



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ROPEGINTERFERON ALFA-2B

***INDICAȚIE: tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie
simptomatică, la adulți***

Data depunerii dosarului

21.04.2021

Numărul dosarului

8048

RAPORT POSTCONTESTAȚIE

PUNCTAJ: 85 de puncte





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ropeginterferon Alfa-2B

1.2. DC: Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

1.3. Cod ATC: L03AB15

1.4. Data primei autorizări: 15 februarie 2019

1.5. Deținătorul de APP: AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Austria

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în pen preumplut
Concentrații	250 micrograme/0,5 ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie x 1 pen preumplut și 2 ace x 0,5 ml sol. inj. în pen preumplut

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 13.12.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	7.205,00 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	7.205,00 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Besremi este indicat pentru tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți.	Faza de stabilire treptată a dozei Stabilirea dozei se face pentru fiecare pacient în parte, doză inițială recomandată fiind de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienții care urmează și un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (în paralel, doza celui alt tratament citoreductor trebuie să fie redusă treptat, după caz) până când se obține stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit <45%, trombocite <400 x 10⁹/l și leucocite <10 x 10⁹/l). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni. Faza de întreținere Doza la care s-a obținut stabilizarea parametrilor hematologici trebuie să fie menținută, intervalul dintre administrări fiind de două săptămâni, timp de cel puțin 1,5 ani. După aceea, doza poate fi ajustată și/sau intervalul de administrare poate fi prelungit până la patru săptămâni, după cum este adecvat pentru pacient.	Nu este menționată.



--	--	--

Alte informații din RCP Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

Grupe speciale de populație

Insuficiență hepatică : La pacienții cu ciroză compensată (adică Child-Pugh A), un alt medicament bazat pe interferon alfa pegilat (interferon alfa-2a pegilat) s-a dovedit a fi sigur în utilizare. Nu este necesară nicio ajustare a dozei de ropeginterferon alfa-2b la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară. Utilizarea interferonului alfa nu a fost evaluată la pacienții cu ciroză decompensată (adică Child-Pugh B sau C) și este contraindicată la acești pacienți. Au fost observate valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți tratați cu ropeginterferon alfa-2b. Atunci când creșterea valorilor enzimelor hepatice este progresivă și persistentă, doza trebuie redusă. Dacă creșterea valorilor enzimelor hepatice este progresivă și semnificativă clinic, în ciuda reducerii dozei, sau dacă există dovezi de decompensare hepatică, tratamentul trebuie întrerupt.

Insuficiență renală : Profilul farmacocinetic al altor medicamente pe bază de interferon alfa (interferon alfa-2a pegilat și interferon alfa-2b pegilat) a fost evaluat la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară o ajustare a dozei de ropeginterferon alfa-2b la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară (RFG 60-89 ml/min) sau moderată (RFG 30-59 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG 15-29 ml/min), se recomandă o doză inițială redusă de ropeginterferon alfa-2b, de 50 micrograme. Ropiginterferonul alfa-2b este contraindicat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (RFG <15 ml/min).

Vârstnici : Nu sunt necesare ajustări ale dozei recomandate de ropeginterferon alfa-2b la inițierea tratamentului la pacienții vârstnici.

Pacienți obezi sau subponderali : Profilul farmacocinetic al ropeginterferonului alfa-2b nu a fost determinat la pacienții obezi sau subponderali. Nu se pot face recomandări de ajustare a dozei de ropeginterferon alfa-2b pentru acești pacienți.

Copii și adolescenți : Siguranța și eficacitatea utilizării Besremi la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu există date disponibile

Contraindicații :

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Boală tiroidiană pre-existentă, cu excepția cazului în care poate fi controlată prin tratament convențional
- Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, idee suicidară sau tentativă de suicid
- Boală cardiovasculară pre-existentă severă (adică hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasă NYHA ≤2), aritmie cardiacă severă, stenoză arterială coronariană semnificativă, angină pectorală instabilă) sau accident vascular cerebral ori infarct miocardic recent
- Boală autoimună, în prezent sau în antecedente
- Pacienți cu imunosupresie cărora li s-a efectuat transplant
- Administrare concomitentă cu telbivudină
- Ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh B sau C)
- Boală renală în stadiu terminal (RFG <15 ml/min).

2. PRECIZĂRI PRIVIND EVALUAREA CONFORM CRITERIILOR INCLUSE ÎN TABELUL NR. 7 DIN O.M.S. nr. 861/2014 ACTUALIZAT

Cererea depusă de către solicitant menționează aplicarea criteriilor de evaluare specificate în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Amintim că aceste criterii se aplică în cazul DCI-urilor noi destinate pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă.

Pentru fundamentarea aplicării acestor criterii în cazul Besremi, compania a solicitat avizul Comisiei de Hematologie din cadrul Ministerului Sănătății privind poziționarea acestui medicament în strategia de tratament a policitemiei vera. În opinia Comisiei de Specialitate, furnizată companiei prin adresa cu nr. DGAMMUPSP 640/04.05.2021, medicamentul Besremi se adresează unui subgrup de pacienți distinct și diferit, fiind utilizat și în alte linii terapeutice comparativ cu medicamentele rambursate, având în vedere modul de administrare, indicațiile aprobate, rezultatele studiilor clinice derulate și recomandările ghidurilor de tratament privind policitemia vera. Medicamentele utilizate în prezent în tratamentul acestei boli nu pot fi considerate comparatori eligibili în cadrul

procesului de evaluare a tehnologiilor medicale, conform opiniei experților din cadrul Comisiei de Hematologie, deoarece nu sunt substituibile și superpozabile cu medicamentul Besremi, în conformitate cu legislația în domeniu.

În concluzie, Comisia de Specialitate a Ministerului Sănătății consideră că Besremi este un medicament inovativ care aduce progrese importante în policitemia vera, oferind pacienților români posibilitatea unui tratament personalizat eficient și sigur.

3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE ȘI PREVEDERILE LEGISLATIVE ACTUALE PRIVIND TRATAMENTUL POLICITEMIEI VERA

3.1. Recomandările ghidului național privind tratamentul policitemiei vera

În Ordinul Ministrului Sănătății nr. 219 din 23 februarie 2021, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 189 din 25 februarie 2021, este publicat ghidul de diagnostic și tratament al policitemiei vera. Recomandările terapeutice pentru policitemia vera, conform acestui act legislativ, sunt prezentate în cele ce urmează:

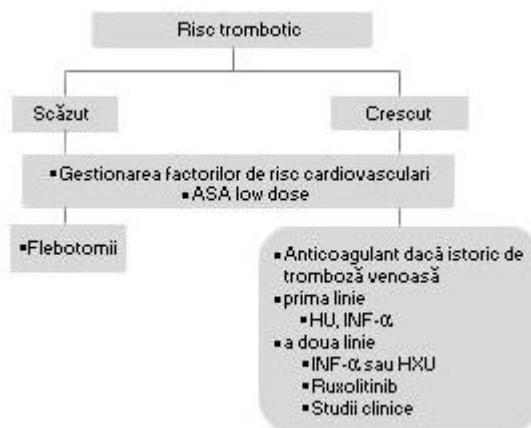
„Conduita terapeutică:

Scopul tratamentului este reducerea riscului de complicații. Abordarea pacientului cu PV include încadrarea acestuia în funcție de categoriile de risc propuse de OMS, adaptându-se, însă, și la particularitățile individuale ale pacientului. Tratamentul PV trebuie să includă gestionarea factorilor de risc cardiovasculari, tromboembolici, precum și riscul de sângerare (ex. boala von Willebrand dobândită în caz de trombocitză (Erată G&G: trombocitoză) extremă, în context de intervenții chirurgicale etc.)

Tabel 2. Stratificarea pacienților cu PV în funcție de riscul trombotic după ESMO și NCCN (Vannucchi Ann Onc 2015, www.nccn.org)

Risc	Vârstă
Scăzut	<= 60 ani fără istoric tromboembolic
Crescut	> 60 ani sau <= 60 ani cu istoric tromboembolic

Tabel 3. Algoritm propus pentru managementul (Erată G&G: managementul) PV în funcție de factorii de risc asociați (după Vannucchi Curr Op Hematol 2018)





- Gestionarea factorilor de risc cardiovasculari (HTA, diabet, fumat, dislipidemie, obezitate etc.), precum și riscul de sângerare (ex. boala von Willebrand, intervenții chirurgicale etc.)

- Antiagregarea plachetară este esențială, avantajul acesteia fiind prima dată demonstrat prin studiul ECLAP. Se preferă aspirina (ASA) > 80 mg/zi.

- Corectarea nivelului crescut al Hb și Hct prin flebotomii repetate - 250 - 400 ml/2 zile sau 250 - 300 ml la cardiaci, > 60 ani până la Ht < 45%. Frecvența flebotomiilor poate depăși la 2 - 3 pe săptămână, în condiții de siguranță, pentru a obține o scădere rapidă a nivelului Ht, frecvența scăzând ulterior în funcție de necesar, pentru menținerea constantă a acestuia după atingerea valorii țintă.

- **Tratamentul citoreductor** este o altă modalitate de corectare și menținere a parametrilor hematologici în PV. Citoreducție se indică la: cei cu risc crescut (vezi tabelul 2), splenomegalie simptomatică, $PLT \geq 1.500 \times 10^9/l$, $L > 20 - 25 \times 10^9/l$, la pacienți cu risc scăzut cu leuco-trmbocitoză (Erată G&G: leuco-trombocitoză) progresivă, splenomegalie progresivă, simptomatologie necontrolată, intoleranță sau necesar crescut de flebotomii.

- Cel mai utilizat agent este **hidroxiureea** (hidroxicarbamidă, HXU), în doze adaptate în funcție de particularitățile pacientului și de toleranța hematologică. Datorită lipsei unanimității în privința riscurilor (Erată G&G : riscurilor) de neoplazie secundară asociate, hidroxiureea este recomandată de către ghidurile curente (ESMO, NCCN) doar la pacienții cu risc crescut. Fiind un citostatic care, acționând nediscriminativ, poate induce supresie și pe linia albă și plachetară, necesită monitorizare mai atentă. Doza uzuală de HXU este de 15 - 20 mg/kg/pe zi până la obținerea răspunsului, ulterior 1.000 - 1.500 mg/zi, cu ajustarea dozei în funcție de evoluție. În contextul apariției terapiei țintite au fost definite sub egida ELN criteriile de rezistență și intoleranță la HXU (Tabelul 4).

- **Interferonul alfa** este un agent eficient în mieloproliferări, fiind rambursat și utilizat și la noi în țară în cazurile intolerante sau refractare la hidroxicarbamidă până la obținerea răspunsului. De asemenea, se poate administra în condiții de siguranță în sarcină, și nu s-a demonstrat asocierea acestuia cu efecte secundare pe termen lung. Contraindicat în afecțiuni psihice și tiroidiene. Forma pegylată* este preferată în țările unde acesta este rambursat, nu este cazul țării noastre.

- **Busulfanul** poate fi util la pacienții vârstnici cu PV refractară la terapia cu HXU sau interferon alpha însă în România nu este aprobat pentru tratamentul acestei patologii.

- **Ruxolitinibul**, inhibitor de JAK2, a fost dezvoltat ca terapie țintită în mieloproliferările JAK2 pozitive. Este aprobat în PV în Europa pentru pacienții adulți refractari sau intoleranți la HXU.

- **Alogrefa medulară** este singura abordare terapeutică cu potențial curativ. Este o abordare mai degrabă excepțională, posibilă doar în cazul unei minorități de pacienți, care au vârsta tânără, o formă fizică corespunzătoare, cât și un donator compatibil.

- **Tratamentul pruritului** - antihistaminice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, aplicații locale cu capsaicină, în cazurile refractare: fotochemoterapie cu psoralen și UV.

- PV și sarcina - ASA + flebotomii cu menținerea Ht sub 45% + LMWH 6 săptămâni după naștere. În caz de istoric trombotic major sau complicații legate de sarcină LMWH pe durata sarcinii + 6 săptămâni după naștere, INF în cazurile $PLT > 1.500 \times 10^9/l$ sau hemoragii severe.

- Tratamentul în caz de intervenții chirurgicale: se încearcă normalizarea parametrilor hematologici; se administrează profilactic heparine cu greutate moleculară mică.

- Au fost formulate criterii de răspuns în PV însă acestea nu au încă o utilizare uniformă (Tabelul 5)

Tabel 4. Definiții ELN pentru rezistența/intoleranța la HXU la pacienții cu PV. (Barosi BJH 2010)

1. perisitența (Erată G&G: persistența) unui necesar de emisii pentru menținerea HCT < 45% după 3 luni de HXU la o doză de cel puțin 2 g/zi
2. mieloproliferare necontrolată definită ca L > 10.000/mmc și Tr > 400.000/mmc după 3 luni de HXU la o doză de cel puțin 2 g/zi
3. lipsa răspunsului în cazul splenomegaliei masive (peste 10 cm sub rebordul costal la evaluarea clinică), definit ca scăderea cu peste 50% evaluată prin palpare, SAU lipsa controlului simptomelor legate de splenomegalie, după 3 luni de HXU la o doză de cel puțin 2 g/zi
4. ANC (neutrofile în valoare absolută) de sub 1.000/mmc SAU Tr < 100.000 SAU Hb sub 10 g/dl, la cea mai mică doză necesară pentru a obține răspuns complet sau parțial clinico-hematologic
5. Prezența ulcerelor MI sau altă toxicitate non-hematologică inacceptabilă, e.g., manifestări mucocutanate, simptome gastrointestinale, pneumonită sau febră, la orice doză de HXU.

Tabel 5. Criterii de răspuns în PV după ELN și IWG-MRT (Barosi Blood 2013)

REMISIUNE COMPLETĂ	CRITERII
A	Răspuns de durată (>12 săptămâni) cu dispariția semnelor legate de boală, inclusiv HSM palpabilă, ameliorarea simptomatologiei cu cel puțin 10 pct. pe MPN-SAF TSS* (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score) SI
B	Ameliorarea de durată a parametrilor hematologici: Htc < 45% în absența flebotomiilor; plt < 400.000/mmc, L < 10.000/mmc, SI
C	Absența bolii progresive și a oricăror evenimente hemoragice sau trombotice SI
D	Remisiunea la nivelul măduvei osoase, definită ca normocelulară (în raport cu vârsta pacientului) și dispariția hiperplaziei trilineare și a fibrozei reticuline (Erată G&G: reticuline) > grad 1
REMISIUNE PARȚIALĂ	
A	Răspuns de durată (>12 săptămâni) cu dispariția semnelor legate de boală, inclusiv HSM palpabilă, ameliorarea simptomatologiei cu cel puțin 10 pct. pe MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score) SI
B	Ameliorarea de durată a parametrilor hematologici: Htc < 45% în absența flebotomiilor; plt < 400.000/mmc, L < 10.000/mmc, SI
C	Absența bolii progresive și a oricăror evenimente hemoragice sau

	trombembolice SI
D	Fără remisiune nivelul (<i>Erată G&G: remisiune la nivelul</i>) măduvei oase (<i>Erată G&G: osoase</i>), cu persistența hiperplaziei trilineare
LIPSĂ RĂSPUNS	Orice răspuns care nu se încadrează în criteriile de remisiune parțială
BOALĂ PROGRESIVĂ	Evoluția bolii înspre mielofibroză, sindrom mielodisplazic sau leucemie acută

3.2. Recomandările ghidurilor internaționale privind tratamentul policitemiei vera **Ghidul ESMO 2015 (în vigoare la data redactării acestui raport)**

Managementul policitemiei vera, conform ghidului ESMO publicat în anul 2015, sunt prezentate în cele ce urmează:

Terapia PV trebuie să urmărească obiective pe termen scurt și pe termen lung (Figura 2A).

Figura 2A

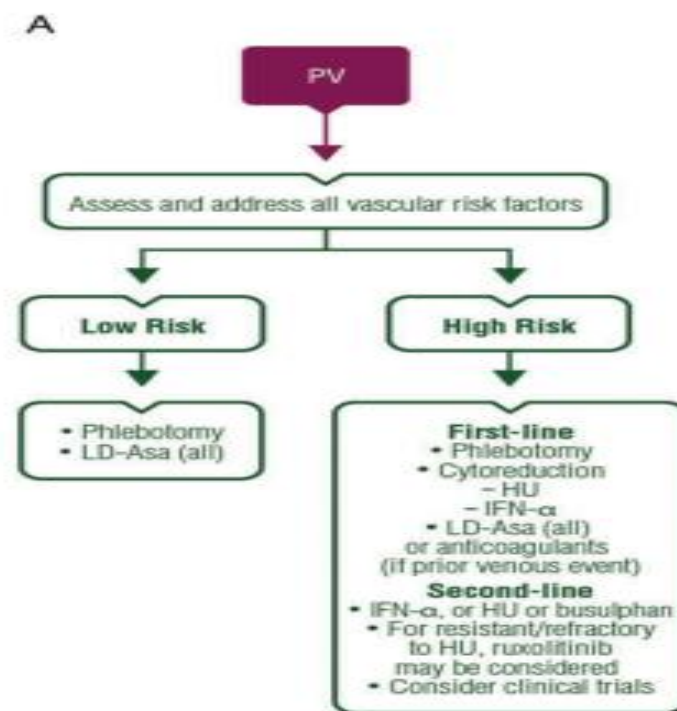


Figure 2. Therapeutic algorithms for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis. * Dynamic IPSS and Dynamic IPSS-plus after diagnosis. **Hydroxyurea for symptomatic splenomegaly in countries where ruxolitinib is not approved for low-risk patients. If anaemia is the problem, erythropoietin, corticosteroids, danazol, immunomodulators or splenectomy. ***For patients presenting with symptomatic splenomegaly and/or constitutional symptoms if allowed by the label. \$For patients presenting with symptomatic splenomegaly and/or constitutional symptoms. PV, polycythemia vera; ET, essential thrombocythemia; LD-Asa, low-dose aspirin; HU, hydroxyurea; INF-α, interferon-α; IPSS, International Prognostic Score System; Int, intermediate; AlloSCT, allogeneic stem cell transplantation.

Pe termen scurt, obiectivele terapeutice constau în reducerea riscului de apariție și recidivă a trombozelor. Obiectivul pe termen lung este reprezentat de reducerea riscului de evoluție către MF, sindrom mielodisplazic (SMD) și/sau leucemie mieloidă acută (LMA).

Stratificarea riscului (Tabelul 4) are drept scop selectarea pacienților cu risc scăzut de evenimente cardiovasculare. PV se asociază cu un nivel crescut al hematocritului (HCT); la acești pacienți, flebotomia se

realizează pentru a controla HCT și se administrează doze mici de aspirină, deoarece acest tratament poate amâna necesitatea terapiei de citoreducție.

Table 4. Risk stratification and risk-adapted therapy in polycythaemia vera (PV) and essential thrombocythaemia (ET) [16, 17]

Risk category	Risk variables	Therapy	
		PV	ET
Low	• Age <60 years • No thrombosis history	• Phlebotomy, and • Correction of CV risk factors, and • Low-dose aspirin^a	• Correction of CV risk factors, and • Low-dose aspirin^a
High	• Age ≥60 years and/or • Thrombosis history	• Cytoreduction, and • Correction of CV risk factors, and • Low-dose aspirin^a • Phlebotomy if required	• Cytoreduction, and • Correction of CV risk factors, and • Low-dose aspirin^a

^aDepending on the thrombosis type, oral anti-coagulation instead of low-dose aspirin.
CV, cardiovascular.

Terapia de prima linie

Flebotomia poate fi un tratament de urgență efectuat la momentul diagnosticului, la pacienții care se prezintă cu niveluri foarte înalte de HCT și cu semne clinice de vâscozitate, dar și ca tratament de menținere pe termen lung pentru a controla HCT [I, A].

Valorile optime ale HCT pentru reducerea evenimentelor vasculare au fost controversate, dar un studiu clinic randomizat, multicentric recent (CYTO-PV) a demonstrat că HCT trebuie să fie menținut strict sub 45% pentru reducerea eficientă a riscului de evenimente trombotice [I, A].

Cel de-al doilea tratament fundamental în PV este reprezentat de dozele mici de aspirină [I, A]. Studiul ECLAP (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythaemia Vera), un studiu european randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, de mari dimensiuni, a demonstrat că aspirina reduce semnificativ un end-point combinat, care include: decesele cardiovasculare, infarctele miocardice fără evoluție fatală, accidentele vasculare cerebrale fără evoluție fatală și tromboemboliile venoase majore.

La pacienții cu PV cu risc înalt, adică cu vârste peste 60 de ani și/sau antecedente de evenimente vasculare, se recomandă prescrierea unui medicament cu acțiune de citoreducție.

În 2011, ELN (European LeukemiaNet) a publicat recomandări pentru tratamentul PV, concluzionând că hidroxiureea (HU) [II, A] și IFN-α [III, B] sunt recomandate ca tratament de prima linie pentru pacienții cu risc înalt.

HU este un agent de citoreducție bine cunoscut, cu o eficacitate și tolerabilitate bune la majoritatea pacienților. În singurul studiu clinic randomizat care a comparat HU cu un alt agent de citoreducție (pipobroman) în PV, incidența cumulativă a LMA/ SMD după 10, 15 și 20 de ani a fost de 6,6%, 16,5% și 24% pe brațul cu HU și respectiv 13%, 34% și 52% pe brațul cu pipobroman (P=0,004).

Alte studii efectuate pe date din registre și analize prospective cu perioade mai scurte de urmărire nu au reușit să asocieze HU cu un risc clar leucemogenic.

În concluzie, nu există dovezi certe care să susțină (sau să infirme) existența unui risc leucemogenic în prezența HU, dar trebuie subliniat faptul că acest risc poate apărea după expunerea prelungită la medicament.

Astfel, pentru subiecții tineri și pentru cei care au primit în trecut alți agenți mielosupresori este rezonabil să se adopte o abordare conservatoare și să se aibă în vedere terapii alternative.

Două studii clinice de fază II, care au evaluat procentul de alele mutante JAK2V617F, au demonstrat că IFN- α induce un răspuns hematologic la un procent mare de pacienți și reduce semnificativ clonele maligne. Totuși, acest medicament (în oricare dintre formele sale de prezentare) nu este aprobat pentru tratamentul PV.

Două studii clinice de fază III care compară HU cu formele pegilate ale IFN- α se află în desfășurare în Statele Unite ale Americii și în Europa. Aceste studii vor contribui probabil la caracterizarea mai bună a eficacității și tolerabilității pe termen scurt ale fiecăruia dintre medicamente. Dacă este posibil, se recomandă înrolarea pacienților în aceste studii [II, B].

Pruritul aquagenic este un simptom invalidant la unii dintre pacienții cu PV: IFN- α sau inhibitorii JAK2 pot fi utilizați pentru tratamentul acestuia. Alte opțiuni sunt reprezentate de agenți antihistaminici, inhibitori selectivi ai captării serotoninei și terapie PUVA (psoralen + raze ultraviolete A) [IV, B].

Terapia de a doua linie

Medicamentele mielosupresoare din linia a doua de tratament al PV trebuie selecționate cu atenție, deoarece administrarea anumitor medicamente după HU poate crește riscul de leucemie acută [II, B]. În cele din urmă, la pacienți selecționați, pot fi utili agenții alchilanți de tipul busulfanului atunci când alte medicamente au eșuat sau sunt contraindicate, deși se consideră că acești agenți induc un risc leucemogenic crescut [III, C]. În PV, un studiu clinic de fază III a demonstrat că utilizarea ruxolitinib a fost superioară față de cea mai bună terapie disponibilă, din punct de vedere al controlului HCT și splenomegaliei la pacienți cu PV care sunt rezistenți sau intoleranți la HU. Aceste rezultate sugerează că ruxolitinib ar putea reprezenta o opțiune pentru terapia de a doua linie a PV [I; A].

Urmărirea pe termen lung și evaluarea răspunsului terapeutic

La pacienții cu PV asimptomatică și bine controlată, vizitele de urmărire pot fi programate la intervale de 2-4 luni pentru a se stabili necesitatea flebotomiei; la cei cu PV cu risc înalt care primesc doze stabile de HU și/sau IFN și care nu au nevoie sau au nevoi reduse de flebotomie, ar putea fi folosit un interval de 4-6 luni.

Tabelul 6. Criteriile ELN de evaluare a răspunsului la tratament în policitemia vera (PV)

	Remisiune completă
A	Dispariție durabilă a semnelor bolii, care includ hepatomegalia palpabilă, ameliorarea importantă a simptomelor și
B	Remisiune durabilă a anomaliilor de pe hemoleucograma din sângele periferic, definită prin scăderea HCT sub 45% fără flebotomii; număr de trombocite $\leq 400 \times 10^9 /L$, număr de leucocite $< 10 \times 10^9 /L$, și
C	Lipsa progresiei bolii și absența oricăror evenimente hemoragice sau trombotice, și
D	Remisiune histologică la nivelul măduvei osoase, definită prin prezența unei celularități normale în raport cu

vârsta și dispariția hiperplaziei celor trei linii celulare, și absența fibrozei reticuline de grad > 1

Remisiune parțială

- A** Dispariție durabilă a semnelor bolii, care includ hepatomegalia palpabilă, ameliorarea importantă a simptomelor și
- B** Remisiune durabilă a anomaliilor de pe hemoleucograma din sângele periferic, definită prin scăderea HCT sub 45% fără flebotomii; număr de trombocite $\leq 400 \times 10^9 /L$, număr de leucocite $< 10 \times 10^9 /L$, și
- C** Lipsa progresiei bolii și absența oricăror evenimente hemoragice sau trombotice, și
- D** Lipsa remisiunii histologice la nivelul măduvei osoase, definită prin persistența hiperplaziei celor trei linii celulare

Lipsa răspunsului

Orice răspuns care nu satisface criteriile necesare pentru o remisiune parțială

Progresia bolii

Transformarea în mielofibroză post-PV, sindrom mielodisplazic sau leucemie acută

Durabil= cu durată de cel puțin 12 săptămâni. Ameliorare importantă a simptomelor = o scădere cu cel puțin 10 puncte a scorului MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form Total Symptom Score)

Răspunsul molecular nu este necesar pentru desemnarea unui răspuns complet sau parțial.

Ghidul NCCN 2021



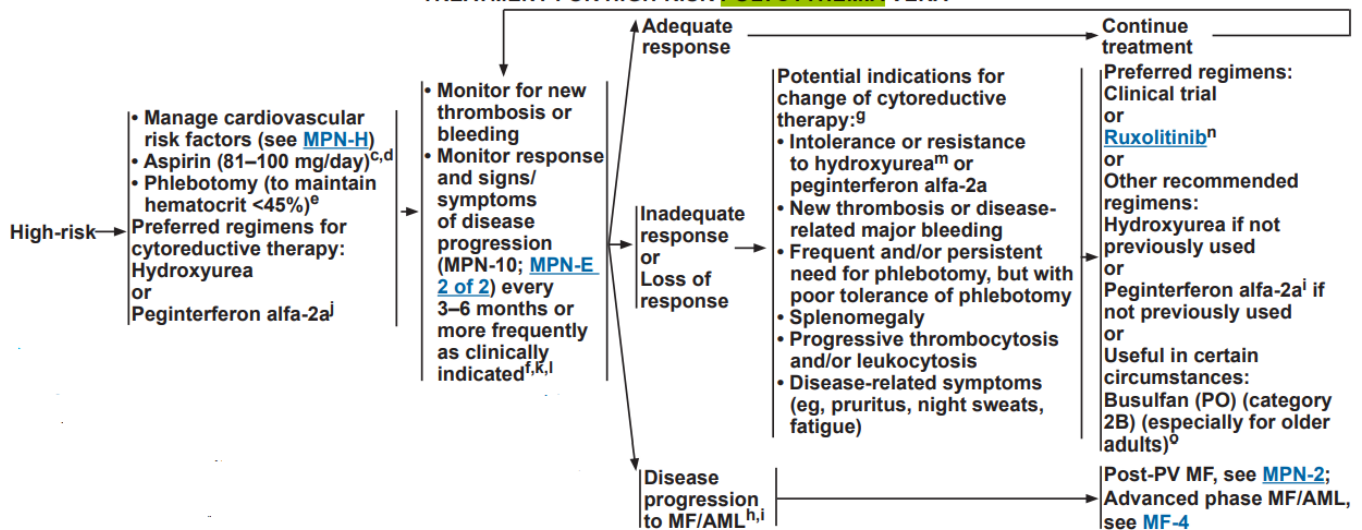
NCCN Guidelines Version 2.2021

Polycythemia Vera

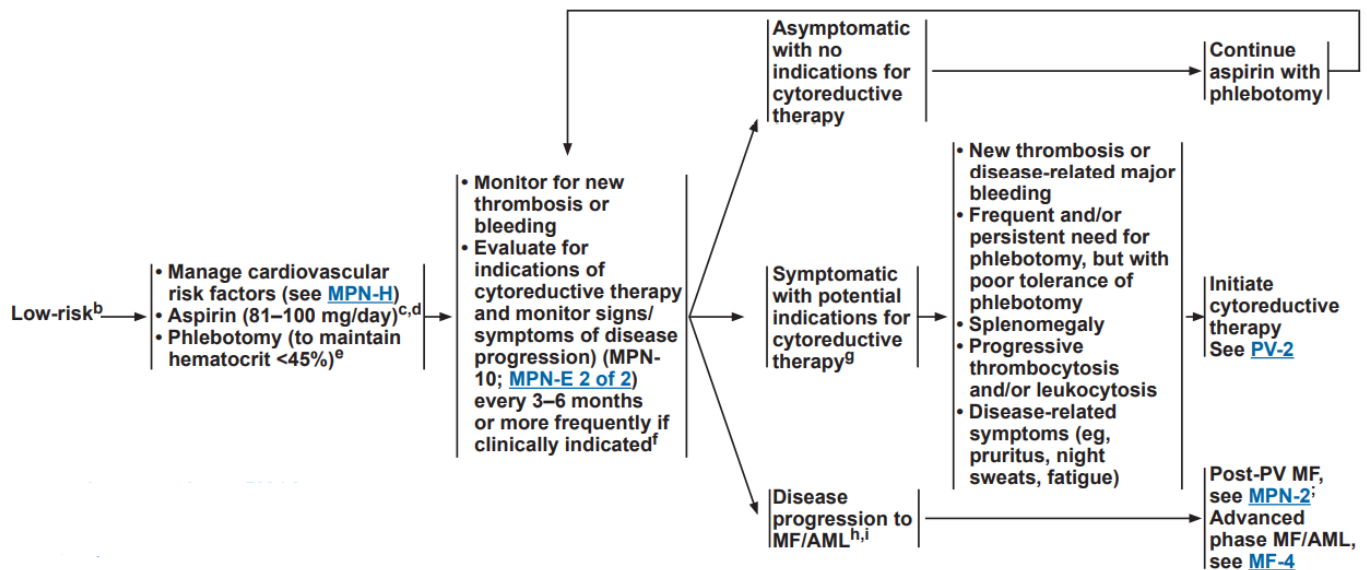
NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TREATMENT FOR HIGH-RISK POLYCYTHEMIA VERA^a



TREATMENT FOR LOW-RISK POLYCYTHEMIA VERA^a



NCCN EVIDENCE BLOCKS CATEGORIES AND DEFINITIONS

5				
4				
3				
2				
1				

E = Efficacy of Regimen/Agent
 S = Safety of Regimen/Agent
 Q = Quality of Evidence
 C = Consistency of Evidence
 A = Affordability of Regimen/Agent

Example Evidence Block

5				
4				
3				
2				
1				

E = 4
 S = 4
 Q = 3
 C = 4
 A = 3

Efficacy of Regimen/Agent

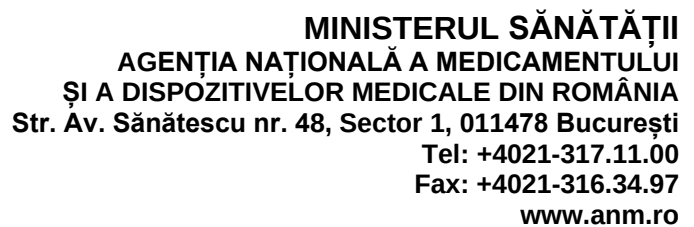
5	Highly effective: Cure likely and often provides long-term survival advantage
4	Very effective: Cure unlikely but sometimes provides long-term survival advantage
3	Moderately effective: Modest impact on survival, but often provides control of disease
2	Minimally effective: No, or unknown impact on survival, but sometimes provides control of disease
1	Palliative: Provides symptomatic benefit only

Quality of Evidence

5	High quality: Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
4	Good quality: One or more well-designed randomized trials
3	Average quality: Low quality randomized trial(s) or well-designed non-randomized trial(s)
2	Low quality: Case reports or extensive clinical experience
1	Poor quality: Little or no evidence

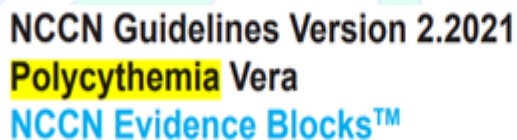
Consistency of Evidence

5	Highly consistent: Multiple trials with similar outcomes
4	Mainly consistent: Multiple trials with some variability in outcome
3	May be consistent: Few trials or only trials with few patients, whether randomized or not, with some variability in outcome
2	Inconsistent: Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
1	Anecdotal evidence only: Evidence in humans based upon anecdotal experience



5	Usually no meaningful toxicity: Uncommon or minimal toxicities; no interference with activities of daily living (ADLs)
4	Occasionally toxic: Rare significant toxicities or low-grade toxicities only; little interference with ADLs
3	Mildly toxic: Mild toxicity that interferes with ADLs
2	Moderately toxic: Significant toxicities often occur but life threatening/fatal toxicity is uncommon; interference with ADLs is frequent
1	Highly toxic: Significant toxicities or life threatening/fatal toxicity occurs often; interference with ADLs is usual and severe

5	Very inexpensive
4	Inexpensive
3	Moderately expensive
2	Expensive
1	Very expensive



5

 E = Efficacy of Regimen/Agent
4 S = Safety of Regimen/Agent
3 Q = Quality of Evidence
2 C = Consistency of Evidence
1 A = Affordability of Regimen/Agent
E S Q C A

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Regimen	Low-Risk (PV-1)	High-Risk (PV-2)
Aspirin		

	Low-Risk		High-Risk	
	First-Line Therapy (PV-1)	Second-Line Therapy (PV-1)	First-Line Therapy (PV-2)	Second-Line Therapy (PV-2)
Preferred regimens				
Hydroxyurea		—		—
Peginterferon alfa-2a		—		—
Ruxolitinib	—		—	
Other recommended regimens				
Hydroxyurea	—		—	
Peginterferon alfa-2a	—		—	
Useful in certain circumstances				
Busulfan (PO; especially for older adults)	—		—	

DEFINITION OF RESISTANCE/INTOLERANCE TO HYDROXYUREA¹

Myeloproliferative Neoplasm	Definition of Resistance/Intolerance to Hydroxyurea
Polycythemia vera	1. Need for phlebotomy to keep hematocrit <45% after 3 months of at least 2 g/d of hydroxyurea, OR 2. Uncontrolled myeloproliferation (ie, platelet count >400 x 10⁹/L AND WBC count >10 x 10⁹/L) after 3 months of at least 2 g/d of hydroxyurea, OR 3. Failure to reduce massive* splenomegaly by >50% as measured by palpation OR failure to completely relieve symptoms related to splenomegaly after 3 months of at least 2 g/d of hydroxyurea, OR 4. Absolute neutrophil count <1.0 x 10⁹/L OR platelet count <100 x 10⁹/L OR hemoglobin <10 g/dL at the lowest dose of hydroxyurea required to achieve a complete or partial clinicohematologic response,[†] OR 5. Presence of leg ulcers or other unacceptable hydroxyurea-related nonhematologic toxicities, such as mucocutaneous manifestations, GI symptoms, pneumonitis, or fever at any dose of hydroxyurea

3.3. Prevederile legislative actuale privind tratamentul policitemiei vera

Medicamentul cu DCI Hydroxycarbamidum (hidroxiuree) este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat (LISTA), fiind inclus la poziția 48 în P3: Programul național de oncologie, din cadrul secțiunii C2 care cuprinde „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,.

Precizăm că Hydroxycarbamidum nu are atribuit simbolul „**”, destinat tratamentelor care se efectuează în baza protocoalelor elaborate de Comisiile de Specialitate ale Ministerului Sănătății.

Medicamentul cu DCI Hydroxycarbamidum are DC Hydrea.

Indicația aprobată în RCP Hydrea este: „Hydrea este indicat pentru tratamentul pacienților cu policitemia vera sau trombocitemie esențială, cu risc crescut de complicații tromboembolice,, iar posologia este următoarea: „Doza uzuală este de 15-20 mg hidroxycarbamidă/kg, administrată oral, sub forma unei doze unice zilnice; doza trebuie ajustată pentru a menține valoarea hematocritului sub 45% și numărul de trombocite sub 400 x 10⁹/l. Pentru majoritatea pacienților, acest lucru poate fi realizat prin administrarea Hydrea în doză zilnică medie de 500 până la 1000 mg. Tratamentul cu Hydrea trebuie continuat cu excepția cazului în care valoarea hematocritului și numărul de trombocite nu pot fi controlate în mod adecvat sau există dovezi de rezistență sau intoleranță,,.

Alte medicamente utilizate în tratamentul policitemiei vera menționat în Listă, sunt adnotate cu simbolul „**”, Acestea sunt reprezentate de:

1. Interferonum alfa 2a
2. Interferonum alfa 2b
3. Ruxolitinibum.

Amintim prevederile O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizate privind protocoalele de prescriere pentru DCI indicate în tratamentul policitemiei vera:

„ **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 128, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B**
 (....)



E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primara (PMF))

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- (...)
- Intoleranță/rezistență la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - o Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
 - o În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
 - o Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
 - o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - o Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

• Co-morbidități :

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI :

- Medici Hematologi, Oncologi (...)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 169, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicație :

(...)

- Policitemia vera (PV)

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere :

Policitemia Vera

- tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree

• Rezistența la hidroxiuree :

1. Tromboze sau hemoragii

sau

2. Simptome persistente legate de boala

sau

După 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi:

a. Necesar de flebotomii pentru a menține nivelul hematocrit $< 45\%$

sau

b. Numărul de leucocite $> 10 \times 10^9/l$ și numărul de trombocite $> 400 \times 10^9/l$

sau

c. Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau eșec în obținerea dispariției simptomatologiei determinate de splenomegalie

• Intoleranța la hidroxiuree

1. Toxicitate hematologică la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține un răspuns complet sau parțial:

a. Număr absolut de neutrofile $< 1,0 \times 10^9/l$ sau

b. Număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ sau

c. Hemoglobină < 10 g/dl

sau

2. Toxicitate non-hematologică la orice doză de HU:

a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare sau

- b. Manifestări mucocutanate sau
- c. Simptome gastro-intestinale sau
- d. Pneumonită sau
- e. Febră

III. Criterii de excludere de la tratament :

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina
3. Alăptare

IV. Criterii de diagnostic :

(...)

C. Policitemia vera (Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

- Criterii majore

o Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.

o Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hiper celularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).

o Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.

• Criteriu minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore și criteriul minor)

o Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

V. Tratament :

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze :

- Policitemia vera (PV)

Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.

Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.

- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.

- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.

- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi



- Insuficiență renală:

• Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.

• Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

- Insuficiență hepatică :

• La pacienții cu orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%.

Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

Mod de administrare.

Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente. Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

Monitorizarea tratamentului :

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).

- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.

- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteică cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteică cu densitate mică (LDL) și trigliceride).

- examinarea cutanată periodică la pacienții care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienții tratați cu ruxolitinib; celor mai mulți dintre acești pacienți li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree și au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fără a putea fi stabilită o relație cauzală cu administrarea ruxolitinib.

- monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))

Criterii de întrerupere a tratamentului :

- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.

- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

- intoleranța la tratament

VI. Prescriptori :

1. inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 215, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

...

5. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primară (PMF)

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Trombocitemia esențială - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-International Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ)
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină
- Intoleranța/rezistența la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X 3/săptămână cu posibilitatea creșterii la 15 MU X 3/săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT :

Reacții adverse :

- Întrerupere tratament în caz de :
 - afecțiuni psihice și ale SNC : depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).



- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități :

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI :

Medici Hematologi, Oncologi.

4. AUTORIZAȚIA DE STUDIU CLINIC ȘI RAPORTUL FINAL CARE DOVEDEȘTE DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC CU MEDICAMENTUL SUPUS EVALUĂRII PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a inclus în dosarul medicamentului Besremi autorizațiile studiilor clinice de fază III cu protocol PROUD-PV și respectiv CONTINUATION-PV.

Studiul PROUD-PV intitulat „A randomized, open-label, multicenter, controlled parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Poylicythemia Vera,, a fost înregistrat cu numărul EudraCT: 2012-005259-18, iar studiul CONTINUATION-PV intitulat „An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing long-term efficacy and safety of AOP2014 in patients with Poylicythemia Vera who previously participated in the PROUD-PV study,, a fost înregistrat cu numărul EudraCT: 2014-001357-17.

Primul studiu a fost autorizat de către ANMDMR cu nr. 26057 în data de 15.10.2013 și a inclus 3 centre de investigație clinică:

1. Spitalul Universitar de Urgență, București
2. Spitalul Clinic Județean de Urgență, Brașov
3. Spitalul Clinic Colțea, București
4. Institutul Oncologic “Profesor Doctor Ion Chiricuță”.

Conform raportului final al studiului, **România a participat cu 4 centre de investigație.**

Cel de-al doilea studiu a fost autorizat de ANMDMR cu nr. 3605 în data de 19.03.2015 și a inclus doar cele 2 centre de investigație clinică din București.

Acestea au fost:

1. Spitalul Universitar de Urgență, București
2. Spitalul Clinic Colțea, București
3. SC Policlinica de Diagnostic Rapid S.A. Brasov.

Conform raportului final al studiului CONTINUATION-PV, **România a participat cu 3 centre de investigație.**

Aceste 2 studii clinice fac parte din dosarul aprobat de către EMA în vederea eliberării autorizației de punere de piață pentru Besremi.

Rezultatele studiilor au fost publicate în anul 2020 în:

- revista de specialitate Lancet Haematology, titlul articolului fiind *“Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study”*, cu autorii Heinz Gisslinger et al.,
- revista Drugs of Today, titlul articolului fiind *“Ropeginterferon alfa-2b for the treatment of patients with polycythemia vera”*, autori S.M. Wagner, et al.

Conform raportului HAS aferent tehnologiei Besremi datat 16 decembrie 2020, primul studiu s-a derulat în perioada 4 octombrie 2013 – 8 aprilie 2016, iar cel de-al doilea studiu a început în data de 25 noiembrie 2014 urmând a fi finalizat peste 5 ani.

Pe site-ul Clinical Trial Register au fost publicate informații din studiul PROUD-PV, care sunt prezentate succint în tabelele următoare. Rezultatele obținute în studiul CONTINUATION-PV nu sunt publicate pe site-ul Clinical Trial Register la data redactării acestui raport.

Referitor la studiul PROUD-PV, conform informațiilor publicate, 48 de centre de investigație din 13 țări au participat.

Detalii privind numărul de pacienți înrolați în studiul PROUD-PV proveniți din fiecare țară participantă sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 1: Numărul pacienților care au participat la studiul PROUD-PV

Population of trial subjects	
Subjects enrolled per country	
Country: Number of subjects enrolled	Slovakia: 10
Country: Number of subjects enrolled	Spain: 1
Country: Number of subjects enrolled	Austria: 19
Country: Number of subjects enrolled	Bulgaria: 45
Country: Number of subjects enrolled	Czech Republic: 27
Country: Number of subjects enrolled	Poland: 28
Country: Number of subjects enrolled	France: 13
Country: Number of subjects enrolled	Germany: 6
Country: Number of subjects enrolled	Hungary: 35
Country: Number of subjects enrolled	Italy: 1
Country: Number of subjects enrolled	Russian Federation: 33
Country: Number of subjects enrolled	Ukraine: 30
Country: Number of subjects enrolled	Romania: 9
Worldwide total number of subjects	257
EEA total number of subjects	194

Criteriile de includere în studiul PROUD-PV, au fost (conform raportului francez):

- vârstă ≥ 18 ani
- diagnostic de policitemie vera conform criteriilor OMS din 2008, cu prezența mutației JAK2V61F
- necesitatea terapiei citoreductoare pentru pacienții care nu au primit terapie citoreductivă (cel puțin unul dintre următoarele criterii):
 - vârstă > 60 ani la momentul primei administrări
 - cel puțin un istoric documentat al unui eveniment cardiovascular major legat de PV (cu excepția sângerării sau a complicațiilor TE legate de PV în regiunea abdominală)
 - toleranță slabă (flebotomie sau procedură legată de un eveniment nedorit având un impact semnificativ asupra pacientului și limitând posibilitățile de efectuare a unei flebotomii pentru a menține nivelul de hematocrit) sau utilizarea frecventă a flebotomiei (> 1 în cele 3 luni anterioare includerii);
- splenomegalie progresivă (aparitia de novo a splenomegaliei palpabile sau prezența unor simptome legate de splenomegalie)
- trombocite $> 1000 \times 10^9/L$
- leucocite $> 10 \times 10^9/L$

Pentru pacienții tratați anterior sau aflați în tratament cu hidroxiuree, criteriile de includere au fost reprezentate de:

- pacienți fără răspuns complet (conform obiectivului principal al studiului)
- durata tratamentului cu hidroxiuree < 3 ani
- absența rezistenței sau a intoleranței documentate la hidroxiuree (după criteriile de ELN - Barosi et al, 2010)

Pentru randomizare a fost necesară prezența unei valori a hematocritului $< 45\%$; dacă a fost $> 45\%$, s-a practicat flebotomia.

O parte dintre criteriile de non-includere în studiu au fost:

- pacient tratat anterior cu o terapie citoreductivă în contextul PV, cu excepția tratamentului cu hidroxiuree (< 3 ani);
- pacient tratat anterior cu IFN- α pegilat sau nepegilat;
- complicații tromboembolice abdominale legate de PV și/sau antecedente de splenectomie

Detalii privind vârsta pacienților înrolați în studiul PROUD-PV sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 2: Vârsta pacienților participanți în studiul PROUD-PV

Subjects enrolled per age group	
In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	0
Adults (18-64 years)	177
From 65 to 84 years	79
85 years and over	1

Pacienții au fost repartizați aleatoriu în raport 1:1 fie:

- pe brațul cu ropeginterferon alfa-2b (administrat subcutanat la fiecare 2 săptămâni, începând fie cu o doză de 50 µg pentru pacienții tratați anterior cu hidroxiuree, fie cu o doză de 100 µg pentru pacienții netratați anterior cu hidroxiuree; ulterior doza fiind crescută progresiv cu 50 µg, până la o doză maximă de 500 µg/lună);
- pe brațul cu hidroxiuree (medicament administrat oral începând cu 500 mg/zi la fiecare 2 zile, apoi 500 mg/zi); ulterior doza a fost crescută treptat, la o doză maximă de 3000 mg/zi în caz de rezistență și/sau obezitate.

Tratamentele administrate concomitent cu medicația testată au fost:

- aspirină 100 mg/zi (dacă nu este contraindicat) și
- flebotomie (sângerare) în cazul hematocritului > 45%.

Alte caracteristici ale pacienților înrolați în PROUD-PV publicate pe site-ul Clinical Trial Register sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 3: Caracteristici ale pacienților înrolați în studiul PROUD-PV

Reporting group values	AOP2014	Hydroxyurea	Total
Number of subjects	127	127	254
Age categorical			
Units: Subjects			
In utero	0	0	0
Preterm newborn infants (gestational age < 37 wks)	0	0	0
Newborns (0-27 days)	0	0	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0	0	0
Children (2-11 years)	0	0	0
Adolescents (12-17 years)	0	0	0
Adults (18-64 years)	90	84	174
From 65-84 years	36	43	79
85 years and over	1	0	1
Age continuous			
Units: years			
arithmetic mean	58.5	57.9	-
standard deviation	± 10.81	± 13.1	-
Gender categorical			
Units: Subjects			
Female	68	67	135
Male	59	60	119
Race			
Units: Subjects			
White	127	127	254
Durration of Polycythemia Vera			
Units: month(s)			
arithmetic mean	12.6	15.7	-
standard deviation	± 24.7	± 25.65	-

Obiectivul principal al studiului PROUD-PV a fost demonstrarea non-inferiorității terapiei cu ropeginterferon alfa-2b față de hidroxiuree la 12 luni.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de răspunsul hematologic complet asociat unui diametru în limite normale a splinei.

Conform protocolului aprobat, îndeplinirea tuturor criteriilor enumerate definesc un răspuns complet la tratament, după 12 luni de terapie asociat unui diametru în limite normale a splinei:

- Ht < 45% fără flebotomie (la cel puțin 3 luni de la ultima flebotomie);
- trombocite < 400 x 10⁹/L
- leucocite < 10 x 10⁹/L
- diametrul longitudinal normal al splinei ≤12 cm pentru femei și ≤13 cm pentru bărbați.

Pacienții care au întrerupt timpuriu tratamentul administrat în studiu au fost încadrați ca fiind non-responderi.

În tabelul următor sunt prezentate valorile obținute la 12 luni în ceea ce privește criteriul principal de evaluare.

End point values	AOP2014	Hydroxyurea	AOP2014 PPS	Hydroxyurea PPS
Subject group type	Reporting group	Reporting group	Subject analysis set	Subject analysis set
Number of subjects analysed	122	123	115	114
Units: subjects				
Responder	26	34	26	33
Non-responder	96	89	89	81

Unul dintre criteriile secundare de eficacitate prevăzut în studiul PROUD-PV a fost reprezentat de durata mediană a răspunsului la tratament.

Rezultatele obținute în privința acestuia au arătat că durata mediană a răspunsului la tratament în grupul cu ropeginterferon alfa-2b a fost de 266 zile, iar în grupul cu hidroxiuree a fost de 167 de zile.

După 1 an, pacienții au putut opta pentru a intra în partea de extindere a studiului, CONTINUATION-PV.

În studiul CONTINUATION-PV, criteriul principal de evaluare a fost răspunsul hematologic complet asociat normalizării diametrului splinei și ameliorării semnelor și simptomelor bolii (ex. reducerea splenomegaliei, tulburărilor microvasculare, a pruritului și a cefaleei).

În acest studiu au fost incluși atât pacienți care au provenit din studiul PROUD-PV cât și pacienți care au provenit din studiul PEN-PV.

Criteriile de includere în studiul CONTINUATION-PV au fost:

- ❖ pacient care a participat la studiul PROUD-PV și l-a finalizat (obligatoriu) și prezintă următoarele (criterii de răspuns):
 - normalizarea a cel puțin 2 din cei 3 parametri hematologici dacă valorile acestora au fost crescute moderat (hematocrit <50%, leucocite <20 x 10⁹/L, trombocite <600 x 10⁹/L) la includerea în studiul PROUD-PV; *sau*
 - scăderea > 35% a valorilor în cazul a cel puțin 2 parametri hematologici din cei 3 dacă acestea au fost crescute semnificativ la includerea în studiul PROUD-PV (hematocrit > 50%, leucocite > 20 x 10⁹/L, trombocite > 600 x 10⁹/L); *sau*
 - normalizarea dimensiunii splinei dacă mărimea acesteia a fost crescută la includerea în studiul PROUD-PV; *sau*
 - beneficiul medical clar stabilit și documentat al ropeginterferonului alfa-2b;
- ❖ pacient care a participat la studiul PEN-PV.

Brațele de tratament ale acestui studiu au fost, conform raportului HAS:

- ropeginterferon alfa-2b, administrat subcutanat, la 2, 3 sau 4 săptămâni la o doză determinată individual, conform schemelor utilizate în studiile PROUD-PV și PEN-PV. Doza nu a depășit valoarea de 500 μg la fiecare 2 săptămâni.
- hidroxiuree sau cel mai bun tratament de primă linie disponibil administrat într-o doză determinată individual. Alegerea produsului și a dozei au fost deciziile investigatorului.

Tratamentele concomitente permise au fost:

- aspirina 100 mg/zi pentru situațiile în care nu există contraindicații;

- flebotomie recomandată în situația în care Ht > 45%.

Conform articolului publicat în revista Lancet, rezultatele finale ale studiului PROUD-PV și rezultatele provenite dintr-o analiză intermediară efectuată la 36 de luni pentru studiul CONTINUATION-PV au fost:

- 257 pacienți au fost repartizați aleatoriu pe unul dintre cele 2 brațele de tratament ale studiului PROUD-PV:
 - ❖ 127 au fost alocați pe brațul cu medicamentul testat, iar
 - ❖ 130 de pacienți au fost alocați pe brațul cu hidroxiuree. Dintre pacienții alocați pe brațul comparator (hidroxiuree) trei pacienți și-au retras consimțământul de a participa la studiu;
- numărul pacienților înrolați în studiul CONTINUATION-PV a fost 171;
- în PROUD-PV, 26 (21%) din 122 de pacienți din grupul cu ropeginterferon alfa-2b și 34 (28%) din 123 de pacienți din grupul cu terapie standard au îndeplinit obiectivul principal compozit al răspunsului hematologic complet cu dimensiunea normală a splinei;
- în CONTINUATION-PV, răspunsul hematologic complet cu ameliorare a simptomelor și semnelor bolii la 36 de luni a fost atins la 50 (53%) din 95 de pacienți din grupul cu ropeginterferon alfa-2b comparativ cu 28 (38%) din 74 de pacienți din grupul cu hidroxiuree, $p=0.044$;
- răspunsul hematologic complet la 12 luni fără criteriul splinei, în cadrul studiului PROUD-PV, în grupul cu ropeginterferon alfa-2b față de grupul cu terapie standard a fost: 53 (43%) din 123 de pacienți față de 57 (46%) din 125 de pacienți, $p=0.63$;
- răspunsul hematologic complet la 36 de luni fără criteriul splinei în cadrul studiului CONTINUATION-PV în grupul cu ropeginterferon alfa-2b față de grupul cu terapie standard a fost: 67 (71%) din 95 de pacienți față de 38 (51%) din 74 de pacienți, $p=0.012$;
- dintre evenimentele adverse de gradul 3 și gradul 4 legate de tratament cel mai frecvent raportate, au fost:
 - ✓ creșterea γ -glutamyltransferazei (7 [6%] din 127 de pacienți) și creșterea alanin aminotransferazei (4 [3%] din 127 de pacienți) în grupul tratat cu ropeginterferon alfa-2b;
 - ✓ leucopenie (6 [5%] din 127 de pacienți) și trombocitopenie (5 [4%] din 127 de pacienți) în grupul de terapie standard.
- evenimentele adverse grave legate de tratament au avut loc la 3(2%) din 127 de pacienți din grupul cu ropeginterferon alfa-2b și la 5 (4%) din 127 de pacienți din grupul cu hidroxiuree;
- un deces legat de tratament a fost raportat în grupul de terapie standard (leucemie acută).

Rezultatele obținute în aceste studii au arătat următoarele, conform articolului din revista Lancet:

- la pacienții cu policitemie vera precoce, care s-au prezentat predominant fără splenomegalie, ropeginterferonul alfa-2b a fost eficient în inducerea răspunsurilor hematologice; non-inferioritatea față de hidroxiuree în ceea ce privește răspunsul hematologic și dimensiunea normală a splinei nu a fost demonstrată la 12 luni.
- răspunsul obținut la 36 de luni cu ropeginterferon alfa-2b a fost mai bun comparativ cu răspunsul la terapia cu hidroxiuree.

5. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

- prezentate cu titlu informativ -

5.1. HAS: Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Ropeginterferon Alfa-2B a fost publicat la data de 23 decembrie 2020 pe site-ul instituției franceze implicată în rambursarea terapiilor. Indicația pentru care a fost solicitată evaluarea tehnologiei Besremi a fost „*tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți*„. Conform documentului publicat, Comisia pentru Transparență nu a avizat pozitiv rambursarea medicamentului evaluat. Dovezile clinice analizate de către experții francezi au provenit din studiile clinice PROUD-PV și CONTINUATION-PV.

Medicamentele comparator pentru Besremi validate de către experții francezi ca terapii de linia I și II pentru policitemia vera au fost:

1. hydroxycarbamida
2. ruxolitinib
3. pipobroman
4. interferonul- α .

Pipobroman și ruxolitinib sunt indicate în cazurile de rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

Referitor la interferonul- α , în raport se precizează că deși acest medicament este utilizat și recomandat ca primă sau a doua linie în tratamentul policitemiei vera, utilizarea sa în Franța este off-label.

Referitor la eficacitatea terapiei cu ropeginterferon alfa-2b raportată la terapia cu hidroxiuree, experții francezi au subliniat că non-inferioritatea terapiei testate nu a fost demonstrată în studiul PROUD-PV. Rata de răspuns la 12 luni aferentă populației de pacienți pentru care a fost efectuat un set complet de analize a fost de 21,3% (26/122) în grupul tratat cu ropeginterferon alfa-2b și de 27,6% (34/123) în grupul tratat cu hidroxiuree, rezultând o diferență de -6,57% pentru care (IC 95%) = [-17,23; 4,09], $p > 0.05$, iar limita inferioară a IC de 95% a fost de -17,23%, mai mică decât marja de non-inferioritate predefinită de -10,5%. Analiza per-protocol a confirmat acest rezultat. Perioada de observație de 12 luni pentru atingerea obiectivului primar din studiul PROUD-PV raportată la durata patologiei a fost considerată prea scurtă de către Comisia pentru Transparență. Studiul a fost inițial conceput să demonstreze superioritatea, iar obiectivul studiului a fost schimbat la non-inferioritate prin modificare în timpul studiului.

Cu toate că rezultatele unei analize care nu a fost prevăzută în protocol a sugerat non-inferioritatea ropeginterferonului alfa-2b față de hidroxiuree în privința răspunsului la tratament definit de criteriile hematologice compozite fără criteriul privind dimensiunea splinei, nicio concluzie formală nu a putut fi conturată, în opinia experților francezi.

În ceea ce privește tolerabilitatea, frecvența evenimentelor adverse în studiul PROUD-PV a fost mai mică în grupul cu ropeginterferon alfa-2b (81,9%) decât în grupul tratat cu hidroxiuree (87,4%). Profilul de siguranță al ropeginterferon alfa-2b comparativ cu hidroxiureea, a fost caracterizat în principal prin trombocitopenie (15% față de 28,3%), anemie (6,3% față de 24,4%), leucopenie (8,7% față de 21,3%), creșterea gamma-glutamil-transferazelor, (14,2% față de 0,8%), greață (2,4% față de 11,8%) și fatigabilitate (12,6% față de 13,4%). Evenimentele adverse grave (SAE) au fost mai frecvente în grupul tratat cu ropeginterferon alfa-2b (11%), raportat la grupul de pacienți care a primit hidroxiuree (8,7%), iar întreruperea tratamentului de studiu pentru evenimente adverse a fost crescută în grupul de pacienți care au primit medicamentul investigat (5,5% față de 1,6%).

Prin urmare, Comisia pentru Transparență concluzionează: studiul PROUD-PV nu demonstrează că medicamentul testat nu este inferior hidroxiureei în privința obiectivului principal.

În ceea ce privește studiul CONTINUATION-PV, rezultatul analizei intermediare efectuate care a inclus datele provenite de la 171 de pacienți, sugerează existența unui răspuns hematologic complet după 36 luni de tratament, cu valori cuprinse în intervalul 42,6% și 52,6%. În raport este amintit și faptul că în cazul acestui studiu grupul comparator a fost adăugat în timpul studiului prin modificarea protocolului și prin urmare nu poate fi exclusă o eroare de selecție din cauza includerii pe brațul experimental numai a pacienților care au întrunit criteriile de răspuns hematologic. Niciun rezultat comparativ din acest studiu nu poate avea valoare demonstrativă formală, în opinia experților francezi.

Dpdv al siguranței terapiei cu ropeginterferon, procentul de pacienți care au raportat cel puțin un eveniment advers a fost de 104/127 (81,9%) în grupul tratat cu medicamentul testat față de 111/127 (87,4%) în grupul cu hidroxiuree, iar evenimentele adverse grave au fost mai frecvente în grupul tratat cu ropeginterferon alfa-2b la 14/127 pacienți (11,0%) față de 11/127 pacienți (8,7%) din grupul cu hidroxiuree, precum și întreruperea tratamentului pentru evenimente adverse (5,5% față de 1,6%).

În opinia experților francezi, pe baza datelor de eficacitate și siguranță disponibile, nu este de așteptat niciun impact al tehnologiei Besremi (ropeginterferon alfa-2b) asupra morbidității și mortalității sau asupra calității vieții, comparativ cu alternativele existente. Prin urmare, a fost acordat un aviz nefavorabil rambursării prin sistemul de sănătate francez.

5.2. NICE: Pe site-ul institutului din Regatul Unit, National Institute for Health and Care Excellence, nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului Besremi.

5.3. SMC: Pe site-ul institutului scoțian care reglementează activitatea de evaluare a tehnologiilor medicale, nu este publicat raportul privind rambursarea medicamentului Besremi.

5.4. IQWiG: Pe site-ul instituției implicată în evaluarea tehnologiilor medicale din Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, este publicat raportul medicamentului cu DCI Ropeginterferon alfa-2b cu indicația amintită la punctul 1.9. Raportul este datat 27.02.2020 și are numărul A19-72. Terapia cu medicamentul amintit vizează 2 populații de pacienți cu policitemie vera:

1. Pacienți adulți cu policitemie vera fără mărire simptomatică a splinei, care nu au primit tratament sau pacienți care au fost tratați cu hidroxiuree și care nu prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree;
2. Pacienți adulți cu policitemie vera fără mărire simptomatică a splinei care au fost tratați în prealabil cu hidroxiuree și care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

Raportat la cele 2 populații de pacienți, medicamentele comparator validate de către experții germani au fost: hidroxiuree pentru prima situație, respectiv ruxolitinib, pentru cea de-a doua situație.

Dovezile analizate de către experții germani au provenit din 2 studii: PROUD-PV și CONTINUATION-PV.

Rezultatele analizei efectuate de către evaluatorii germani au arătat că **beneficiul adițional** al terapiei cu Besremi **nu este dovedit**, comparativ cu terapiile comparator.

În raport se amintește că decizia finală va fi luată de către Comitetul Federal Comun.

5.5. G-BA: Pe site-ul Comitetul Federal Comun German este publicată rezoluția privind rambursarea terapiei cu Besremi datată 5 martie 2020. Documentul publicat prezintă aceeași concluzie privind beneficiul adițional al noii terapii față de terapiile considerate comparator, ca cele amintite în raportul IQWiG.



6. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației solicitantului, medicamentul Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut, cu indicația „*tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți,*” este rambursat individual în 8 țări din UE, după cum urmează:

Țară	Compen sare (da/nu)	Nivel compensare	Conditii de prescriere (inclusiv restrictii)(da/nu)	Protocol de prescriere (da/nu)
1. Austria	DA	100%	Rambursare individuala	Nu e disponibil
2. Cehia	DA	100%	Rambursare individuala	Nu e disponibil
3. Estonia	DA	100%	Rambursare individuala	Nu e disponibil
4. Franța	DA	100%	Rambursare individuala	Nu e disponibil
5. Germania	DA	100%	Nu e disponibil	Nu e disponibil
6. Grecia	DA	100%	Rambursare individuala	Nu e disponibil
7. Letonia	DA	100%	Rambursare individuala	Nu e disponibil
8. Spania	DA	100%	Rambursare individuala	Nu e disponibil

În contextul în care rambursarea individuală a terapiei cu medicamentul Besremi este facilitată în 7 state membre UE, conform informațiilor furnizate de către solicitant, precizăm că acest tip de rambursare nu se bazează pe rezultatele evaluărilor tehnologiilor medicale, nefiind condiționată de acestea. Pentru exemplificare, precizăm că raportul emis de către autoritatea de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța pentru Besremi, este nefavorabil rambursării acestei tehnologii. Însă, rambursarea individuală a acestui medicament este permisă în Franța.

Precizări DETM:

Conform procesului verbal încheiat la data de 19.01.2022 în ședința Comisiei pentru soluționarea contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, document publicat pe site-ul ANMDMR și accesibil la următorul link:,,
https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--Ropeginterferon%20Alfa-2%20B-%20Besremi.pdf

au fost luate în calcul toate statele membre ale Uniunii Europene declarate de solicitant pentru stabilirea punctajului aferent rambursării DCI Ropeginterferon Alfa-2B în statele membre UE.

Concluzia Comisiei pentru soluționarea contestațiilor este prezentată în cele ce urmează.

Concluzie:

Comisia de soluționare a contestațiilor a admis cu majoritate de voturi contestația Besremi și a recomandat DETM reevaluarea punctajului pentru statutul de compensare în acord cu metodologia de evaluare prezentă în anexa nr. 2 la OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare și documentația prezentată de solicitant, respectiv cea prevăzută la pct 3 lit. D din anexa nr. 3 la actul normativ menționat.

Comisia a recomandat ca, pentru claritate text se impune modificarea OMS 861/2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac.

7. STADIUL EVOLUTIV

7.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform raportului de evaluare a medicamentului Besremi, publicat pe site-ul EMA, datat 13 decembrie 2018, supraviețuirea pacienților cu policitemie vera tratați este de 10 ani sau peste 10 ani, iar conform datelor furnizate de către solicitant, supraviețuirea mediană a pacienților cu PV este estimată la 13,5 ani, iar în cazul pacienților cu vârstă < 60 de ani, supraviețuirea mediană a fost de 24 de ani.

Însă, dovezi care să ateste că pacienții cu PV au o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni, nu au fost incluse în dosarul Besremi depus la ANMDMR.

7.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Durata mediană a răspunsului la tratament în grupul cu ropeginterferon alfa-2b a fost de 266 zile iar în grupul care a primit hidroxiuree a fost de 167 de zile, conform rezultatelor studiului PROUD-PV.

7.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform publicației *“Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order)”* datată ianuarie 2021 accesibilă la adresa: www.orpha.net, policitemia vera este o boală rară căreia i s-a alocat numărul ORPHA 729.

Conform Ordinul Ministrului Sănătății nr. 219 din 23 februarie 2021, policitemia vera (PV) este o neoplazie mieloproliferativă cronică, afecțiunea fiind caracterizată prin proliferarea și acumularea preponderent a seriei de globul roșii. Ca și în alte neoplasme mieloproliferative cronice, proliferarea poate să nu fie limitată doar la o singură linie, ci să fie multiliniară, incluzând linia albă și/sau pe cea plachetară. Astfel, se întâlnește des un tablou de sindrom proliferativ trilinear (panmieloză).

Etiologia bolii este necunoscută. Ca și în cazurile altor mieloproliferări cronice, s-a regăsit o incidență mai mare la subiecții expuși la radiații și la cei cu expunere profesională la solvenți.

Este o boală care poate apărea la toate vârstele, foarte rar în copilărie/adolescență, însă frecvent la adulții cu vârstă medie de 60 ani. Incidența variază în diferite studii între 0,4 și 2,8 la 100.000 de persoane/an, iar mediana vârstei la diagnostic se situează în jur de 60-65 de ani, ceea ce situează PV în familia cancerelor rare, definite ca având o incidență de sub 6 cazuri/100.000/an. PV este ușor mai frecventă la bărbați față de femei.

PV este descoperită întâmplător în până la jumătate dintre cazuri, pe hemograme de rutină sau efectuate în contextul investigării altor boli. Semnele și simptomele se datorează hipervâscozității sangvine (tulburări microcirculatorii datorate poliglobuliei) și/sau complicațiilor trombotice (tromboze venoase sau arteriale) sau hemoragice. Tulburările microcirculatorii prezente sunt reprezentate de:

- atacurile ischemice tranzitorii,
- tulburările tranzitorii de auz sau vizuale,
- cefalee recurentă,
- paresteziile periferice,
- mai rar apar: dizartria, pierderea temporară a vederii monocular sau mono/hemipareza, eritromelalgie.

Trombozele arteriale, clinic manifeste ca accident vascular cerebral, infarctul miocardic acut sau ocluzii arteriale periferice, sunt mai frecvente comparativ cu cele cu localizare venoasă. Istoricul de tromboză este prezent la circa 15%, iar la 20% dintre pacienți fenomenele tromboembolice sunt modalitatea de prezentare a bolii. Circa 2/3 dintre acestea sunt tromboze arteriale (AVC, AIT, IMA), iar restul venoase. Situsurile venoase frecvent afectate sunt venele intraabdominale: la nivelul venei porte, splenice, mezenterice, suprahepatice (sindrom Budd-Chiari) și sinusurile venoase cerebrale, mai puțin venele superficiale și profunde ale membrilor inferioare, ultimele asociind un risc crescut de embolie pulmonară.

Complicațiile hemoragice care apar sunt:

- hemoragii digestive, postoperator la cei netratați/nediagnosticați. Ulcerul duodenal este mai frecvent în PV de 4 sau 5 ori comparativ cu restul populației
- metroragie, hematurie
- hemoragii cerebrale.

Manifestările cutanate prezente presupun o colorație roșie a feței, mucoaselor, buzelor (facies pletoric). Mai rar întâlnite sunt: urticaria, eczema, acneea rozacee. Pruritul aquagen (60%) este unul dintre cele mai deranjante simptome ale PV și poate fi dificil de gestionat terapeutic.

Sindromul tumoral solid care poate fi prezent este reprezentat uneori de splenomegalie care este rar acompaniată de hepatomegalie.

Diagnosticul PV se bazează pe criterii OMS, ultima dată actualizate în 2016. Acestea sunt:



Criterii majore:

1. Hemoglobina peste 16.5 g/dL la bărbați. 16.0 g/dL la femei, sau hematocrit peste 49% la bărbați, 48% la femei, sau masă celulară roșie crescută (peste 25% din valoarea normală ajustată la sex și altitudine)
2. Biopsia măduvei osoase (BOM) cu hipercelularitate (ajustată cu vârsta pacientului), cu proliferare trilineară (panmieloză) incluzând proliferare marcată eritroidă, granulocitară și megacariocitară, cu megacariocite mature, pleomorfe (variații de mărime și formă).
3. Prezența mutației JAK2 (fie mutația V617F, fie a exonului J2)

Criteriu minor: 1. Nivel scăzut al eritropoietinei serice.

Diagnosticul pozitiv necesită întrunirea fie a tuturor criteriilor majore, fie a primelor două, plus a criteriului minor. De asemenea, al doilea criteriu poate fi omis, în cazurile cu poliglobulie marcată persistentă: Hb peste 18.5 g/dl (Hct: 55.5%) la bărbați sau 16.5 g/dl (Hct: 49.5 %) la femei, dacă sunt prezente criteriul 3 și cel minor. Cu toate acestea, BOM poate fi contributivă și în aceste cazuri pentru aprecierea gradului de mielofibroză.

Riscul de tromboză asociat policitemiei vera depășește 20%.

Dpdv evolutiv, PV se poate transforma în mielofibroză sau leucemie acută.

Ratele de transformare leucemică la 20 de ani sunt estimate la < 10%, iar ratele de transformare fibrotică sunt ușor mai mari.

În concluzie, policitemia vera este o afecțiune invalidantă cu evoluție cronică care asociază complicații cu impact semnificativ asupra supraviețuirii atât pe termen scurt (tromboza) cât și pe termen lung (transformarea în mielofibroză sau leucemie acută).

8. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Statutul de compensare al DCI Ropenginterferon Alfa-2B în statele membre ale UE și Marea Britanie	20
Autorizațiile de studii clinice și rapoartele finale care dovedesc derularea pe teritorii din România a unor studii clinice ale medicamentului evaluat pe indicația depusă	45
<i>DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni</i>	0
<i>DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:</i> <i>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau</i> <i>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</i>	10
<i>DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale</i>	10
TOTAL	85 de puncte

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Ropenginterferon Alfa-2B** indicat în „*tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți,*” întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Ropenginterferon Alfa-2B** indicat în „*tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți,*”.

Raport finalizat la data de 31.01.2022

COORDONATOR DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU