin F, Mead AJ; BSH Committee. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):176-191. doi: 10.1111/bjh.15648. Epub 2018 Nov 27. Erratum in: *Br J Haematol*. 2019 Apr;185(1):198. PMID: 30478826.
- Mehta 2013** Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2014 Mar;55(3):595-600. doi: 10.3109/10428194.2013.813500. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23768070.
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 06.05.2021]
- NCCN 2022** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloproliferative Neoplasms. Version 2.2022 - April 13, 2022
- NCPE 2016** <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/05/Web-summary-final.pdf> [dostęp: 30.04.2021]

NCPE 2021	Cost-effectiveness of ruxolitinib (Jakavi®) for the treatment of adult patients with polycythemia vera who are resistant to or intolerant of hydroxyurea. http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/08/Ruxolitinib-20008-Website-Summary.pdf [dostęp: 12.09.2021]
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute. Health Topics. Polycythemia Vera. https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/polycythemia-vera [dostęp: 06.05.2021]
NICE 2015	https://www.nice.org.uk/guidance/ta356/resources/ruxolitinib-for-treating-polycythaemia-vera-terminated-appraisal-pdf-82602671667397 [dostęp: 30.04.2021]
Nordic MPN Study Group 2017	https://nmpn.org/index.php/guidelines/17-nmpn-care-program-2017/file [dostęp: 17.05.2021]
Obwieszczenie MZ 2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r [dostęp: 08.07.2022]
Opinia 119/2020	Opinia nr 119/2020 z dnia 23 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu mielofibroza (ICD10: D47.1) - wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/199/REK/Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
Opinia 142/2020	Opinia nr 142/2020 z dnia 4 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) - leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/248/REK/142_2020_Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
Opinia 166/2020	Opinia nr 166/2020 z dnia 16 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/290/REK/166_2020_Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
Opinia 167/2020	Opinia nr 167/2020 z dnia 16 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD10: D45), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/289/REK/2020_12_16_BP_Opinia_RDTL_nr_167_2020%20Jakavi_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 28.04.2021]
Opinia 176/2020	Opinia nr 176/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) - leczenie pomostowe przed allo-HST w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/301/REK/176_2020_Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
Opinia 29/2020	Opinia nr 29/2020 z dnia 13 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib), we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1 w

- ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/044/REK/Rdtl_29_2020_Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia 3/2018** Opinia nr 3/2018 z dnia 8 lutego 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph-, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/009/REK/Rdtl_3_2018_Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia RP 155/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnych peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf [dostęp: 29.04.2021]
- Opinia RP 236/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 236/2020 z dnia 21 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) - wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/199/ORP/U_38_307_21092020_o_236_Jakavi_ruksolitynib_RDTL.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia RP 24/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 24/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku JAKAVI (ruksolitynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/009/ORP/U_7_42_180205_opinia_24_JAKAVI_ruksolitynib_RDTL.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia RP 291/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 291/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) - leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/248/ORP/U_45_374_02112020_o_291_Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia RP 335/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/290/ORP/U_52_434_14122020_o_335_Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia RP 336/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 336/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/289/ORP/U_52_435_14122020_o_336_Jakavi.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia RP 353/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 353/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) leczenie pomostowe przed allo - HST.

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/301/ORP/U_55_457_28122020_o_353_Jakavi_ruksolitynib.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia RP 56/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 9 marca roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórnośluzówkowa w przebiegu innych określonych niedoborów odporności (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/044/ORP/u_10_80_200309_o_56_jakavi_ruksolitynib_rdtl_zacz.pdf [dostęp: 28.04.2021]
- Opinia RP 62/2014** Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2014/064/ORP/U_11_175_140328_opinia_62_Thromboreductin\(anagrelid\)_off_label_art40_utajnione.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2014/064/ORP/U_11_175_140328_opinia_62_Thromboreductin(anagrelid)_off_label_art40_utajnione.pdf) [dostęp: 29.04.2021]
- Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines 2020** <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-MPN-Guidelines-Jan-2020.pdf> [dostęp: 17.05.2021]
- Pardanani 2007** Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1960-3. doi: 10.1038/sj.leu.2404810. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17597810.
- Passamonti 2011** Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. *Oncotarget*. 2011 Jun;2(6):485-90. doi: 10.18632/oncotarget.281. PMID: 21646683; PMCID: PMC3248205.
- Passamonti 2017** Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):88-99. doi: 10.1016/S1473-2045(16)30558-7. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27916398.
- Passamonti 2018** Passamonti F, Mora B, Barraco D, Maffioli M. Post-ET and Post-PV Myelofibrosis: Updates on a Distinct Prognosis from Primary Myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Jun;13(3):173-182. doi: 10.1007/s11899-018-0453-y. PMID: 29713873.
- PBS 2019** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/ruxolitinib-psd-november-2019.pdf> [dostęp: 29.04.2021]
- Phekoo 2006** Phekoo KJ, Richards MA, Møller H, Schey SA; South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*. 2006 Oct;91(10):1400-4. PMID: 17018393.
- Pitkääniemi 2020** Pitkääniemi J, Malila N, Virtanen A, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K. Cancer in Finland 2018. Cancer Society of Finland Publication No. 94, Helsinki 2020. https://syoparekisteri.fi/assets/files/2020/05/Cancer_in_Finland_2018-report.pdf [dostęp: 24.05.2021]
- PTOK 2020** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Dla lekarzy. Aktualne zalecenia i standardy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 2. Rozdział 1.4. Czerwieńca prawdziwa. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_1.4.Czerwienica_prawdziwa_200520.pdf [dostęp: 04.05.2021]

Rekomendacja 120/2014	Rekomendacja nr 120/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi Ruksolitynib, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/REK/RP_120_2014_Jakavi_(ruksolitynib).pdf [dostęp: 29.04.2021]
Rekomendacja 23/2013	Rekomendacja nr 23/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: Czerwienica prawdziwa. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/008/REK/RP_23_2013_Vercyte_czerwienica.pdf [dostęp: 29.04.2021]
Rekomendacja 48/2016	Rekomendacja nr 48/2016 z dnia 5 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jakavi, ruksolitynib, tabl., 5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053758; Jakavi, ruksolitynib, tabl., 15 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053789; Jakavi, ruksolitynib, tabl., 20 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053833 w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/REK/RP_48_2016_Jakavi_do%20podpisu_JTM.pdf [dostęp: 29.04.2021]
Rekomendacja 98/2021	Rekomendacja nr 98/2021 z dnia 6 sierpnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Besremi (ropeginterferon α -2b) w ramach katalogu chemioterapii w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/083/REK/2021_08_06_BP_rekomendacja_nr_98_2021_Besremi_egz_do_wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf [dostęp: 16.08.2021]
Roaldsnes 2016	Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, Ghanima W. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. <i>Eur J Haematol.</i> 2017 Jan;98(1):85-93. doi: 10.1111/ejh.12788. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27500783.
Rohrbacher 2009	Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A, Metzgeroth G, Adam K, Lahaye T, Saussele S, Müller MC, Hasford J, Heimpel H, Hehlmann R. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. <i>Leukemia.</i> 2009 Mar;23(3):602-4. doi: 10.1038/leu.2008.245. Epub 2008 Sep 11. PMID: 18784744.
Rollison 2008	Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. <i>Blood.</i> 2008 Jul 1;112(1):45-52. doi: 10.1182/blood-2008-01-134858. Epub 2008 Apr 28. PMID: 18443215.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sant 2010	Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. <i>Blood.</i> 2010 Nov

- 11;116(19):3724-34. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632. Epub 2010 Jul 27. Erratum in: Blood. 2011 Mar 24;117(12):3477. PMID: 20664057.
- Shallis 2020** Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. Blood Rev. 2020 Jul;42:100706. doi: 10.1016/j.blre.2020.100706. Epub 2020 May 22. PMID: 32517877.
- SMC 2019** <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4942/ruxolitinib-jalkavi-final-november-2019-for-website.pdf> [dostęp: 29.04.2021]
- Spivak 2010** Spivak JL. Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. Ann Intern Med. 2010 Mar 2;152(5):300-6. doi: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00008. PMID: 20194236.
- Stanowisko RP 134/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000899) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_265_140512_stanowisko_134_Jakavi_5_mg_w_ref.pdf [dostęp: 29.04.2021]
- Stanowisko RP 135/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000905) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_266_140512_stanowisko_135_Jakavi_15_mg_w_ref_poprawne.pdf [dostęp: 29.04.2021]
- Stanowisko RP 136/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) (kod EAN: 5909991000929) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_267_140512_stanowisko_136_Jakavi_20_mg_w_ref.pdf [dostęp: 29.04.2021]
- Stanowisko RP 36/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: leczenie czerwienicy prawdziwej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/008/SRP/U_4_55_130204_stanowisko_36_Vercyte_pipobroman.pdf [dostęp: 29.04.2021]
- Stanowisko RP 77/2016** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053758, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_286_20160801_stanowisko_77_Jakavi_ruksolitynib_5mg_w_ref.pdf [dostęp: 29.04.2021]
- Stanowisko RP 78/2016** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053789, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ICD-10 D47.4”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_287_20160801_stanowisko_78_Jakavi_ruksolitynib_15mg_w_ref.pdf [dostęp: 29.04.2021]
- Stanowisko RP 79/2016** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Jakavi (ruksolitynib) kod EAN: 5909991053833, w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej,

- ICD-10 D47.4” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/135/SRP/U_288_20160801_stanowisko_79_Jakavi_ruksolitynib_20mg_w_ref.pdf [dostęp: 29.04.2021]
- Stanowisko RP 98/2021** 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/083/SRP/U_33_211_02082021_s_98_Besremi%20ropeginterferon%20alfa-2b_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 16.08.2021]
- Szczeklik 2020** Interna Szczeklika. Wersja internetowa. Choroby układu krwiotwórczego. Czerwieńca prawdziwa (PV). <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.6>. [dostęp: 27.04.2021]
- Tefferi 2007** Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Jun;33(4):313-20. doi: 10.1055/s-2007-976165. PMID: 17525888.
- Tefferi 2013** Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Ruggeri M, Bertozzi I, Sulai NH, Casetti I, Carobbio A, Jeryczynski G, Larson DR, Müllauer L, Pardanani A, Thiele J, Passamonti F, Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013 Sep;27(9):1874-81. doi: 10.1038/leu.2013.163. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23739289; PMCID: PMC3768558.
- Tefferi 2016** Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):50-8. doi: 10.1002/ajh.24221. PMID: 26492355.
- Tefferi 2017** Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017 Jan;92(1):94-108. doi: 10.1002/ajh.24607. PMID: 27991718.
- Tefferi 2020** Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2021 Jan;96(1):145-162. doi: 10.1002/ajh.26050. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33197049.
- Tibes 2012** Tibes R, Bogenberger JM, Benson KL, Mesa RA. Current outlook on molecular pathogenesis and treatment of myeloproliferative neoplasms. *Mol Diagn Ther.* 2012 Oct;16(5):269-83. doi: 10.1007/s40291-012-0006-3. PMID: 23023734.
- Troussard 2009** X. Troussard, V. Duchenet, E. Cornet, D. Mouchel, M. Malet, A. Collignon, Épidémiologie des hémopathies malignes en Basse-Normandie, *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, Volume 57, Issue 3, 2009, Pages 151-158, ISSN 0398-7620, <https://doi.org/10.1016/j.respe.2009.02.204>.
- Vainchenker 2011** Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2011 Aug 18;118(7):1723-35. doi: 10.1182/blood-2011-02-292102. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21653328.
- Vannucchi 2007** Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, Marfisi RM, Finazzi G, Guerini V, Fabris F, Randi ML, De Stefano V, Caberlon S, Tafuri A, Ruggeri M, Specchia G, Liso V, Rossi E, Pogliani E, Gugliotta L, Bosi A, Barbui T. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood.* 2007 Aug 1;110(3):840-6. doi: 10.1182/blood-2006-12-064287. Epub 2007 Mar 22. PMID: 17379742.
- Vannucchi 2015** Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015 Jan

- 29;372(5):426-35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002. PMID: 25629741; PMCID: PMC4358820.
- Vardiman 2009** Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19357394.
- Yamaoka 2004** Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol*. 2004;5(12):253. doi: 10.1186/gb-2004-5-12-253. Epub 2004 Nov 30. PMID: 15575979; PMCID: PMC545791.