



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Danazolium
we wskazaniach
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.14.2019

Data ukończenia: 12 kwietnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.2. Opis badań włączonych do analizy	5
3.3. Wyniki analizy skuteczności	8
3.3.1. Zespół mielodysplastyczny	8
3.3.2. Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie	8
3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	9
3.5. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	10
4. Źródła	12
5. Załączniki	13
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	14
5.3. Diagram selekcji badań	15

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BP.434.10.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 148/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych wnioskowanych substancji czynnej danazolium w nw. wskazaniach:

- małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie,
- zespół mielodysplastyczny.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W 08.04.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <http://pthit.pl>,
- europejskie i międzynarodowe:
 - National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org,
 - American Society of Hematology, www.hematology.org/,
 - European Society For Medical Oncology, www.esmo.org
 - International Society on Thrombosis and Haemostasis, www.isth.org,
 - www.pubmed.gov.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia małopłytkowości autoimmunizacyjnej (ITP) oraz 1 dotyczące leczenia zespołu mielodysplastycznego (MDS).

Odnaleziono aktualizacje wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* w leczeniu MDS oraz *American Society of Hematology* w leczeniu ITP (NCCN 2019 i ASH 2018) opisywanych w raporcie nr BP.434.10.2016. Żadne z tych aktualizacji nie wymieniają danazolu.

Wytyczne grupy roboczej organizacji niemieckich austriackich i szwajcarskich (Grupa Robocza 2018) dotyczące leczenia ITP wymieniają danazol w 3 linii leczenia wśród innych terapii, zamieszczając dodatkowo informację, iż danazol nie powinien być podawany kobietom z ITP.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Małopłytkowość autoimmunizacyjna	
Grupa Robocza 2018 (Niemcy/ Austria/ Szwajcaria)	<p>Rekomendacje diagnostyki i terapii ITP wspólnej Grupy Roboczej: DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI *</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego III linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Splenektomia (stopień rekomendacji: EC, poziom dowodu: 3) • Rytuksymab (stopień rekomendacji: EC, poziom dowodu: 2) • Inne (stopień rekomendacji: EC, poziom dowodu: 3): azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, danazol (wytyczne opisują, że nie powinien być podawany kobietom z ITP), dapson, hydroksychlorchinon, mykofenolan mofetylu, a kaloidy Vinca <p><i>Stopień rekomendacji:</i> EC – konsensus ekspertów (Brak wystarczających danych naukowych. Należy wydać zalecenie, które zdaniem większości zaangażowanych ekspertów jest najbliższe dobrej praktyce klinicznej)</p> <p><i>Poziom dowodu:</i></p> <p>2 – Przegląd systematyczny badań kohortowych, lub pojedyncze badanie kohortowe (włączając w to niskiej jakości RCT), lub badania typu „<i>outcomes research</i>”, badania typu „<i>ecological studies</i>”</p> <p>3 – Przegląd systematyczny studiów przypadków, lub pojedyncze badanie typu „<i>case-control</i>”</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy opisują potencjalne konflikty</p>
* German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO), Austrian Society for Hematology and Medical Oncology (ÖGHO), Swiss Society for Hematology (SGH), Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH), German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology (DGTI)	

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających danazolium w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie oraz zespołu mielodysplastycznego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.04.2019 w bazach medycznych The Cochrane Library, Embase (via Ovid), Medline (via PubMed) i stanowi aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w 2016 r. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016, tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BP.434.10.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z zespołem mielodysplastycznym (MDS), chorzy z małopłytkowością autoimmunizacyjną (ITP) oporną na leczenie

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne badań RCT lub obserwacyjnych, badania eksperymentalne, badania obserwacyjne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, publikowane od 2016 roku.

Kryterium wykluczenia: doniesienia naukowe publikowane w formie abstraktu konferencyjnego/poster/listu do redakcji.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 3 pierwotne badania, w tym:

- *Colunga-Pedraza 2017* – retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, w populacji pacjentów z zespołem mielodysplastycznym;
- badanie *Feng 2017* porównujące ATRA + danazol vs danazol w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie II fazy;
- badanie *Liu 2016*, danazol + glikokortykoidy vs glikokortykoidy w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej, retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zespół mielodysplastyczny – skuteczność praktyczna			
<p>Colunga-Pedraza 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hematology Service of the Universidad Autonoma de Nuevo Leon, Monterrey, Mexico</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: jednoośrodkowe - liczba ramion: jednoramienne - retrospektywne - okres obserwacji: mediana 12 mies. (zakres: 3-76 mies.) - okres leczenia: mediana 6 mies. (zakres: 3-72 mies.) - interwencja: danazol, mediana 400 mg/d (zakres 100-600 mg/d) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowanym MDS, - leczeni danazolem jako lekiem z pierwszego wyboru, między 2005 a 2015 r. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z hipoplastycznym szpikiem kostnym - choroby mogące towarzyszyć pancytopenii jak niedobory kwasu foliowego i B12 - cytopenia w rodzinie pacjenta. <p><u>Liczba pacjentów</u> 42 pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> - MR – duża odpowiedź: <ul style="list-style-type: none"> o Dla pacjentów z poziomem hemoglobiny przed leczeniem <11g/dL – wzrost hemoglobiny >2 g/dL o Dla pacjentów zależnych od transfuzji – niezależność od transfuzji o Dla pacjentów z poziomem płytek krwi przed leczeniem <100 x 10⁹/L – bezwzględny wzrost o ≥30 x 10⁹/L o Dla pacjentów zależnych od transfuzji płytek – stabilizacja liczby płytek i niezależność od transfuzji o Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) <1,5 x 10⁹/L przed terapią – 100% wzrost, lub wzrost o więcej niż 0,5 x 10⁹/L - Mniejsza odpowiedź: <ul style="list-style-type: none"> o Dla pacjentów z poziomem hemoglobiny przed leczeniem <11g/dL – wzrost hemoglobiny o 1 do 2 g/dL o Dla pacjentów zależnych od transfuzji – spadek o 50% zapotrzebowania na transfuzje o Wzrost liczby płytek ≥50% ze wzrostem >10 x 10⁹/L – <30 x 10⁹/L o ANC wzrost o ≥100% ale całkowity o <0,5 x 10⁹/L <p>Odpowiedź powinna trwać co najmniej 2 miesiące. Czas do początkowej odpowiedzi, czas do najlepszej odpowiedzi</p>
Małopłytkowość autoimmunizacyjna – skuteczność kliniczna			
<p>Feng 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Beijing Natural Science Foundation, Beijing Municipal Science and Technology Commission, and the National Key Research and Development Program of China</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - randomizowane, - II fazy, - otwarte, - hipoteza: brak informacji - dwuramienne, - okres obserwacji: 12 miesiące, - interwencje: Grupa DAN: 400 mg/d danazolu Grupa DAN + ATRA: 20 mg/d ATRA (kwas całkowicie trans-retinowy) + 400 mg/d danazolu 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - >18 rż - zdiagnozowana pierwotna ITP, - pacjenci którzy nie przeszli splenektomii, - l. płytek krwi <30x10⁹/L - pacjenci którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w pełnej dawce przez 4 tyg., lub mający nawrót podczas zmniejszania dawki lub odstawieniu steroidu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wtórna ITP (np. u pacjentów z infekcją HIV, WZW typu C, <i>Helicobacter pylori</i>, systemowy toczeń rumieniowaty), - zastoinowa niewydolność serca, ciężka arytmia, stężenie AspAT i AlAT ≥3x powyżej progu normy, stężenie kreatyniny lub bilirubiny w surowicy >1,5x wyższy od normy, aktywny lub przebiegły nowotwór złośliwy 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Odpowiedź na leczenie liczba płytek krwi ≥30x10⁹/L</p> <ul style="list-style-type: none"> - częściowa odpowiedź (PR) – przynajmniej podwojenie liczby płytek krwi - całkowita odpowiedź (CR) liczba płytek ≥100x10⁹/L <p>brak krwawienia bez użycia leków ratunkowych w ciągu 12 mies. obserwacji</p> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - overall response, - początkowa odpowiedź (w 4 i 8 tyg. leczenia), - czas do uzyskania odpowiedzi, - czas trwania odpowiedzi (czas do nawrotu), - najwyższa wartość („pik”) liczebności płytek krwi, - redukcja objawów krwawienia, - bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- kobiety ciężarne lub karmiące, - pacjenci leczeni wcześniej danazolem lub niereagujący na danazol - pacjenci niemogący wykonywać rutynowych badań krwi <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa danazol: 48 pacj. Grupa danazol +ATRA: 45 pacj.	
Małopłytkowość autoimmunizacyjna – skuteczność praktyczna			
<p>Liu 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>grants of National Natural Science Foundation of China (81270581, 81300385, and 81470286), Tianjin Municipal Science and Technology Commission (14JCZDJC35100), Peking Union Medical College Innovation Fund (10023-0710-1007), and Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (20131106120039)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - jednośrodkowe - liczba ramion: 2 - retrospektywne - hipoteza: brak informacji - okres obserwacji: mediana 10 mies. (zakres: 3-60 mies.) - interwencja: Grupa DAN+GCs: 0,5-1,0 mg/kg/d przez 2-4 tyg. (później zmniejszana, i zaprzestanie podawania w trakcie podawania danazolu), danazol 200 lub 300 mg dziennie przez 3 mies. Grupa DAN: danazol 200 lub 300 mg dziennie przez 3 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana ITP* <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieodpowiedni czas terapii < 3 mies. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa DAN+GCs: 191 pacj. Grupa DAN: 103 pacj.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - OR - całkowity odsetek odpowiedzi - CR – wzrost liczby płytek krwi do $\geq 100 \times 10^9/L$, i nieobecność krwawień - R (odpowiedź) – liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/L$, i >2-krotny wzrost liczby płytek względem wartości początkowej, oraz nieobecność krwawień - NR - liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9/L$, i <2-krotny wzrost liczby płytek względem wartości początkowej, lub obecność krwawień - nawrót – następujący po CR lub R spadek liczby płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$ lub krwawienie (po CR) lub spadek $< 30 \times 10^9/L$ lub mniej niż 2-krotny wzrost liczby płytek lub krwawienie (po R)
<p>Skróty:</p> <p>ANC – całkowita liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>), ATRA – kwas całkowicie trans-retinowy (ang. <i>all-trans retinoic acid</i>), CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>), DAN – danazol, GCs – glukokortykoidy, MR- duża odpowiedź (ang. <i>major response</i>), NR – brak odpowiedzi (ang. <i>no response</i>), OR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>), PR – częściowa odpowiedź, R – odpowiedź (ang. <i>response</i>)</p> <p>* Do badania włączano pacjentów zarówno z chroniczną i uporczywą (ang. <i>persistent</i>) ITP, jak i nowo zdiagnozowani pacjenci. W niniejszym opracowaniu nie prezentowano wyników dla pacjentów nowo zdiagnozowanych, ponieważ populacją docelową są pacjenci z ITP oporną na leczenie</p>			

3.3. Wyniki analizy skuteczności

3.3.1. Zespół mielodysplastyczny

Skuteczność praktyczna

Poniżej przedstawiono wyniki badania retrospektywnego *Colunga-Pedraza 2017* oceniającego działanie danazolu w populacji z zespołem mielodysplastycznym.

Tabela 3. Wyniki analizy skuteczności – badanie *Colunga-Pedraza 2017*

Punkt końcowy	n/N (%)	Wzrost wartości Średnia (95% CI)
Uzyskanie jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie	24 (60)	-
MR - poziom hemoglobiny	10/24 (23,8)	1,1 g/dL (0,7-1,5)
MR - ANC	7/19 (36,8)	0,6 x 10 ⁹ /L (0,3-1,1)
MR - Ilość płytek krwi	24/40 (60)	42 x 10 ⁹ /L (16-83)
Osiągnięcie niezależności od transfuzji płytek krwi	13/23 (56%)	-
Osiągnięcie niezależności od transfuzji krwinek czerwonych	8/23 (34,7%)	-
Skróty: ANC – całkowita liczba neutrofilii (ang. absolute neutrophil count), MR – duża odpowiedź		

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 60% pacjentów w badaniu. Dużą odpowiedź na leczenie odnotowano u 23,8% pacjentów z anemią 36,8% pacjentów w zakresie liczby neutrofilii oraz 60% pacjentów miało poprawę w liczbie płytek krwi. Mediana czasu do uzyskania początkowej odpowiedzi wynosiła 2 (zakres 1-8) mies., natomiast mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła 3 (zakres: 1-8) mies. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6 (zakres: 3-24) miesięcy. Spośród pacjentów, którzy przed leczeniem danazolem byli zależni od transfuzji płytek krwi lub czerwonych krwinek, odpowiednio 56% i 34,7% pacjentów uzyskało niezależność od transfuzji. Mediana czasu do odpowiedzi w zakresie transfuzji wyniosła 2 miesiące, ze medianą czasu trwania odpowiedzi 4 (zakres: 2-6) miesiące. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 24 mies. (95% CI: 5,1-42). Progresję do ostrej białaczki szpikowej miało 5 pacjentów, 3 pacjentów nigdy nie miało odpowiedzi na leczenie danazolem.

Skuteczność kliniczna

W ramach aktualizacji przeglądu nie odnaleziono nowych badań oceniających skuteczność kliniczną danazolu w MDS.

3.3.2. Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie

Skuteczność praktyczna

Spośród pacjentów z chroniczną lub uporczywą ITP w badaniu *Liu 2016* całkowity odsetek odpowiedzi na terapię danazolem wyniósł 65%. W grupie leczonej tylko danazolem było 63,1% (65) pacjentów, którzy osiągnęli remisję i 48,7% (93) pacjentów w grupie terapii DAN+GCs którzy osiągnęli remisję i nie kontynuowali leczenia GCs.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności DAN vs DAN+GCs (dane dla pacjentów z chroniczną lub uporczywą ITP, *Liu 2016*)

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci (n=294)	Grupa DAN (n=103)	Grupa DAN + GCs (n= 191)
OR (%)	65,0	63,1	66,0
CR (%)	26,2	26,2	26,2
Dyskontynuacja GCs (%)*	-	-	48,7
Mediana czasu trwania terapii DAN (mies.)	8,5 (3,0-60,0)	7,0 (3,0-60,0)	9,0 (3,0-57,0)
Mediana czasu do odpowiedzi (mies.)	1,0 (0,5-29,0)	1,5 (0,5-29,0)	1,0 (0-15,0)
Liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia DAN (L)	22 x 10 ⁹	22 x 10 ⁹	23 x 10 ⁹

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci (n=294)	Grupa DAN (n=103)	Grupa DAN + GCs (n= 191)
Max. Liczba płytek krwi w trakcie leczenia DAN (/L)	83 x 10 ⁹	50 x 10 ⁹	53 x 10 ⁹
Skróty: CR – całkowita odpowiedź, DAN – danazol, GCs – glukokortykoidy, OR - całkowity odsetek odpowiedzi * odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie GCs i którym udało się uzyskać remisję			

Mediana czasu trwania remisji wyniosła 10 (zakres: 0,1-60) miesięcy. Nawrót miało 42 (22%) pacjentów. Pacjenci, którzy przyjmowali danazol w sposób ciągły, mieli niższy odsetek nawrotów niż ci, którzy przerwali leczenie danazolem ($p = 0,000$).

Skuteczność kliniczna

W badaniu *Feng 2017* w ciągu 12 miesięcznej obserwacji pacjentów z ITP utrzymującą się całkowitą lub częściową odpowiedź uzyskano istotnie częściej u pacjentów otrzymujących ATRA + danazol (28/45 pacjentów, 68% vs 12/48 pacjentów, 25%) niż u pacjentów otrzymujących danazol w monoterapii (OR 4,94, 95% CI: 2,03 - 12,02, $p=0,00037$). Na koniec okresu obserwacji 82% pacjentów z grupy ATRA+DAN osiągnęło odpowiedź na leczenie, 38% całkowitą odpowiedź i 44% częściową, podczas gdy w grupie monoterapii danazolem odpowiedź osiągnęło 44% pacjentów, z tego 35% częściową i 8% całkowitą.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności ATRA + DAN vs DAN w badaniu *Feng 2017*

Punkt końcowy	ATRA + DAN (n=45)	DAN (n=48)	OR (95% CI)	p
Odpowiedź na leczenie:	-	-	5,95 (2,29–15,43)	<0,0001
Odpowiedź całkowita	17 (38%)	4 (8%)	6,68 (2,04–21,90)	0,00098
Odpowiedź częściowa	20 (44%)	17 (35%)	1,46 (0,63–3,36)	0,403
Brak odpowiedzi	8 (18%)	27 (56%)	0,17 (0,065–0,44)	0,00022
Znaczące krwawienie	1 (2%)	4 (8%)	0,25 (0,027–2,33)	0,36
Docelowa l. płytek krwi 30 x 10 ⁹ /L	21 (47%)	7 (15%)	5,13 (1,90-13,83)	0,0013
Pacjenci z odpowiedzią:	-	-	-	-
Czas do odpowiedzi (dni)	35 (26–54)	49 (42–70)	0,20 (0,041–0,39)	0,0051
Max. l. płytek krwi (x 10 ⁹ /L)	178 (62–192)	69 (47–94)	5,58 (1,73–19,21)	0,011
Czas trwania odpowiedzi (mies.)	18,2 (9–20)	10,5 (6–12)	3,10 (2,23–10,75)	0,0048
Skróty: ATRA - kwas całkowicie trans-retinowy (ang. <i>all-trans retinoic acid</i>), DAN – danazol, l. - liczba Wyniki podane jako n(%) lub mediana (IQR – rozstęp ćwiartkowy)				

Nawrót w trakcie okres obserwacji raportowano u 9/37 (24%) pacjentów w grupie w grupie terapii skojarzonej, z czego 1 pacjent miał znaczne krwawienie. W grupie monoterapii 9/21 (43%) pacjentów miało nawrót, spośród których 4 pacjentów doświadczyło znacznego krwawienia.

3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Colunga-Pedraza 2017

Autorzy badania *Colunga-Pedraza 2017* raportują, że spośród populacji chorych na MDS w badaniu zmarło 15 (35,7%) pacjentów, w tym 13 z powodu sepsy i 2 z powodu krwotoku. Efekty uboczne włączały objawy żołądkowo-jelitowe u 3 pacjentów i przybranie na wadze u 4 pacjentów. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia danazolem z powodu toksyczności.

Liu 2016

W badaniu *Liu 2016* w trakcie leczenia danazolem 68 (21,1%) pacjentów ITP doświadczyło działań niepożądanych, wszystkie były łagodne lub umiarkowane (szczegóły w tabeli poniżej). Leczenie danazolem przerwało 4 pacjentów z powodów nieakceptowalnych działań ubocznych (uszkodzenie wątroby, hiperglikemia,

oraz u 2 pacjentek brak menstruacji). Najczęstszym działaniem niepożądanym było uszkodzenie wątroby (36 pacjentów).

Tabela 6. Działania niepożądane terapii danazolem w badaniu Liu 2016

Działanie niepożądane	n (%)
Ciężkie działania niepożądane (stopnia 3-4)	0
Łagodne lub umiarkowane działania niepożądane (stopień 1-2):	-
Świąd skóry	1 (0,3)
Rozdęcie brzucha	1 (0,3)
Zawroty głowy	1 (0,3)
Zaburzenia rytmu serca	1 (0,3)
Krwawienia w trakcie stosunku	2 (0,6)
Hiperglikemia	3 (0,9)
Nadciśnienie	4 (1,2)
Bóle mięśni	4 (1,2)
Zaburzenia miesiączkowania	5 (1,5)
Trądzik	6 (1,9)
Wypadanie włosów	7 (2,2)
Przybranie na wadze	8 (2,5)
Uszkodzenia wątroby	36 (11,1)

Feng 2017

Żaden z pacjentów w badaniu nie wymagał redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych. Przerwanie leczenia z powodu toksyczności związanej z lekiem przerwało 2 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Ponadto autorzy podają informację, że 1 pacjent z grupy monoterapii danazolem zmarł 4 tygodnie po włączeniu do badania z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego.

Tabela 7. Poważne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Feng 2017

Zdarzenie	ATRA + DAN (n=45)		DAN (n=48)	
	Stopnia 1-2	Stopnia 3	Stopnia 1-2	Stopnia 3
Suchość skóry	28 (62%)	1 (2%)	3 (6%)	0
Bóle głowy lub zawroty	9 (20%)	0	8 (17%)	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 (20%)	0	9 (19%)	0
Uszkodzenia wątroby	4 (9%)	0	3 (6%)	1 (2%)
Brak menstruacji	1 (2%)	0	2 (4%)	0
Nadciśnienie	3 (7%)	0	3 (6%)	0
Złe samopoczucie	2 (4%)	0	0	0
Obrzęk	4 (9%)	0	1 (2%)	0
Wysypka trądzikowata	0	0	1 (2%)	0
Zmęczenie	4 (9%)	0	1 (2%)	0

3.5. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dowodów naukowych odnaleziono 3 publikacje pełnotekstowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania danazolu w zespole mielodysplastycznym (1 badanie retrospektywne) i małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie (1 badanie kliniczne oraz 1 retrospektywne).

Zespół mielodysplastyczny

W badaniu *Colunga-Pedraza 2017* odpowiedź na leczenie odnotowano u 60% pacjentów w badaniu. Dużą odpowiedź na leczenie odnotowano u 23,8% pacjentów w zakresie poziomu hemoglobiny 36,8% pacjentów w zakresie liczby neutrofilów oraz 60% pacjentów miało poprawę w liczbie płytek krwi. Mediana czasu do uzyskania początkowej odpowiedzi wynosiła 2 (zakres 1-8) mies., a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6 (zakres: 3-24) miesięcy. Spośród pacjentów, którzy przed leczeniem danazolem byli zależni od transfuzji płytek krwi lub czerwonych krwinek, odpowiednio 56% i 34,7% pacjentów uzyskało niezależność

od transfuzji. Należy mieć na uwadze to, że badanie było badaniem jednoramiennym. Autorzy raportują, że w badaniu zmarło 15 (35,7%) pacjentów, w tym 13 z powodu sepsy i 2 z powodu krwotoku, żaden z pacjentów nie przerwał leczenia danazolem z powodu toksyczności.

Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie

Oba badania dot. ITP *Liu 2016* oraz *Feng 2017*, były badaniami dwuramiennymi badającymi stosowanie danazolu w monoterapii w porównaniu do danazolu stosowanego skojarzeniu z innym leczeniem. W badaniu klinicznym *Feng 2017* autorzy konkludują, iż u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną ATRA i danazolem wystąpiła szybka i trwała odpowiedź w porównaniu z monoterapią danazolem, w ciągu 12 miesięcznej obserwacji pacjentów z ITP utrzymującą się całkowitą lub częściową odpowiedź uzyskano istotnie częściej u pacjentów w grupie ATRA + DAN (68% vs 25%) niż u pacjentów otrzymujących danazol w monoterapii (OR 4,94, 95% CI: 2,03 - 12,02, $p=0,00037$). Żaden z pacjentów w badaniu nie wymagał redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych. Przerwanie leczenia z powodu toksyczności związanej z lekiem przerwało 2 pacjentów.

W badaniu *Liu 2016* włączano pacjentów zarówno z chroniczną i uporczywą (ang. persistent) ITP, jak i nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy stanowili 7,8% populacji w badaniu, jednak w publikację są oni analizowani osobno. W niniejszym opracowaniu zaprezentowano wyniki jedynie dla pacjentów z chorobą chroniczną uporczywą, ponadto autorzy deklarują, że wszyscy Ci pacjenci byli oporni na leczenie steroidami lub zależni od leczenia steroidami po standardowej pierwszej linii terapii. Spośród pacjentów z chroniczną lub uporczywą ITP całkowity odsetek odpowiedzi na terapię danazolem wyniósł 65%. W grupie leczonej tylko danazolem było 63,1% pacjentów, którzy osiągnęli remisję i 48,7% pacjentów w grupie terapii DAN+GCs, którzy osiągnęli remisję i nie kontynuowali leczenia GCs. W badaniu *Liu 2016* działań niepożądanych w trakcie leczenia danazolem doświadczyło 21,1% pacjentów ITP, leczenie danazolem przerwało 4 pacjentów z powodów nieakceptowalnych działań ubocznych, a najczęstszym działaniem niepożądany było uszkodzenie wątroby (36 pacjentów).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Colunga-Pedraza 2017** Colunga-Pedraza PR, et al. Danazol as First-Line Therapy for Myelodysplastic Syndrome. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 18, No. 2, e109-13
- Feng 2017** Feng FE, et al. Oral all-trans retinoic acid plus danazol versus danazol as second-line treatment in adults with primary immune thrombocytopenia: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017, Published Online September 13, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30170-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30170-9)
- Liu 2016** Liu W, et al. The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort From a Single Center in China. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2016, 22(8): 727-733

Rekomendacje kliniczne

- ASH 2018** <http://www.ash18.it/articolo.php?idArticolo=12369> (data dostępu: 08.04.2019)
- Grupa robocza 2018** Matzdorff A, et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 5):1–30
- NCCN 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes Version 2.2019. (data dostępu: 08.04.2019)

Pozostałe publikacje

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. (Dz. U. MZ. 2019.19)
- Opinia RP 148/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 148/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną danazolium, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Raport BP.434.10.2016** „Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS) Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.” Raport nr BP.434.10.2016, Warszawa maj 2016

Strony internetowe (dostęp: 08.04.2019 r.)

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10686>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1700>

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 8. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol								
Danazolium								
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny								
Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	05909990925339	96,06	100,86	114,40	114,40	ryczałt	3,56

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 02.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(danazol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	443
#2	MeSH descriptor: [Danazol] explode all trees	210
#3	(thrombocytopenia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9161
#4	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees	1144
#5	(thrombocytopaenia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50
#6	(myelodysplastic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2023
#7	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	581
#8	#3 or #4 or #5 or #6 or #7	11163
#9	#1 or #2	443
#10	#8 and #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Apr 2019, in Trials	23

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search #1 and #3 Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish; English	20
#7	Search #1 and #3 Schema: all Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish	0
#6	Search #1 and #3 Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31; Polish	0
#5	Search #1 and #3 Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31	23
#4	Search #1 and #3	345
#3	Search myelodysplastic[Title/Abstract] or "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] or thrombocytopen*[Title/Abstract] or thrombocytopaen*[Title/Abstract] or purpura[Title/Abstract] or "Thrombocytopenia"[Mesh]	106631
#1	Search danazol[Title/Abstract] or "Danazol"[Mesh]	3052

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Emabse via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 02.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	danazol.ab,kw,ti.	1747
2	exp danazol/	5357
3	1 or 2	5522
4	myelodysplastic.ab,kw,ti.	25284
5	exp myelodysplastic syndrome/	38076
6	(thrombocytopen* or thrombocytopaen* or purpura).ab,kw,ti.	80223
7	exp thrombocytopenia/	137984
8	4 or 5 or 6 or 7	189909
9	3 and 8	1129
10	limit 9 to (yr="2016 -Current" and (article or article in press))	97
11	limit 10 to (english or polish)	94

5.3. Diagram selekcji badań

