



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Adakveo (kryzanlizumab) we wskazaniu:

zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. vaso-occlusive crisis, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
001/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz wybranych skrótów

ACS	Ostry zespół piersiowy (ang. <i>acute chest syndrome</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALaT	Aminotransferaza alaninowa
ALP	Fosfataza zasadowa
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
ASpaT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
BSHG	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. <i>British Society for Haematology</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Assessment</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHO	Komórki jajnika chomika chińskiego (ang. <i>Chinese hamster ovary Cells</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i>)
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
COMP	Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DW	Waga niesprawności (ang. <i>Disability Weights</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EU	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
evLYG	equal value life-years gained
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GGTP	Gamma-glutamylotranspeptydazy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HU/HC	Hydroksymocznik/hydroksykarbamid

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych rewizja 10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision</i>)
ICD-9-CM	Międzynarodowa klasyfikacja chorób, rewizja dziewiąta, modyfikacja kliniczna (ang. <i>International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICER 2020	Raport <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (ang. <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
IUGR	Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (ang. <i>Intrauterine Growth Restriction</i>)
IVRS	System interaktywnej odpowiedzi głosowej (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
KE	Komisja Europejska
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LSMD	Różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean difference</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	Zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
LZ	Lecznictwo zamknięte
MD	Różnica median (ang. <i>difference of median</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
OUC	Optymalna zwykła opieka nad pacjentem (ang. <i>optimal usual care</i>)
PD	Farmakodynamika (ang. <i>pharmacodynamic</i>)
PK	Farmakokinetyka (ang. <i>pharmacokinetic</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	Placebo
PLN	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i>)
PT/INR	Czas protrombinowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of life</i>)

RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
RRR	Względne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>Relative Risk Reduction</i>)
RSS	Instrumenty Podziały ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Schemes</i>)
RTG	Badanie radiologiczne
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Evidence</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SCD	Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. <i>sickle cell disease</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUSTAIN	Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Adakveo
TCD	Przeznaczszkowa ultrasonografia dopplerowska (ang. <i>Transcranial Doppler</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment emergent adverse events</i>)
TLV	<i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
UNM	Udar niedokrwieny mózgu
USD	Dolar amerykański
VOC	Przełom naczyniowo-okluzyjny (ang. <i>vaso-occlusive crisis</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 SPIS TREŚCI

Wykaz wybranych skrótów	2
1 SPIS TREŚCI.....	5
2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	7
3 PRZEDMIOT ANALIZY.....	12
4 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	13
4.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
Informacje ogólne	13
Kryteria populacji docelowej	17
Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	19
4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	22
4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	27
4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	27
Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	27
Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu	28
4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	29
5 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	30
5.1 Szacowanie wielkości populacji	30
5.2 Podsumowanie szacowania populacji	32
6 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	33
6.1 Opis badań rejestracyjnych leku	33
Opis komparatora	35
Punkty końcowe:	35
Ocena jakości badania.....	35
Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	35
Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	36
6.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	36
7 OCENA SIŁY INTERWENCJI	37
7.1 Ocena skuteczności klinicznej	37
7.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	41
7.3 Podsumowanie siły interwencji	44
8 OCENA FARMAKOEKONOMICZNA.....	45
8.1 Dane wejściowe do modelu i założenia	45
Analiza kliniczna	45
Analiza ekonomiczna	45
8.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	45

8.3	Model farmakoekonomiczny	46
	Analiza kliniczna	46
	Analiza ekonomiczna	46
8.4	Wyniki modelu farmakoekonomicznego	46
	Analiza kliniczna	46
	Analiza ekonomiczna	46
8.5	Przegląd opublikowanych analiz HTA	47
8.6	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	49
8.7	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	50
9	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	50
9.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	50
9.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	50
9.3	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	50
9.4	Niepewności związane z modelowaniem	50
9.5	Niepewność dodatkowych danych.....	50
10	WNIOSKI.....	52
10.1	9.1. Jakość materiału dowodowego.....	52
10.2	9.2. Siła interwencji	52
10.3	9.3. Analiza farmakoekonomiczna	52
10.4	9.4. Niepewności wnioskowania	52
11	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	53
12	PIŚMIENNICTWO	55
13	ZAŁĄCZNIKI	57
13.1	Fragmenty raportu EPAR.....	57
13.2	Ocena ryzyka błędu systematycznego	59
13.3	Aktualnie prowadzone badania zarejestrowane dla danego leku (clinicaltrials.gov)	59
13.4	Cennik technologii lekowych.....	60

2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1. PRZEDMIOT ANALIZY

- Produkt leczniczy Adakveo (kryzanlizumab) posiada status leku sierocego. Lek nie jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego obejmuje zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. *vaso-occlusive crisis*, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych w leczeniu skojarzonym z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii u pacjentów, u których podawanie HU/HC jest nieodpowiednie lub niewystarczające.
- Kryzanlizumab jest selektywnym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) IgG2 kappa, które z dużym powinowactwem wiąże się z P-selektyną i blokuje interakcje z jej ligandami, w tym glikoproteinowym ligandem 1 P-selektyny. Adhezja wielu komórek przy udziale P-selektyny jest kluczowym czynnikiem w patogenezie okluzji naczyń i przełomów naczyniowo-okluzyjnych.
- Zalecana dawka produktu leczniczego Adakveo to 5 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylną trwającą 30 minut w tygodniu 0., w tygodniu 2., a następnie co 4 tygodnie. Kryzanlizumab może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z HU/HC.
- Przed podaniem produktu leczniczego Adakveo należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworze dekstrozy. Rozcieńczony roztwór musi być podawany w infuzji dożylną przez jałowy, niepirogenny filtr o średnicy otworów 0,2 mikrona wbudowany w linię infuzyjną, a czas infuzji to 30 minut. Nie wolno podawać produktu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.
- Czas stosowania terapii: nie sprecyzowano.
- Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na produkty komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Zaleca się unikanie stosowania produktu Adakveo w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

2. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. *sickle cell disease*, SCD) to **grupa dziedzicznych hemoglobinopatii** (ICD-10: D57.0-D57.8). Najczęstsze genotypy obejmują anemię sierpowatą (Hb-SS), sierpowate beta-talasemie (Hb-Sβ0 i Hb-Sβ+), chorobę z Hb-SC i sierpowatość wrodzoną przetrwałą (S-HPFH).
- Zgodnie z definicją epidemiologiczną (częstość występowania 1/50 tys. lub mniejsza) SCD zaliczana jest do chorób ultrazadkich (ORPHA: 232).
- Choroba objawia się zwykle po raz pierwszy u niemowląt w wieku około 3–6 miesięcy. Objawy anemii sierpowatokrwinkowej różnią się u pacjentów, ale na ogół są spowodowane okresowymi zdarzeniami okluzyjno-naczyniowymi (VOC) i przewlekłą anemią hemolityczną.
- Zdarzenia okluzyjno-naczyniowe powodują niedokrwienie tkanek prowadzące do ostrego i przewlekłego bólu zlokalizowanego głównie w klatce piersiowej, plecach, rękach, stopach i stawach. Zdarzenia te powodują również uszkodzenie narządów wpływające na każdy układ narządów, w tym kości, śledzionę, wątrobę, mózg, płuca, nerki i stawy.
- SCD występuje najczęściej u pacjentów pochodzenia afrykańskiego (z uwagi na ochronne działanie postaci heterozygotycznej przeciw malarii). Obecnie częstość jej występowania w UE szacuje się na ≤2,1/10000 mieszkańców.
- Zgodnie z danymi badania *Global Burden of Disease* (GBD 2019) zapadalność w Polsce na SCD (D57.0-D57.819) dla roku 2019 wynosi 36 przypadków, w tym 26 kobiet oraz 10 mężczyzn. Szacowana dla roku 2019 chorobowość w Polsce to 622 przypadki (529 kobiet oraz 93 mężczyzn). Chorobowość w grupie wiekowej 15+ to odpowiednio 257 kobiet oraz 26 mężczyzn.
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa to choroba chronicznie wyniszczająca oraz wpływająca na długość i jakość życia. Ostry zespół piersiowy jest główną przyczyną śmiertelności w niedokrwistości

sierpowatokrwinkowej. Szacowana wartość wskaźnika YLL (ang. *Years of Life Lost*) dla pacjentów z SCD (D57.0-D57.819) w Polsce wynosi 0,35/100 tys.¹.

- Zgodnie z danymi GBD 2019 średnie wagi niepełnosprawności (ang. *Disability Weights*, DW) dla SCD (za wyłączeniem cechy sierpowatokrwinkowości, ICD-10: D57.3) [waga (95% CI)] w zależności od stanu ciężkości oraz występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych (VOC) i/lub udarów niedokrwiennych mózgu wynoszą (UNM):
 - Brak anemii:
 - VOC: 0,333 (0,231-0,448),
 - VOC+UNM: 0,541 (0,39; 0,685).
 - Poważna anemia:
 - VOC: 0,431 (0,309-0,562),
 - VOC+UNM: 0,607 (0,454; 0,747).
- Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YYL) wraz z 95% przedziałem ufności dla Polski wynosiły (współczynnik na 100 tys.):
 - ogółem: 0,35 (95%CI: 0,26; 0,48),
 - kobiety: 0,60 (95%CI: 0,43; 0,83),
 - mężczyźni: 0,09 (95%CI: 0,06; 0,12).
- Obecnie niedokrwistość sierpowatokrwinkową wykrywa się najczęściej podczas rutynowych badań noworodków². Choroba ta występuje najczęściej u pacjentów pochodzenia afrykańskiego. Oczekiwana długość życia u pacjentów z SCD wynosi 42–53 lata dla mężczyzn i 48–58 lat dla kobiet³.
- Postępowanie terapeutyczne w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej obejmuje stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych oraz antybiotykoterapię (zapobieganie i leczenie zakażeń), szczepienia ochronne, suplementację kwasu foliowego, transfuzje krwinek, terapie chelatujące żelazo (u pacjentów z nadmiernym obciążeniem żelazem). U wybranych pacjentów można zastosować przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych.
- Odnalezione wytyczne *British Society for Haematology* (BSHG 2018) nie odnoszą się do zastosowania kryzalizumabu u pacjentów z SCD (publikacja wytycznych przed rejestracją leku). Projekt rekomendacji *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) stanowi, że lek Adakveo nie jest rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu.
- Rekomendowaną przez BSHG 2018 oraz wskazywaną w projekcie rekomendacji NICE terapią farmakologiczną mającą na celu zmniejszenie liczby przełomów naczyniowo-okluzyjnych jest **hydroksykarbamid** (hydroksymocznik). Należy mieć na uwadze, iż hydroksykarbamid nie jest dobrze tolerowany przez część pacjentów.
- Komisja NICE podczas oceny refundacyjnej zwróciła uwagę, iż oprócz hydroksymocznika jako komparator dla kryzalizumabu należy rozważyć regularne transfuzje krwi. W opinii Komisji allogeniczny przeszczep komórek macierzystych nie jest odpowiednim komparatorem dla ocenianej technologii.
- Przedmiotowe wskazanie (zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową) nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.
- Hydroksykarbamid jest refundowany zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniach obejmujących niedokrwistość sierpowatokrwinkową (D57).

¹ Global Burden of Disease. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 14.01.2021 r.

² Andra H. (2015). Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w czasie ciąży. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/ginekologia/17705.niedokrwistosc-sierpowatokrwinkowa-w-czasie-ciazy>, dostęp z 15.01.2020 r.

³ EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

-
- Pacjentom, w zależności od potrzeb, finansowane są leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe i antybiotykoterapia oraz w ramach hospitalizacji i hospitalizacji jednego dnia świadczenia przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

- Na podstawie dostępnych danych założono, że populacja kwalifikująca się do leczenia produktem Adakveo wynosi:
 - w pierwszym roku: 63 pacjentów,
 - w drugim roku: 63 pacjentów.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

- Badanie rejestracyjne (SUSTAIN (SelG1-00005)) produktu leczniczego Adakveo (kryzanlizumab) stosowanego w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych w leczeniu skojarzonym z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii to trójramienne badanie z randomizacją II fazy z zastosowaniem placebo.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był roczny wskaźnik VOC. W badaniu oceniano również roczny odsetek dni hospitalizacji, czas do wystąpienia pierwszego i drugiego VOC oraz roczny odsetek niepowikłanych VOC.
- W badaniu pacjenci otrzymywali dożylnie kryzanlizumab przez 52 tygodnie w dawce odpowiednio 5 mg/kg oraz 2,5 mg/kg w każdym z dwóch ramion interwencji (dwie dawki nasycające w odstępie 2 tygodni, a następnie dawki podtrzymujące co 4 tygodnie). W ramieniu kontroli pacjenci otrzymywali placebo.
- Populacja badana obejmowała zarówno pacjentów przyjmujących jak i nieprzyjmujących HU/HC. Pacjenci mogli przyjmować produkty lecznicze w celu złagodzenia bólu (tj. paracetamol, NLPZ i opioidy) oraz otrzymywać sporadycznie transfuzje krwi.
- Pacjentów randomizowano do grup w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją według liczby kryzysów w poprzednim roku (2–4 lub 5–10) i jednoczesnego stosowania hydroksymocznika (tak lub nie).
- Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wynosił łącznie 58 tygodni. Liczebność próby badanej wynosiła 198 pacjentów.
- Badanie rejestracyjne przeprowadzone zostało z zastosowaniem kryzanlizumabu SelG1. Obecna formuła produktu leczniczego Adakveo to SEG101.
- Wiarygodność badania SUSTAIN oceniono według narzędzia Risk of Bias Tool 1.0 The Cochrane Collaboration – zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 6 z 7 domen. Wysokie ryzyko błędu systematycznego zidentyfikowano w domenie kompletności danych.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

- W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii kryzanlizumabem na przeżycie pacjentów.
- W badaniu rejestracyjnym (SUSTAIN) nie odnotowano istotnej zmiany (w porównaniu do poziomu wyjściowego na początku badania) w zakresie jakości życia ocenianej przy zastosowaniu kwestionariusza BPI.
- U pacjentów leczonych kryzanlizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z HU/HC zaobserwowano znamienne statystycznie redukcję rocznego odsetka przełomów naczyniowo-okluzyjnych (pierwszorzędowny punkt końcowy badania) (istotnie statystycznie zmniejszenie mediany rocznego odsetka VOC o 45,3% w porównaniu z placebo; estymator Hodgesa-Lehmana, mediana różnicy bezwzględnej = -1,01 w porównaniu z placebo, 95% CI: -2,00; 0,00, wartość p=0,010) (SUSTAIN).
- Stosowanie kryzanlizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z HU/HC wiązało się z porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu rejestracyjnym wynosiła odpowiednio w grupie badanej (5,0 mg/kg) 86,4% oraz w grupie kontrolnej 88,7%. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano u 25,8% pacjentów otrzymujących kryzanlizumab w dawce 5,0 mg/kg oraz u 27,4% pacjentów w grupie placebo. Częstość zgonów w głównym badaniu w okresie leczenia była podobna w obu grupach, 3% w grupie pacjentów otrzymujących kryzanlizumab w dawce 5,0 mg/kg (2 pacjentów) oraz 3,2% w grupie placebo (2 pacjentów) (SUSTAIN).

- Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w tabeli.

Parametr	Adakveo 5 mg/kg N=67	Placebo N=65	Parametr (95% CI)	Wartość p
Populacja/Okres obserwacji	ITT, 58 tyg.			
Przeżycie całkowite w badanej populacji n/N (%)	65/67 (97,0)	63/65 (96,9)	RR=1,001* (0,942; 1,063)	0,976*
Jakość życia (QoL)	-	-	-	brak istotnych różnic
Roczny odsetek VOC (%)	1,63	2,98	MD=0,596 (0,436-0,814)	0,0010

* obliczenia własne Agencji; RR – ryzyko względne; MD – różnica median.

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

- Z uwagi na istotne ograniczenia danych do modelowania pochodzących z badania rejestracyjnego odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.
- Oszacowany roczny koszt terapii kryzanlizumabem (397 579,0 PLN; oszacowanie własne Agencji) 2,5-krotnie przekracza przyjęty w Polsce próg opłacalności (155 514 PLN).
- Zgodnie z analizą *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER 2020) stosowanie kryzanlizumabu wiązało się z uzyskaniem ICER (inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) równego 1 100 000 USD/QALY (4 070 000 PLN/AQLY) w porównaniu z optymalną, zwykłą opieką nad pacjentem (ang. *optimal usual care*, OUC). Przy progu opłacalności wynoszącym 1 000 000 USD/QALY prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej kryzanlizumabu wynosi 40%.
- Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. stosowania kryzanlizumabu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. W 4 krajach: Wielka Brytania, Niemcy, Niderlandy, Szwecja, rozpoczęto proces oceny refundacyjnej w przedmiotowym wskazaniu lub jest on planowany. Wstępna rekomendacja NICE (ocena w toku, etap: zakończone konsultacje publiczne) stanowi co następuje: „Kryzanlizumab w zapobieganiu przełomom sierpowatokrwinkowym w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej nie jest zalecany do stosowania w NHS”. NICE wskazał na niepewność oszacowania skuteczności z uwagi na krótki horyzont czasowy badania i małą liczebność próby oraz znaczące przekroczenie progu efektywności kosztowej dla scenariusza podstawowego.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Zidentyfikowano następujące niepewności w ocenie leku, m.in.:
 - Populacja badania rejestracyjnego obejmująca w większości pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów (91,9%).
 - Niski odsetek pacjentów w wieku 16–18 lat w badaniu rejestracyjnym.
 - W badaniu rejestracyjnym interwencja została porównana do placebo (brak porównania z aktywnym komparatorem).
 - 58 tygodniowy horyzont czasowy badania rejestracyjnego.
 - W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii kryzanlizumabem na przeżycie całkowite.
 - Znacząca utrata pacjentów z badania rejestracyjnego.
 - Niepewność metodologii statystycznej badania rejestracyjnego w odniesieniu do oszacowania efektu leczenia, a także postępowania z brakującymi danymi.
 - Brak danych pozwalających na ocenę trwałości obserwowanych w badaniu rejestracyjnym efektów leczenia.
 - Ocena bezpieczeństwa leku oparta na danych dotyczących stosowania kryzanlizumabu w dwóch formulacjach (SeIG1 oraz SEG101).
 - Brak długoterminowych danych dot. bezpieczeństwa leku.
 - Szacowane wartości wskaźnika YLL oraz DALY w raporcie przedstawiono dla wszystkich genotypów SCD (D57.0-D57.819) oraz grup wiekowych niezależnie od występowania VOC.

Dodatkowo dla chorych w wieku 15 lat i powyżej przedstawiono wartości bezwzględne YLL oraz DALY.

- Szacowane wagi niepełności (DW) w raporcie przedstawiono w zależności od występowania VOC oraz UNM dla wszystkich grup wiekowych.
- Szacowane dane dot. chorobowości, zapadalności oraz liczby zgonów w raporcie przedstawiono dla wszystkich genotypów SCD (D57.0-D57.819) oraz grup wiekowych oraz dla chorych w wieku 15 lat i powyżej.
- Prawdopodobne przeszacowanie populacji docelowej (brak oszacowań dot. przeciwwskazania do terapii oraz estymacji udziału w rynku – wartość maksymalna).

3 PRZEDMIOT ANALIZY

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Adakveo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka, 10 ml
Substancja czynna	Kryzanlizumab (Crizanlizumab)
Oceniane wskazanie	Zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. <i>vaso-occlusive crisis</i> , VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych w leczeniu skojarzonym hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii u pacjentów, u których podawanie HU/HC jest nieodpowiednie lub niewystarczające. Kod ICD-10: D57.0-D57.8
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta. Oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana. Warunki i wymagania dot. dopuszczenia do obrotu obejmują przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport PSUR produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Dawkowanie	Zalecana dawka kryzanlizumabu to 5 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylną trwającej 30 minut w tygodniu 0., w tygodniu 2., a później co 4 tygodnie. Kryzanlizumab może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z HU/HC.
Droga podania	Przed podaniem produktu leczniczy Adakveo należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworze dekstrozy. Rozcieńczony roztwór musi być podawany w infuzji dożylną przez jałowy, niepirogenny filtr o średnicy otworów 0,2 mikrona wbudowany w linię infuzyjną, a czas infuzji to 30 minut. Nie wolno podawać produktu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie. Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na produkty komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Zaleca się unkanie stosowania produktu Adakveo w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.
Mechanizm działania	Kryzanlizumab jest selektywnym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) IgG2 kappa, które z dużym powinowactwem wiąże się z P-selektyną i blokuje interakcje z jej ligandami, w tym glikoproteinowym ligandem 1 P-selektyny. Kryzanlizumab może również rozdzielać wstępnie uformowany kompleks selektyna P/PSGL-1. P-selektyna jest cząsteczką adhezyjną, której ekspresję stwierdza się na aktywowanych komórkach śródbłonna i płytkach krwi. Odgrywa ona kluczową rolę w początkowej rekrutacji leukocytów i agregacji płytek krwi w miejscu uszkodzenia naczynia w czasie stanu zapalnego. W przewlekłym stanie prozapalnym występującym w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej stwierdza się nadmierną ekspresję P-selektyny, a krążące komórki krwi i śródbłonek są aktywowane i stają się hiperadhezyjne. Adhezja wielu komórek przy udziale P-selektyny jest kluczowym czynnikiem w patogenezie okluzji naczyń i przełomów naczyniowo-okluzyjnych (ang. <i>vaso-occlusive crises</i> , VOC). Zwiększone stężenie P-selektyny stwierdza się u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Wykazano, że wiązanie P-selektyny na powierzchni aktywowanych komórek śródbłonna i płytek krwi skutecznie blokuje interakcje pomiędzy komórkami śródbłonna, płytkami krwi, krwinkami czerwonymi i leukocytami, zapobiegając w ten sposób okluzji naczyń.
Grupa ATC	Inne leki hematologiczne, kod ATC: B06AX01
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE nr (2012)5798 z dnia 9.08.2012 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady”.
Data dopuszczenia do obrotu	28 października 2020 r.; EU/1/20/1476/001
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Adakveo, pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 5.01.2020 r.]

4 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

4.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Informacje ogólne

D57 Zaburzenia związane z sierpowatokrwinowością

D57.0 Niedokrwistość sierpowatokrwinowa z przełomem

Choroba Hb-SS z przełomem

D57.1 Niedokrwistość sierpowatokrwinowa bez przełomu

Sierpowatokrwinowość bliżej nieokreślona

D57.2 Podwójna heterozygota w połączeniu z sierpowatokrwinowością

Choroba: Hb-SC, Hb-SD, Hb-SE, talasemia sierpowatokrwinowa

D57.3 Cecha sierpowatokrwinowości

Cecha Hb-S

Heterozygota hemoglobiny S [HbAS]

D57.8 Inne zaburzenia związane z sierpowatokrwinowością⁴

Niedokrwistość sierpowatokrwinowa, inaczej anemia sierpowata lub drepanocytoza (ang. *sickle cell anemia*, *sickle cell disease*, SCD) to grupa hemoglobinopatii spowodowana pojedynczą mutacją punktową w szóstym kodonie β-globiny, która prowadzi do zastąpienia kwasu glutaminowego przez walinę^{5,6}. Mutacja ta prowadzi do powstawania hemoglobiny o nieprawidłowej strukturze tzw. hemoglobiny S (HbS)⁷ (w różnych wariantach: hemoglobina SS, hemoglobina S-C, hemoglobina S-β talasemia i kilka rzadszych wariantów hemoglobiny⁸; fenotyp hemoglobiny wpływa na częstość, rodzaj i nasilenie powikłań klinicznych). Chorobę dziedziczy się w sposób autosomalny kodominujący (cecha dziedziczona jest w sprzężeniu z chromosomami innymi niż chromosomy płci i daje mieszany fenotyp w heterozygotcie). U pacjentów, cierpiących na SCD krwinki czerwone przybierają kształt sierpa (tzw. drepanocyty), co utrudnia im przechodzenie przez małe naczynia krwionośne. Ponadto naczynia krwionośne są uszkodzone i stają się lepkie z powodu trwającego przewlekłego stanu zapalnego. Prowadzi to do sytuacji, w której komórki krwi przywierają do naczyń krwionośnych powodując ostre epizody bólu i uszkodzenie narządów⁹. Cechy charakterystyczne patofizjologii niedokrwistości

⁴ Pozyskano z:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjM0_bu7_LuAhXJAxAIHZ2OCsMQFjAAegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.wellcare.com%2F-%2Fmedia%2FPDFs%2FNA%2FProvider%2FMedicare%2F2018%2Fna_care_prov_1cd_10_coding_sickle_cell_v2_eng_05_2018.ashx&usq=AOvVawInh6CQm0AMFcHAskB4sNCO, dostęp z 14.01.2021 r.

⁵ Pinto, V. M., Balocco, M., Quintino, S., & Forni, G. L. (2019). Sickle cell disease: a review for the internist. *Internal and Emergency Medicine*, 14(7), 1051-1064.

⁶ European Medicines Agency. (2020). Orphan Maintenance Assessment Report. Adakveo (crizanlizumab, humanised monoclonal antibody targeting P-selectin). Treatment of sickle cell disease. EU/3/12/1034. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/adakveo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, dostęp z 5.01.2020 r.

⁷ Olchowy, C., Frączkiewicz, J., Pawłowski, M., Smoąg, D., Olchowy, A., Maślak, A., ... & Kałwak, K. (2017). Stany chorobowe związane z nadmiernym gromadzeniem żelaza oraz metody oznaczania zawartości żelaza w wątrobie. *Acta Haematologica Polonica*, 48(4), 308-315.

⁸ Marcdante, K., Kliegman, R. M., Jenson, H. B., & Behrman, R. E. (2013). *Nelson. Pediaatria*. Tom 2 (Vol. 2). Elsevier Health Sciences.

⁹ European Medicines Agency. (2020). Adakveo. Charakterystyka produktu leczniczego. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 5.01.202 r.

sierpowatokrwinkowej to okluzja naczyń krwionośnych, niedokrwistość hemolityczna i waskulopatia¹⁰. Niedokrwistość sierpowata to ciężka choroba, która jest długotrwała i może zagrażać życiu z powodu uszkodzenia serca i płuc, anemii i infekcji¹¹.

W tabeli poniżej przedstawiono diagnostykę różnicową zespołów niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa zespołów niedokrwistości sierpowatokrwinkowej

Genotyp	Prezentacja kliniczna	Procent hemoglobiny					Inne
		Hb A	Hb S	Hb A2	Hb F	Hb C	
SS	Cecha sierpowatości komórek	55–60	40–45	2–3	-	-	Zwykle bezobjawowa
SS	Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa	0	85–95	2–3	5–15	-	Klinicznie ciężka niedokrwistość, heterogenna dystrybucja Hb F
S-β0 talasemia	Sierpowatokrwinkowość - β0 talasemia	0	70–80	3–5	10–20	-	Umiarkowanie ciężka niedokrwistość, splenomegalia w 50%, rozmaz: niedokrwistość niedobarwliwa i mikrocytarna
S-β+ talasemia	Sierpowatokrwinkowość - β+ talasemia	10–20	60–75	3–5	10–20	-	Heterogenna dystrybucja Hb F, umiarkowana niedokrwistość mikrocytarna
SC	Choroba z Hb SC	0	45–50	-	-	45–50	Umiarkowanie ciężka niedokrwistość, splenomegalia, komórki tarczowate
S-HPFH	Sierpowatość wrodzona przetrwała Hb F	0	70–80	1–2	20–30	-	Bezobjawowa, równomierna dystrybucja Hb F

[Źródło: Marcidante, K., Kliegman, R. M., Jenson, H. B., & Behrman, R. E. (2013). Nelson. *Pediatrics*. Tom 2 (Vol. 2). Elsevier Health Sciences.]

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa to grupa hemoglobinopatii, w której pacjenci mają bardzo zróżnicowane objawy kliniczne¹². SCD jest wynikiem dowolnej kombinacji genu sierpowatego z jakimkolwiek innym nieprawidłowym genem β-globiny i istnieje wiele typów tej choroby. Najczęstsze obejmują anemię sierpowatą (Hb-SS), sierpowate beta-talasemie (Hb-Sβ0 i Hb-Sβ+), chorobę z Hb-SC i sierpowatość wrodzoną przetrwała (S-HPFH)¹³. Hb-SS jest najczęstszą postacią niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Pacjenci z Hb-SS i Hb-Sβ0 mają na ogół najcięższe postaci SCD, w tym niższe poziomy hemoglobiny i częstsze powikłania naczyniowo-okluzyjne i hemolityczne. Niedokrwistość Hb-SC jest drugą najczęstszą postacią. Pacjenci mają zazwyczaj łagodniejszy przebieg kliniczny niż osoby z Hb-SS lub talasemią S-β0¹⁴. Raportowana w badaniu da Guarda 2020, oceniającym prezentację kliniczną SCD, częstość występowania epizodów naczyniowo-okluzyjnych wynosiła odpowiednio u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową Hb-SS 46 epizodów (126 pacjentów) oraz Hb-SC 9 epizodów (55 pacjentów)¹⁵.

¹⁰ Pinto, V. M., Balocco, M., Quintino, S., & Forni, G. L. (2019). Sick cell disease: a review for the internist. *Internal and Emergency Medicine*, 14(7), 1051-1064.

¹¹ European Medicines Agency. (2012). Public summary of opinion on orphan designation. Humanised monoclonal antibody against P-selectin for the treatment of sickle cell disease. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1034-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-monoclonal-antibody-against-p-selectin_en.pdf, dostęp z 5.01.2020 r.

¹² da Guarda, C. C., Yahouédéhou, S. C. M. A., Santiago, R. P., Neres, J. S. D. S., Fernandes, C. F. D. L., Aleluia, M. M., ... & Goncalves, M. S. (2020). Sick cell disease: a distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). *PLoS One*, 15(1), e0228399.

¹³ Neville, A. K., & Panepinto, J. A. (2011). Pharmacotherapy of sickle cell disease. World Health Organization 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 1-16.

¹⁴ Jw.

¹⁵ da Guarda, C. C., Yahouédéhou, S. C. M. A., Santiago, R. P., Neres, J. S. D. S., Fernandes, C. F. D. L., Aleluia, M. M., ... & Goncalves, M. S. (2020). Sick cell disease: a distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). *PLoS One*, 15(1), e0228399.

Obraz kliniczny choroby

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa objawia się zwykle po raz pierwszy u niemowląt w wieku około 3-6 miesięcy, kiedy hemoglobina płodowa zostaje zastąpiona przez HbS. Objawy anemii sierpowatokrwinkowej są różne u różnych pacjentów, ale na ogół są spowodowane okresowymi zdarzeniami okluzyjno-naczyniowymi i przewlekłą anemią hemolityczną. Zdarzenia okluzyjno-naczyniowe powodują niedokrwienie tkanek prowadzące do ostrego i przewlekłego bólu zlokalizowanego głównie w klatce piersiowej, plecach, rękach, stopach i stawach. Zdarzenia te powodują również uszkodzenie narządów, wpływające na każdy układ narządów, w tym kości, śledzionę, wątrobę, mózg, płuca, nerki i stawy. Ostry zespół piersiowy jest główną przyczyną śmiertelności w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Często najwcześniejszym objawem SCD jest zapalenie palców (ból i / lub obrzęk dłoni lub stóp). Ponadto u dzieci istnieje ryzyko poważnych patologicznych zmian w śledzionie z uwagi na jej podatność na zawał. U większości nieleczonych pacjentów z SCD we wczesnym dzieciństwie dochodzi do czynnościowej aspleniei, co zwiększa ryzyko niektórych rodzajów zakażeń bakteryjnych. Przewlekła hemoliza może powodować anemię o zróżnicowanym nasileniu, żółtaczkę, kamice żółciową oraz opóźniony wzrost i dojrzewanie płciowe. Osoby z najwyższym wskaźnikiem hemolizy są predysponowane do nadciśnienia tętniczego płucnego, priapizmu i owrzodzeń kończyn dolnych.¹⁶

Charakterystyczne cechy obrazu klinicznego to: żółtaczkę, kamica żółciowa, opóźnienie wzrostu i rozwoju, powiększenie serca, zatory naczyń krwionośnych prowadzące do niedokrwienia tkanek: nawracający silny ból rąk i stóp (objaw najczęstszy i najwcześniejszy), zatory narządów wewnętrznych, ostry zespół piersiowy, powiększenie śledziony, owrzodzenia w okolicy kostek, priapizm, przewlekła choroba nerek.¹⁷

Do ostrych powikłań niedokrwistości sierpowatokrwinkowej należą: niedokrwienne przełomy naczyniowo-okluzyjne (ból), ostry zespół piersiowy, udar mózgu, sekwestracja drepanocytów w śledzionie, ostra niewydolność nerek oraz zapalenie pęcherzyka żółciowego¹⁸.

Do przewlekłych powikłań należą: chroniczny ból, kamica żółciowa, dysfunkcja nerek, nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne oraz choroby siatkówki¹⁸.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa objawia się zwykle po raz pierwszy u niemowląt w wieku około 6 miesięcy (występowanie objawów oraz występowanie drepanocytów), kiedy hemoglobina płodowa zostaje zastąpiona przez HbS. Jednak niedokrwistość sierpowatokrwinkową można zdiagnozować wcześniej za pomocą badań przesiewowych noworodków lub nawet testów genetycznych w czasie ciąży. Obecnie niedokrwistość sierpowatokrwinkową wykrywa się najczęściej podczas rutynowych badań przesiewowych noworodków¹⁸.

Ścisłe monitorowanie jest wymagane w przypadku kobiet ciężarnych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Kobiety w ciąży są bardziej narażone na ryzyko wystąpienia VOC, stanów przedrzucawkowych, rzucawki. Wyższa jest również śmiertelność. W przypadku płodu istnieje zwiększone ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (IUGR), przedwczesnego porodu, niskiej masy urodzeniowej dziecka i śmiertelności okołoporodowej. Podczas ciąży należy przerwać stosowanie hydroksymocznika.

Brak ogólnie przyjętego systemu klasyfikacji niedokrwistości sierpowatokrwinkowej według stopnia ciężkości. Poniżej przedstawiono propozycję Shah 2020¹⁹.

¹⁶ EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

¹⁷ M. Podolak-Dawidziak. (2020). Niedokrwistości hemolityczne. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.6.>, dostęp z 15.01.2020 r.

¹⁸ Andra H. (2015). Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w czasie ciąży. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/ginekologia/17705.niedokrwistosc-sierpowatokrwinkowa-w-czasie-ciazy>, dostęp z 15.01.2020 r.

¹⁹ Shah, N., Beenhouwer, D., Broder, M. S., Bronte-Hall, L., De Castro, L. M., Gibbs, S. N., ... & Smith, W. R. (2020). Development of a Severity Classification System for Sickle Cell Disease. Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR, 12, 625.

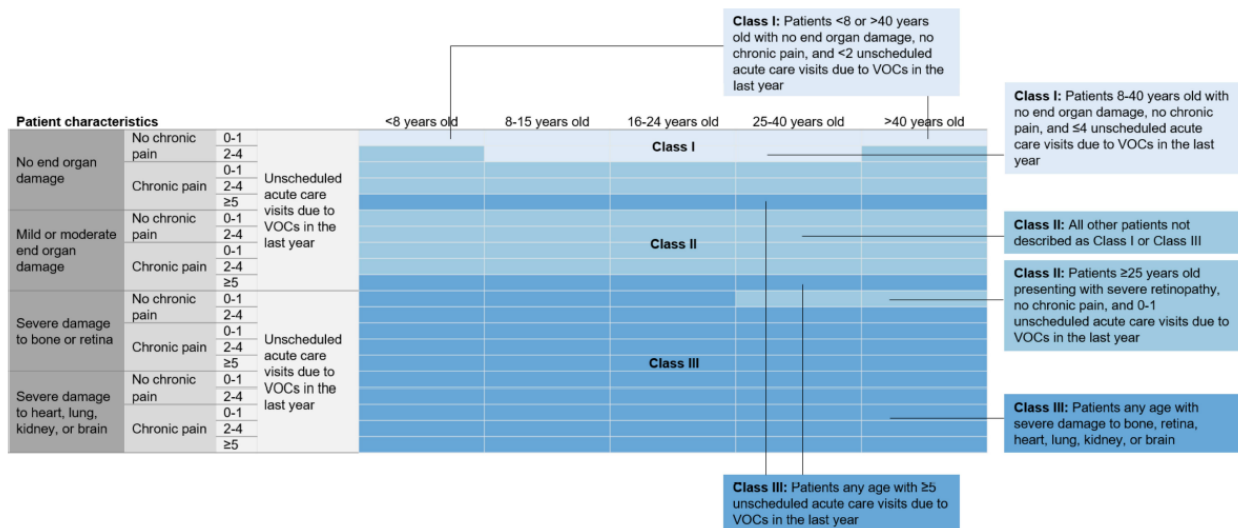


Figure 2 Expert agreement on overall disease severity classifications. Each cell represents 1 patient scenario. Class levels are color coded: The lightest blue represents Class I (least severe disease) and the darkest blue represents Class III (most severe disease).
Abbreviation: VOC, vaso-occlusive crisis.

Rysunek 1. Propozycja klasyfikacji niedokrwistości sierpowatokrwinkowej

[Źródło: Shah, N., Beenhouwer, D., Broder, M. S., Bronte-Hall, L., De Castro, L. M., Gibbs, S. N., ... & Smith, W. R. (2020). Development of a Severity Classification System for Sickle Cell Disease. Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR, 12, 625.]

Przełomy naczyniowo-okluzyjne

Przełomy naczyniowo-okluzyjne charakteryzują się bólem o natężeniu od umiarkowanego do silnego, który ma zmienną intensywność i częstotliwość. Małe dzieci mogą odczuwać silny ból i obrzęk obu dłoni i stóp (zapalenie palców). Większość pacjentów z SCD odczuwa pierwsze bóle w wieku 6 lat. Ból może pojawić się w dowolnej części ciała, ale często dotyka kończyn, pleców i klatki piersiowej. U niektórych pacjentów przełomom naczyniowo-okluzyjnym może towarzyszyć gorączka²⁰.

Epidemiologia

Choroba ta występuje najczęściej u pacjentów pochodzenia afrykańskiego (z uwagi na ochronne działanie postaci heterozygotycznej przeciw malarii)²¹. Liczba pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w Unii Europejskiej rośnie z uwagi na migracje. Obecnie częstość jej występowania w UE szacuje się na ≤2,1/10000 mieszkańców²². W Polsce częstość występowania jest niższa. Szacowaną zgodnie z GBD chorobowość w Polsce na SCD (ICD-10: D57.0-D57.819) dla roku 2019 wraz z zapadalnością oraz liczbą zgonów przedstawiono w tabeli poniżej:

²⁰ Borhade MB, Kondamudi NP. Sickle Cell Crisis. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526064/>

²¹ European Medicines Agency. (2020). Orphan Maintenance Assessment Report. Adakveo (crizanlizumab, humanised monoclonal antibody targeting P-selectin). Treatment of sickle cell disease. EU/3/12/1034. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/adakveo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, dostęp z 5.01.2020 r

²² EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

Tabela 3. Szacowana dla roku 2019 zapadalność, chorobowość oraz liczba zgonów (wartości bezwzględne) u pacjentów z SCD (ICD-10: D57-D57.819).

Płeć	Kobiety		Mężczyźni	
	Łącznie	15+	Łącznie	15+
Zapadalność	26 ²³	0	10	0
Chorobowość	529	257	93	26
Zgony	2	2	0	0

[Źródło: GBD. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 17.01.2020 r.]

Genotypy niedokrwistości sierpowatokrwinkowej obejmują: Hb-SS, Hb-SC, talasemię HbS-β0, talasemię HbS-β+, oraz inne²⁴. Homozygotyczny wariant HbSS jest najpowszechniejszą postacią niedokrwistości sierpowatokrwinkowej na świecie i w Unii Europejskiej (około 90% pacjentów z SCD w UE). Drugą najczęściej występującą postacią w UE jest β-talasemia sierpowata (około 10%), która może występować w dwóch postaciach (Hb-S / β + - talasemia i Hb-S / β 0 - talasemia); rzadsze formy istnieją, ale jak dotąd nie w Europie²⁵.

Rokowanie

Zgodnie z opinią Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest stanem chronicznie wyniszczającym (w szczególności z powodu występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych, niedokrwistości hemolitycznej, ostrych zespołów piersiowych (*acute chest syndrome*, ACS), przewlekłej choroby nerek, nadciśnienia płucnego i podatności na infekcje) oraz zagrażającym życiu ze zmniejszoną przeżywalnością²⁶. Jest to przewlekła, trwała i wyniszczająca choroba o różnym nasileniu klinicznym. Bolesne kryzysy sierpowato-krwinkowe zaburzają życie pacjentów fizycznie, społecznie i emocjonalnie, a ponadto wiążą się z ostrymi i długotrwałymi powikłaniami. Mimo że niedokrwistość sierpowatokrwinkowa wiąże się ze znaczą chorobowością, ponad 90% chorujących na nią dzieci w Stanach Zjednoczonych dożywa wieku dorosłego. W porównaniu z populacją ogólną ich długość życia jest krótsza o 2-3 dekady i ograniczana zarówno poprzez ostrą jak i przewlekłą chorobowość²⁷.

Objawy kliniczne są niezwykle zróżnicowane u poszczególnych osób i występują w różnym czasie. Większość związana jest z bólem w różnych lokalizacjach, spowodowanym zdarzeniami naczyniowo-okluzyjnymi powodującymi incydenty niedokrwienne (a czasem zawał). Z biegiem czasu powoduje to zwiększone uszkodzenia narządów i tkanek. Ponadto bardzo powszechne są anemia i infekcje bakteryjne. Oczekiwana długość życia zmniejsza się u pacjentów z SCD do 42–53 lat dla mężczyzn i 48–58 lat dla kobiet²⁸. Szacowana na podstawie badań w populacji mieszkańców Stanów Zjednoczonych długość życia osób z anemią sierpowatokrwinkową wynosi zarówno dla mężczyzn jak i kobiet 54 lata²⁹.

Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Adakveo jest wskazany w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych

²³ Wszystkie przypadki zdiagnozowane do 1 roku życia.

²⁴ Marcadante, K., Kliegman, R. M., Jenson, H. B., & Behrman, R. E. (2013). Nelson. *Pediatrics*. Tom 2 (Vol. 2). Elsevier Health Sciences.

²⁵ EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

²⁶ EMA. Orphan Maintenance Assessment Report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/adakveo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

²⁷ Andra H. (2015). Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w czasie ciąży. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/ginekologia/17705.niedokrwistosc-sierpowatokrwinkowa-w-czasie-ciazy>, dostęp z 15.01.2020 r.

²⁸ EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

²⁹ Lubeck, D., Agodoa, I., Bhakta, N., Danese, M., Pappu, K., Howard, R., ... & Lanzkron, S. (2019). Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA network open*, 2(11), e1915374-e1915374.

w leczeniu skojarzonym z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii u pacjentów, u których podawanie HU/HC jest nieodpowiednie lub niewystarczające.

Wskazania ChPL	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p>Zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. <i>vaso-occlusive crisis</i>, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych w leczeniu skojarzonym hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii u pacjentów, u których podawanie HU/HC jest nieodpowiednie lub niewystarczające.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (genotypy: HbSS, HbSC, talasemia HbSβ0, talasemia HbSβ+, inne genotypy) - wiek od 16 do 65 lat - od 2 do 10 ataków bólowych związanych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (VOC) w okresie 12 mies. przed włączeniem do badania - u pacjentów przyjmujących HU/HC terapią lekiem min. 6 mies., w tym stała dawka min. ostatnie 3 mies. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - długotrwałe leczenie z zastosowaniem transfuzji z krwinek czerwonych³⁰

Populacja rzeczywista badania rejestracyjnego obejmowała pacjentów spełniających dodatkowo, ściśle określone, kryteria kwalifikacji dotyczące m.in.: wieku, wcześniejszych terapii, obciążenia chorobami współistniejącymi i sprawności ogólnej.

Kluczowe kryteria włączenia/wykluczenia do badania rejestracyjnego^{31,32}.

1. Kryteria włączenia:

- a. Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (w tym HbSS, HbSC, talasemia HbS β ⁰ lub talasemia HbS β ⁺);
- b. Wiek 16–65 lat włącznie;
- c. W przypadku świadczeniobiorców płci żeńskiej niskie prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (sterylizacja, okres pomenopauzalny lub metody kontroli urodzeń obejmujące: antykoncepcja doustna z jedną metodą barierową, DepoProvera z jedną metodą barierową, implanty antykoncepcyjne lub plaster z jedną metodą barierową, obustronne podwiązanie jajowodów, obustronna owarektomia, histerektomia, całkowita abstynecja);
- d. Ujemny test ciążyowy z surowicy krwi;
- e. Min. 2 przełomy naczyniowo-okluzyjne w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- f. Badanie RTG klatki piersiowej bez ostrych procesów patologicznych;
- g. Klinicznie akceptowalne wyniki 12-kanalowego badania EKG;
- h. Klinicznie akceptowalny wywiad lekarski, badanie fizykalne, parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych.

2. Kryteria wykluczenia:

- a. W przypadku przyjmowania hydroksykarbamidu, min. 3 mies. przyjmowania dawki ustabilizowanej
- b. Hemoglobina < 4,0 g/dL;
- c. Stosowanie przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej (np. warfaryna, heparyna) innej niż aspiryna;

³⁰ Pełna lista kryteriów włączenia/wykluczenia dostępna w suplemencie do publikacji Ataga, K. I., Kutlar, A., Kanter, J., Liles, D., Cancado, R., Friedrisch, J., ... & Rother, R. P. (2017). Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 376(5), 429-439.

³¹ Suplement do publikacji Ataga, K. I., Kutlar, A., Kanter, J., Liles, D., Cancado, R., Friedrisch, J., ... & Rother, R. P. (2017). Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 376(5), 429-439.

³² Pozyskano z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895361>, dostęp z 17.01.2021 r.

- d. Zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym przedsionkowe lub komorowe zaburzenia rytmu serca), neurologiczne, endokrynologiczne, wątroby lub nerek, wyraźnie niezwiązane z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (kreatynina $\geq 1,2$ mg/dL, bilirubina bezpośrednia $\geq 2,0$ mg/dL, ALT $\geq 3x$ górna granica normy);
- e. Nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak i raka szyjki macicy in situ);
- f. Zakażenie HIV.

Jednocześnie należy wskazać, że w dniu 15.11.2019 r. FDA zatwierdziła Adakveo we wskazaniu: zmniejszenie częstości występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych u dorosłych i dzieci w wieku 16 lat i starszych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową³³.

WNIOSKI:

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem w ChPL a populacją badania rejestracyjnego oraz wskazaniem zatwierdzonym przez FDA, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z badaniem rejestracyjnym, stanowiącym podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (ang. *real world evidence*).

Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Obecnie niedokrwistość sierpowatokrwinkową wykrywa się najczęściej podczas rutynowych badań noworodków. Objawy choroby pojawiają się w pierwszych miesiącach życia (3.–4. miesiąc życia³⁴, 3.–6 miesiąc życia³⁵). Szacowana długość życia osób z anemią sierpowatokrwinkową wynosi u mężczyzn 54 lata i u kobiet 54 lat (na podstawie populacji mieszkańców Stanów Zjednoczonych)³⁶. Oczekiwana długość życia w większości krajów rozwijających się jest nieznana.

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla pacjentów z zaburzeniami połączonymi z sierpowatokrwinkowością zostały oszacowane w zależności od stanu ciężkości i zespołu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i wynoszą od 0 dla bezobjawowej postaci cechy sierpowatokrwinkowej (Hb-S) do 0,159 dla poważnej anemii u homozygot Hb-SS oraz pacjentów z poważną lub łagodną sierpowatokrwinkowością/beta-talasemią. Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla SCD (w zależności od zespołu i stopnia ciężkości niedokrwistości) może wynosić od 1 dla bezobjawowej postaci cechy sierpowatokrwinkowej (Hb-S) do 0,841 dla poważnej anemii u homozygot Hb-SS oraz pacjentów z poważną lub łagodną sierpowatokrwinkowością/beta-talasemią.

Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

³³ Pozyskano z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761128Orig1s000TOC.cfm, dostęp z 1.02.2021

³⁴ Marcdante, K., Kliegman, R. M., Jenson, H. B., & Behrman, R. E. (2013). Nelson. *Pediatrics*. Tom 2 (Vol. 2). Elsevier Health Sciences.

³⁵ EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

³⁶ Lubeck, D., Agodoa, I., Bhakta, N., Danese, M., Pappu, K., Howard, R., ... & Lanzkron, S. (2019). Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA network open*, 2(11), e1915374-e1915374.

Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych stanach ciężkości oraz zespołach niedokrwistości sierpowatokrwinkowej wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Zespół niedokrwistości	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Homozygota Hb-SS oraz poważna sierpowatokrwinkowość /beta-talasemia (ang. <i>homozygous sickle cell and severe sickle cell/beta-thalassemia</i>)	Brak anemii	Choroba niepowikłana. Diagnoza choroby wywołuje u pacjenta niepokój, ale nie wpływa na wykonywanie czynności dnia codziennego.	0,012 (0,006; 0,023)
	Łagodna anemia	Łagodna niedokrwistość. Lęk związany z uogólnioną, niepowikłaną chorobą.	0,016 (0,008; 0,031)
	Umiarkowana anemia	Umiarkowana niedokrwistość. Lęk związany z uogólnioną, niepowikłaną chorobą.	0,063 (0,04; 0,095)
	Poważna anemia	Poważna niedokrwistość. Lęk związany z uogólnioną, niepowikłaną chorobą.	0,159 (0,109; 0,22)
Łagodna sierpowatokrwinkowość /beta-talasemia (ang. <i>mild sickle cell/beta-thalassemia</i>)	Brak anemii	Choroba niepowikłana. Diagnoza choroby wywołuje u pacjenta niepokój, ale nie wpływa na wykonywanie czynności dnia codziennego.	0,012 (0,006; 0,023)
	Łagodna anemia	Łagodna niedokrwistość. Lęk związany z uogólnioną, niepowikłaną chorobą.	0,016 (0,008; 0,031)
	Umiarkowana anemia	Umiarkowana niedokrwistość. Lęk związany z uogólnioną, niepowikłaną chorobą.	0,063 (0,04; 0,095)
	Poważna anemia	Poważna niedokrwistość. Lęk związany z uogólnioną, niepowikłaną chorobą.	0,159 (0,109; 0,22)
Cecha sierpowatokrwinkowości (Hb-S) (ang. <i>sickle cell trait</i>)	Postać asymptomatyczna	Brak objawów	0 (0; 0)
	Łagodna anemia	Pacjent czuje się czasami lekko zmęczony i słaby, ale nie przeszkadza mu to w czynnościach dnia codziennego.	0,004 (0,001; 0,008)
	Umiarkowana anemia	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie, osłabienie i duszność po wysiłku (skrócony oddech), co utrudnia mu wykonywanie czynności dnia codziennego.	0,052 (0,034; 0,076)
	Poważna anemia	Pacjent odczuwa zmęczenie, osłabienie i duszności oraz ma problemy z wykonywaniem czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.	0,149 (0,101; 0,209)

[Źródło: GBD 2019. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>, dostęp z 14.01.2021 r.]

Analiza danych z powyżej tabeli pokazuje, iż dla homozygoty Hb-SS, poważnej sierpowatokrwinkowości/beta-talasemii oraz łagodnej sierpowatokrwinkowości/beta-talasemii średnia waga niesprawności jest tożsama i różnicowana w zależności od stopnia ciężkości anemii. W przypadku występowania cechy sierpowatokrwinkowości (Hb-S) średnie wagi niesprawności są również zróżnicowane w zależności od stopnia ciężkości niedokrwistości, jednakże odpowiednio niższe w danych kategoriach od wag przypisanych chorobie Hb-SS, poważnej i łagodnej sierpowatokrwinkowości/beta-talasemii.

W tabeli poniżej zestawiono średnie wagi niesprawności dla wybranych zespołów niedokrwistości sierpowatokrwinkowej w zależności od występowania niedokrwistości, przełomów naczyniowo-okluzyjnych oraz udaru niedokrwiennego mózgu.

Tabela 5. Wagi niesprawności w poszczególnych stanach ciężkości oraz zespołach niedokrwistości sierpowatokrwinkowej wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon) w zależności od występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych i/lub udarów niedokrwienych mózgu.

Zespół niedokrwistości	Stan ciężkości	Średnia waga niesprawności (95% CI)		
		Występowanie przełomów naczyniowo-okluzyjnych	Występowanie udarów niedokrwienych mózgu	Występowanie przełomów naczyniowo-okluzyjnych i udarów niedokrwienych mózgu
Homozygota Hb-SS oraz poważna sierpowatokrwinkowość /beta-talasemia (ang. <i>homozygous sickle cell and severe sickle cell/beta-thalassemia</i>)	Brak anemii	0,333 (0,231-0,448)	0,325 (0,219-0,443)	0,541 (0,39; 0,685)
	Poważna anemia	0,431 (0,309-0,562)	0,424 (0,302-0,554)	0,607 (0,454; 0,747)
Łagodna sierpowatokrwinkowość /beta-talasemia (ang. <i>mild sickle cell/beta-thalassemia</i>)	Brak anemii	0,333 (0,231-0,448)	0,325 (0,219-0,443)	0,541 (0,39; 0,685)
	Poważna anemia	0,431 (0,309-0,562)	0,424 (0,302-0,554)	0,607 (0,454; 0,747)

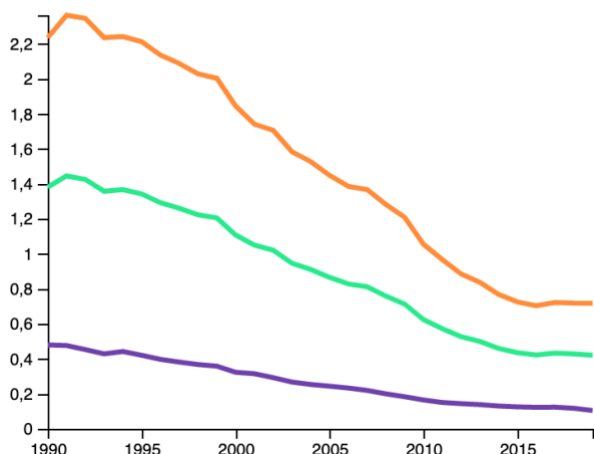
[Źródło: GBD 2019. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>, dostęp z 14.01.2021 r.]

Analiza danych z powyżej tabeli pokazuje, iż dla homozygoty Hb-SS, poważnej sierpowatokrwinkowości / beta-talasemii oraz łagodnej sierpowatokrwinkowości / beta-talasemii średnia waga niesprawności jest tożsama i różnicowana jedynie w zależności od stanu ciężkości anemii oraz występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych i/lub udarów niedokrwienych mózgu. Średnie stopnie niepełnosprawności u osób z niedokrwistością sierpowatokrwinkową u których występują VOC są zbliżone do średnich wag niepełnosprawności u osób z niedokrwistością sierpowatokrwinkową u których występują udary (w podgrupach wydzielonych ze względu na stopień ciężkości anemii).

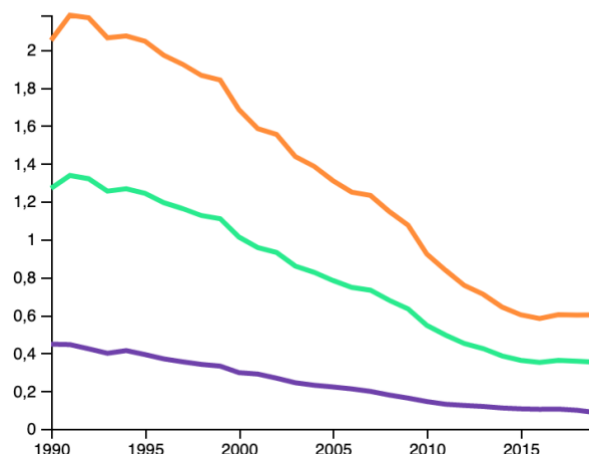
Według danych *Global Burden of Disease* (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla SCD (ICD-10: D57.0-D57.819) (bez względu na wiek pacjenta) w Polsce wynoszą:

- YLLs – utracone lata życia (ang. *years of life lost*), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 0,35 (95%CI: 0,26; 0,48);
 - kobiety: 0,60 (95%CI: 0,43; 0,83);
 - mężczyźni: 0,09 (95%CI: 0,06; 0,12).
- DALYs – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 0,42 (95%CI: 0,31; 0,57);
 - kobiety: 0,72 (95%CI: 0,52; 0,99);
 - mężczyźni: 0,10 (95%CI: 0,07; 0,15).

DALYs (Disability-Adjusted Life Years), rate per 100k



YLLs (Years of Life Lost), rate per 100k



Legend

- Poland, Males, All Ages, Sickle cell disorders
- Poland, Females, All Ages, Sickle cell disorders
- Poland, Both sexes, All Ages, Sickle cell disorders

Rysunek 2. DALYs oraz YLLs z powodu zespołów niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ICD-10: D57.0-D57.819) w Polsce w latach 1990–2019

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 1.02.2021].

W tabeli poniżej przedstawiono szacowane dla populacji polskiej, w wieku 15 lat i więcej wartości bezwzględne utraconych lat życia YLL oraz DALY.

Tabela 6. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z SCD (D57.0-D57.819) w wieku 15 lat i powyżej.

	Kobiety	Mężczyźni
YLL	105,9 lat	11,6 lat
DALY	120,1 lat	13,2 lat

[Źródło: GBD. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 17.01.2020 r.]

4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
NICE	Nie dotyczy	Wielka Brytania	https://www.nice.org.uk/consultations/1144/1/recommendations	<p>Rekomendacja w toku procedowania. Z dniem 17 grudnia 2020 zakończono konsultacje publiczne.</p> <p>Nie zaleca się stosowania kryzanlizumabu w zapobieganiu nawracającym przełomom sierpowatokrwinkowym (przełomom naczyniowo-okluzyjnym) u osób w wieku 16 lat lub starszych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.</p> <p>Terapia zapobiegająca przełomom sierpowatokrwinkowym obejmuje stosowanie hydroksykarbamidu (znanego również jako hydroksymocznik), który jest przyjmowany w postaci tabletki lub regularne transfuzje krwi. Kryzanlizumab jest lekiem podawanym dożylnie (IV), który osoby powyżej 16 roku życia mogą przyjmować samodzielnie lub razem z hydroksykarbamidem.</p> <p>Dowody kliniczne sugerują, że u osób przyjmujących kryzanlizumab odnotowuje się mniej kryzysów sierpowatokrwinkowych w ciągu roku niż u osób u których leczenie nie jest stosowane. Jednak wyniki te obciążone są niepewnością z uwagi na krótki okres trwania badania i małą liczebność próby otrzymującą licencjonowaną dawkę leku.</p> <p>Nie ma również pewności co do szacowanej koszt-efektywności leku. Najbardziej prawdopodobny szacunek koszt-efektywności jest znacznie wyższy niż to, co NICE zwykle uważa za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. Kryzanlizumab nie jest zalecany do stosowania w NHS.</p>
BSHG	2018.05.06	Wielka Brytania	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15235	<ul style="list-style-type: none"> • Korzyści ze stosowania hydroksykarbamidu należy omówić ze wszystkimi rodzicami dzieci, rodzicami młodzieży i dorosłymi z SS / Sβ⁰, aby umożliwić wspólne podejmowanie świadomych decyzji. (1B) • U dzieci w wieku > 42 miesięcy, młodzieży i dorosłych z SS / Sβ⁰ należy zastosować leczenie hydroksykarbamidem ze względu na redukcję śmiertelności. (1B) • U dorosłych i dzieci z SS / Sβ⁰, u których wystąpią 3 lub więcej kryzysy bólowe związane z niedokrwistością sierpowatokrwinkową o nasileniu umiarkowanym do silnego w okresie 12 miesięcy, należy stosować hydroksykarbamid. (1A) • U dorosłych i dzieci z SS / Sβ⁰, u których występuje ból z powodu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, który wpływa na codzienne funkcjonowanie i jakość życia, należy stosować hydroksykarbamid. (1C) • U dorosłych i dzieci z SS / Sβ⁰ oraz z poważnymi i / lub nawracającymi ostrymi zespołami piersiowymi (ang. <i>acute chest syndrome</i>, ACS) w wywiadzie należy stosować hydroksykarbamid. (1A) • Bieżącą, świadomą zgodę należy potwierdzić dla wszystkich pacjentów leczonych hydroksykarbamidem, przynajmniej podczas każdego przeglądu rocznego (1D) • U dzieci, które rozpoczęły regularne transfuzje krwi z powodu nieprawidłowych wyników w przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD), można zmienić terapię na leczenie hydroksykarbamidem (z lub bez

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>wenesekcji), jeśli otrzymały co najmniej rok regularnych transfuzji i nie mają poważnej waskulopatii potwierdzonej angiografią rezonansu magnetycznego. (1A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci leczonych z zamiarem pierwotnej prewencji udaru mózgu, które przechodzą z regularnych transfuzji krwi na terapię hydroksykarbamidem, transfuzję należy kontynuować do momentu osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki hydroksykarbamidu. (1C) • U dzieci, u których szybkość przepływu krwi w badaniu TCD mieści się w zakresie 170–200 cm/s (kategoria warunkowego ryzyka) należy stosować hydroksykarbamid, aby zapobiec progresji do wartości nieprawidłowych przepływu w badaniu TCD. (1B) • U dzieci z warunkowymi prędkościami przepływu krwi w badaniu TCD, leczonych hydroksykarbamidem, dawkę leku należy zwiększyć do maksymalnej tolerowanej dawki. (1C) • U dzieci i dorosłych z ostrym udarem niedokrwinnym lub zawałem w wywiadzie, hydroksykarbamid należy zalecić jako terapię drugiego rzutu w prewencji wtórnej udaru mózgu, gdy transfuzje są przeciwwskazane lub niedostępne. (1B) • Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić rozpoczęcie leczenia hydroksykarbamidem w pierwotnej prewencji udaru mózgu u dorosłych. (1D) • Potencjalne korzyści hydroksykarbamidu w zapobieganiu uszkodzeniom narządów końcowych (uszkodzenia nerek / śledziony i retinopatie) należy omówić ze wszystkimi opiekunami pacjentów / pacjentami z SS i Sβ⁰. (1C) • U pacjentów z nefropatią sierpowatą z utrzymującym się białkomoczem pomimo leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny / blokerami receptora angiotensyny należy rozważyć terapię hydroksykarbamidem. (2C) • Nie ma wystarczających dowodów na leczenie hydroksykarbamidem pacjentów z SS / Sβ⁰ z nadciśnieniem płucnym i martwicą jałową. Stosowanie hydroksykarbamidu w ww przypadkach należy rozważać indywidualnie. (2C) • U dzieci i dorosłych z przewlekłą hipoksją zaleca się leczenie hydroksykarbamidem. (1C) • Należy poinformować pacjentów, że hydroksykarbamid może zapobiegać priapizmowi. (2D) • U dzieci i dorosłych z SS / Sβ⁰ i objawową przewlekłą niedokrwistością, która utrudnia codzienne czynności lub wpływa na jakość życia, zaleca się leczenie hydroksykarbamidem. (1C) • Leczenie hydroksykarbamidem należy rozważyć u dorosłych i dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową z genotypami innymi niż SS i Sβ⁰, u których występuje nawracający ostry ból, ACS lub epizody hospitalizacji. (2C) • W indywidualnych przypadkach, terapię hydroksykarbamidem należy rozważyć u dorosłych i dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową z genotypami innymi niż SS i Sβ⁰ także w innych wskazaniach. (2D)

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów płci męskiej po okresie dojrzewania należy rozważyć wykonanie analizy nasienia i kriokonserwacji przed rozpoczęciem leczenia hydroksykarbamidem. (1C) • Należy rozważyć odstawienie hydroksykarbamidu przed planowanym poczęciem u pacjentów płci męskiej i żeńskiej oraz kobiet w ciąży (1C), jeśli pacjent/pacjentka nie jest narażony na duże ryzyko ciężkich powikłań związanych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. • W okresie prenatalnym i podczas ciąży, jako alternatywę dla leczenia hydroksykarbamidem należy rozważyć stosowanie transfuzji, jeśli u pacjentki występuje ciężki fenotyp kliniczny. (1C) • Zaleca się stosowanie antykoncepcji u pacjentów przyjmujących hydroksykarbamid. (1C) <p><u>Jakość dowodów:</u> Wysoka: dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią oszacowania efektu (A) Umiarkowana: dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie (B) Niska: jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowania wpływu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie (C) Bardzo niska: każde oszacowanie wpływu jest bardzo niepewne (D)</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Silne (stopień 1): Silne zalecenia są wydawane, jeśli klinicyści są pewni, że korzyści przewyższają ryzyko i obciążenia. Zalecenia stopnia 1 można jednakowo zastosować do większości pacjentów, a słowa takie jak „polecić”, „zaoferować” i „powinien” są odpowiednie. Słabe (stopień 2): Słabe zalecenia są wydawane, jeśli klinicyści uważają, że korzyści, ryzyko i obciążenia są dokładnie zrównoważone lub istnieje znaczna niepewność co do wielkości korzyści i ryzyka. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozważnego zastosowania u poszczególnych pacjentów, a słowa takie jak „zasugeruj” i „rozważ” są właściwe.</p>

[Źródło: opracowanie własne na podstawie odnalezionych wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych, zgodnie z odnośnikiem zawartym w tabeli.]

Z uwagi na brak dostępnych aktualnych wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych (nie starszych niż 3 lata) niniejszy rozdział został uzupełniony o informacje dot. leczenia niedokrwistości sierpowatokrwinkowej dostępne w raporcie *CHMP assessment report* dla leku Adakveo³⁷:

Postępowanie w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej obejmuje głównie leczenie objawów klinicznych. Terapia ta polega w szczególności na leczeniu epizodów bólowych (nawodnienie, **leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe**, masaż itp.). Gorączkę i podejrzenie zakażenia leczy się odpowiednimi **antybiotykami**. Zagrożające życiu lub ciężkie powikłania (np. ciężki ostry zespół piersiowy lub udar) często wymagają transfuzji krwinek czerwonych. W przypadku sekwestracji śledziony może być konieczna splenektomia. Najczęściej stosowaną terapią farmakologiczną w celu zmniejszenia napadów bólowych jest **hydroksymocznik (HU)**. Hydroksymocznik może zmniejszyć częstotliwość i nasilenie kryzysów naczyniowo-okluzyjnych (VOC) i zredukować zapotrzebowanie na transfuzje. Niemniej jednak nie wszyscy kwalifikujący się pacjenci z SCD otrzymują HU, są skłonni je przyjmować lub mogą je tolerować. Co więcej, pomimo obecnego leczenia wielu pacjentów z SCD nadal doświadcza przełomów naczyniowo-okluzyjnych. Jedyną możliwością wyleczenia SCD jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). HSCT jest opcją dla wybranych osób, głównie dzieci. Środki zapobiegawcze obejmują utrzymanie nawodnienia i unikanie ekstremalnych warunków klimatycznych, fizycznego wyczerpania, ekstremalnie dużej wysokości i innych niekorzystnych czynników środowiskowych. Inne środki zapobiegawcze obejmują leczenie gorączki, **profilaktyczne stosowanie antybiotyków, szczepienia, suplementację kwasu foliowego**; oraz **terapię chelatującą żelazo** dla osób z nadmiernym obciążeniem żelazem. Przewlekła transfuzja krwinek czerwonych jest stosowana u dzieci z ryzykiem udaru i osób z nadciśnieniem płucnym, przewlekłą niewydolnością nerek, nawracającym ostrymi zespołami piersiowymi i ciężkim uszkodzeniem narządów.

PODSUMOWANIE:

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono polskich wytycznych dot. terapii pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Interwencja: Nie odnaleziono aktualnych wytycznych/rekomendacji dotyczących stosowania kryzanlizumabu w zapobieganiu przełomom naczyniowo-okluzyjnym u osób w wieku 16 lat lub starszych. Odnaleziony projekt rekomendacji NICE (etap procesu rekomendacji: zakończenie konsultacji publicznych) stanowi, że lek Adakveo nie jest rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu.

Komparator: Projekt rekomendacji NICE wskazuje, że lekiem stosowanym w zapobieganiu przełomom sierpowatokrwinkowym jest hydroksykarbamid. Ponadto **hydroksykarbamid jest terapią rekomendowaną** w przedmiotowym wskazaniu przez Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (BSHG 2018).

Komisja NICE podczas oceny refundacyjnej zwróciła uwagę, iż oprócz hydroksymocznika jako komparator dla kryzanlizumabu należy rozważyć regularne transfuzje krwi³⁸. W opinii Komisji allogeniczny przeszczep komórek macierzystych nie jest odpowiednim komparatorem dla ocenianej technologii³⁸.

³⁷ EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

³⁸ Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10470/documents/129>; dostęp z 17.02.2021 r.

4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Przedmiotowe wskazanie (zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową) nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

We wskazaniu niedokrwistość sierpowatokrwinkowa refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:

Tabela 8. A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Zakres wskazań objętych refundacją	Uwagi
Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg	30 szt. (1 blist. po 30 szt.)	05909990109319	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wskazanie rejestracyjne obejmuje: Profilaktyka i leczenie niedoboru kwasu foliowego w organizmie w następujących stanach i jednostkach chorobowych: -przewlekłe choroby związane z hemolizą krwi (talasemie, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa , zimnica); -niedokrwistość megaloblastyczna; -przewlekłe niedożywienie, alkoholizm; -u chorych leczonych dializą oraz u chorych przyjmujących niektóre leki (barbiturany, prymidon, cyklosporyna, sulfasalazyna, trimetoprym); -u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne.

[Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.]

- w ramach chemioterapii:

Tabela 9. C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wskazanie rejestracyjne	Uwagi
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but.po 250 ml)	05909990836758	C.29.	Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne takie, jak: - przewlekła białaczka szpikowa (CML), - czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowozatorowych, - nadpłytkowość samoistna (trombocytemia), - zwłóknienie szpiku (osteomielfibroza)	Wskazania objęte refundacją zgodnie z załącznikiem C.29, w tym: D57 zaburzenia połączone z sierpowatokrwinkowością D57.0 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem D57.1 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa bez przełomu D57.2 Podwójna heterozygota w połączeniu z sierpowatokrwinkowością D57.3 Cecha sierpowatokrwinkowości D57.8 Inne sierpowatokrwinkowości
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	C.29.	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML) w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji. Leczenie samoistnej nadpłytkowości lub czerwienicy prawdziwej z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych.	

[Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.]

Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu

W lecznictwie zamkniętym finansowane są leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe oraz antybiotykoterapia.

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 14/2021/DSOZ u pacjentów w ramach hospitalizacji oraz hospitalizacji jednego dnia finansowane są świadczenia przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych.

W Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r. nie odnaleziono produktów leczniczych zawierających hydroksykarbamid oznaczonych kategorią dostępności „Lz”.

PODSUMOWANIE:

Interwencja: Kryzanlizumab nie podlega finansowaniu.

Komparator: Hydroksykarbamid rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu (zapobieganie przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową) przez Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (**BSHG 2018**) jest refundowany zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.* Zakres wskazań refundacyjnych dla hydroksykarbamid (produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva) obejmuje: *D57 zaburzenia połączone z sierpowatokrwinkowością, D57.0 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem, D57.1 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa bez przełomu, D57.2 Podwójna heterozygota w połączeniu z sierpowatokrwinkowością, D57.3 Cecha sierpowatokrwinkowości, D57.8 Inne sierpowatokrwinkowości.* Należy zaznaczyć, że wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Hydroxycarbamid Teva obejmują: *przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne takie, jak: przewlekła białaczka szpikowa (CML), czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań*

zakrzepowo-zatorowych, nadpłytkowość samoistna (trombocytemia), zwłóknienie szpiku (osteomielifibroza), z kolei dla produktu Hydroxyurea medac – leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML) w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji oraz leczenie samoistnej nadpłytkowości lub czerwienicy prawdziwej z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ponadto u pacjentów w ramach hospitalizacji oraz hospitalizacji jednego dnia finansowane są świadczenia przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych oraz w zależności od potrzeb leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe i antybiotykoterapia.

4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa to dziedziczna hemoglobinopatia. Objawia się zwykle po raz pierwszy u niemowląt w wieku około 3–6 miesięcy. Objawy anemii sierpowatokrwinkowej są różne u różnych pacjentów, ale na ogół są spowodowane okresowymi zdarzeniami okluzyjno-naczyniowymi i przewlekłą anemią hemolityczną. Zdarzenia okluzyjno-naczyniowe powodują niedokrwienie tkanek prowadzące do ostrego i przewlekłego bólu zlokalizowanego głównie w klatce piersiowej, plecach, rękach, stopach i stawach. Zdarzenia te powodują również uszkodzenie narządów, wpływające na każdy układ narządów, w tym kości, śledzionę, wątrobę, mózg, płuca, nerki i stawy. Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa to choroba chronicznie wyniszczająca oraz wpływająca na długość i jakość życia. Ostry zespół piersiowy jest główną przyczyną śmiertelności w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Obecnie niedokrwistość sierpowatokrwinkową wykrywa się najczęściej podczas rutynowych badań noworodków³⁹. Choroba ta występuje najczęściej u pacjentów pochodzenia afrykańskiego. Oczekiwana długość życia u pacjentów z SCD to 42–53 lat dla mężczyzn i 48–58 lat dla kobiet⁴⁰.

Postępowanie terapeutyczne w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej obejmuje stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych oraz antybiotykoterapię (zapobieganie i leczenie zakażeń), szczepienia ochronne, suplementację kwasu foliowego, transfuzje krwinek, terapie chelatujące żelazo (u pacjentów z nadmiernym obciążeniem żelazem). U wybranych można zastosować przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Najczęściej stosowaną (rekomendowaną przez min. Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (BSHG 2018)) terapią farmakologiczną mającą na celu zmniejszenie liczby przełomów naczyniowo-okluzyjnych jest hydroksykarbamid (hydroksymocznik). Hydroksykarbamid jest refundowany zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniach obejmujących niedokrwistość sierpowatokrwinkową (D57). Hydroksykarbamid nie jest dobrze tolerowany przez część pacjentów.

Ponadto u pacjentów w ramach hospitalizacji oraz hospitalizacji jednego dnia finansowane są świadczenia przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych oraz w zależności od potrzeb leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe i antybiotykoterapia.

W związku z dostępnością w Polsce terapii hydroksymocznikiem rekomendowanej przez BSHG 2018 wysoką siłą zaleceń (1A) kryzanlizumab **nie spełnia kryterium niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej** w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów u osób w wieku 16 lat lub starszych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. HU/HC jako opcję terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu zaleca również w rekomendacji wstępnej NICE. Finansowanie terapii kryzanlizumabem można rozważyć u pacjentów, u których obserwuje się nietolerancję lub nieskuteczność leczenia HU.

³⁹ Andra H. (2015). Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w czasie ciąży. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/ginekologia/17705.niedokrwistosc-sierpowatokrwinkowa-w-czasie-ciazy>, dostęp z 15.01.2020 r.

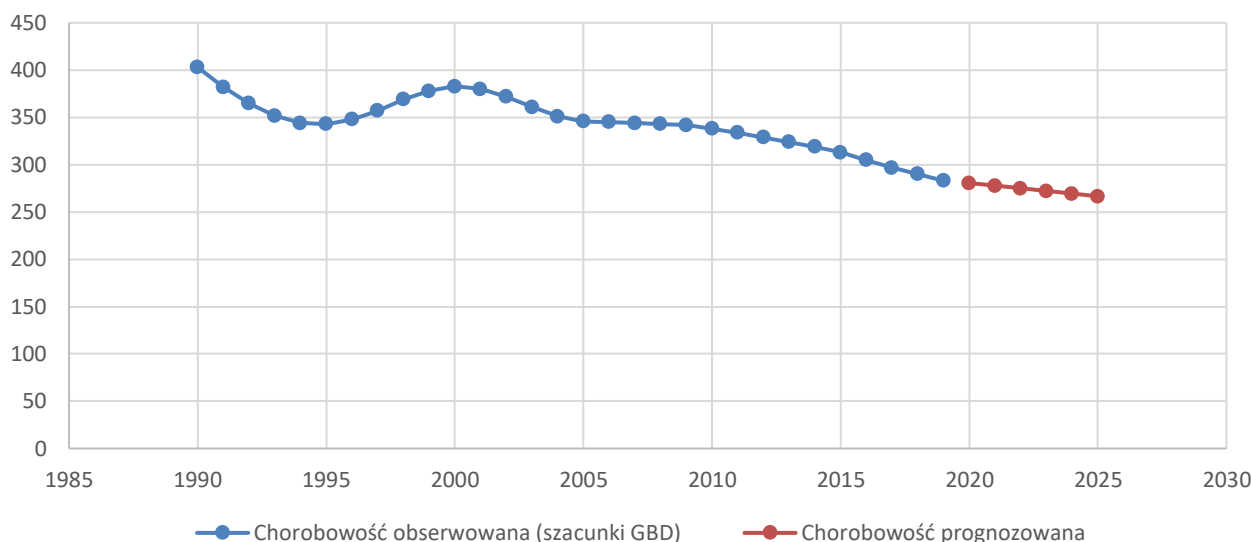
⁴⁰EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

5 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

5.1 Szacowanie wielkości populacji

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dot. czasu trwania terapii kryzanlizumabem oszacowanie populacji docelowej dla przedmiotowego wskazania oparto na estymacji chorobowości na SCD w grupie wiekowej 15 lat i powyżej.

Wykres poniżej ilustruje szacowaną w Polsce według danych GBD chorobowość na SCD (ICD-10: D57-D57.819) w kategorii wiekowej 15 lat i powyżej ⁴¹ w latach 1990-2019 oraz chorobowość prognozowaną na lata 2020-2025.



Wykres 1. SCD – chorobowość obserwowana i prognozowana w Polsce w grupie wiekowej 15+

[Źródło: Opracowanie własne na podstawie GBD]

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Adakveo obejmują zapobieganie **nawracającym** przełomom naczyniowo-okluzyjnym (VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD). Na podstawie kryteriów kwalifikacyjnych do badania rejestracyjnego (SUSTAIN) przyjęto, iż populację docelową stanowią będą pacjenci, u których odnotowano 2 lub więcej VOC w ciągu ostatnich 12 mies. Ponieważ niedokrwistość sierpowatokrwinkowa to zespół hemoglobinopatii o różnej prezentacji klinicznej szacunki dot. częstości występowania VOC u pacjentów z SCD oparto na wynikach badania Shah 2019⁴². W badaniu tym rekrutowano pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SCD według klasyfikacji ICD-9-CM: 282.41, 282.42, 282.60-282.69 (porównanie kodów przeprowadzono z zastosowaniem narzędzia do konwersji kodów systemów klasyfikacyjnych⁴³). Co najmniej 2 przełomy naczyniowo-okluzyjne występowały u 1953 z 8521 dorosłych pacjentów z SCD (23%). Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż występowanie VOC jest skorelowane z wiekiem pacjenta⁴⁴. W związku z powyższym oraz mając na uwadze wskazania rejestracyjne (wiek 16 lat i więcej) przyjęta dla osób dorosłych (18 lat i więcej) częstość występowania VOC może być nieznacznie zawyżona (częstość występowania VOC w populacji osób <18 r.ż. to 13%, z kolei w całej populacji 17%).

⁴¹ GBD. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 17.01.2020 r.

⁴² Shah, N., Bhor, M., Xie, L., Halloway, R., Arcona, S., Paulose, J., & Yuce, H. (2019). Evaluation of vaso-occlusive crises in United States sickle cell disease patients: a retrospective claims-based study. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 6(3), 106.

⁴³ Konwersję kodów przeprowadzono z zastosowaniem narzędzia <https://icd.codes/convert/icd9-to-icd10-cm>, dostęp z 26.01.2021 r.

⁴⁴ Amoran, O. E., Jimoh, A. B., Ojo, O., & Kuponiyi, T. (2017). Prevention practices influencing frequency of occurrence of vaso-occlusive crisis among sickle cell patients in Abeokuta South Local Government Area of Ogun State, Nigeria. *BMC hematology*, 17(1), 1-7

Z uwagi na fakt, iż płeć pacjenta nie jest istotnie statystycznie związana z występowaniem VOC⁴⁵ przyjęto wspólną zarówno dla mężczyzn jak i kobiet częstość występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych. Obliczenia odnoszące się do oszacowania populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Szacowana populacja docelowa

Rok	Chorobowość (wartości bezwzględne)	Chorobowość (wartości estymowane)	Szacowana częstość występowania co najmniej 2 VOC/rok u pacjentów z SCD	Szacowana populacja docelowa
1990	403		23%	93
1991	382			88
1992	365			84
1993	352			81
1994	344			79
1995	343			79
1996	348			80
1997	357			82
1998	369			85
1999	378			87
2000	383			88
2001	380			87
2002	372			86
2003	361			83
2004	351			81
2005	346			80
2006	345			79
2007	344			79
2008	343			79
2009	342			79
2010	338			78
2011	334			77
2012	329			76
2013	324			75
2014	319			73
2015	313		72	
2016	305		70	
2017	297		68	
2018	290		67	
2019	283		65	
2020		281	65	
2021		278	64	
2022		275	63	
2023		272	63	
2024		269	62	
2025		267	61	

[Źródło: Opracowanie własne na podstawie: GBD. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 17.01.2020 r. oraz Shah, N., Bhor, M., Xie, L., Holloway, R., Arcona, S., Paulose, J., & Yuce, H. (2019). Evaluation of vaso-occlusive crises in United States sickle cell disease patients: a retrospective claims-based study. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 6(3), 106.]

W ramach oszacowania populacji docelowej nie przeprowadzona estymacji udziału w rynku. Populacji nie ograniczano ze względu na przeciwwskazania do terapii.

⁴⁵ Amoran, O. E., Jimoh, A. B., Ojo, O., & Kuponiyi, T. (2017). Prevention practices influencing frequency of occurrence of vaso-occlusive crisis among sickle cell patients in Abeokuta South Local Government Area of Ogun State, Nigeria. *BMC hematology*, 17(1), 1-7.

5.2 Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie dostępnych danych założono, że populacja kwalifikująca się do leczenia produktem Adakveo wynosi:

- w pierwszym roku: 63;
- w drugim roku: 63.

W ramach oszacowania populacji docelowej nie przeprowadzono estymacji udziału poszczególnych leków w rynku (wartość maksymalna). Populacji nie ograniczono ze względu na przeciwwskazania do terapii.

6 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

6.1 Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
SUSTAIN SelG1-00005 Ataga 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895361	Reprixys Pharmaceutical Corporation (poprzednio Selexys Pharmaceuticals). Obecnie firma przejęta została przez Novartis Europharm Limited	RCT	Randomizowane badanie kliniczne II fazy kontrolowane placebo. - wieloośrodkowe (60 ośrodków w 3 krajach: USA, Brazylia, Jamajka) - trójramienne - centralna randomizacja blokowa ze stratyfikacją według liczby kryzysów w poprzednim roku (2-4 lub 5-10) i jednoczesnego stosowania hydroksymocznika (tak lub nie), przydział w stosunku 1:1:1 z zastosowaniem interaktywnego systemu randomizacji (IVRS lub IWRS) - podwójnie ślepa próba ⁴⁶	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> - Roczny wskaźnik (odsetek) VOC VOC definiowano jako zdarzenia prowadzące do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej, co obejmowało wszystkie ostre epizody bólu bez żadnej innej przyczyny niż zdarzenie okluzji naczyń, wymagające wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej i leczenia opioidami w postaci doustnej lub pozajelitowej bądź pozajelitowego podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ostry zespół bólowy klatki piersiowej, sekwestracja wątrobowa, sekwestracja śledzionowa i priapizm (wymagające wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej) z definicji były także uznawane za VOC. Wskaźnik definiuje się jako całkowitą liczbę VOC u pacjenta, które wystąpiły od daty randomizacji do daty	Pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, u których w wywiadzie występowały przełomy naczyniowo-okluzyjne (VOC).	<u>Kryteria włączenia:</u> - niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (genotypy: HbSS, HbSC, talasemia HbSβ0, talasemia HbSβ+, inne genotypy) - wiek od 16 do 65 lat - od 2 do 10 ataków bólowych związanych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w okresie 12 mies. przed	Ramię wysokiej dawki: 67 Ramię niskiej dawki: 66 Ramię placebo: 65	Kryzanlizumab: SelG1 Pacjenci otrzymali dwie dawki kryzanlizumu mabu w odstępie 2 tygodni (dawki nasycające), a następnie otrzymywali dawkę co 4 tygodnie (dawka podtrzymująca) do 50. tygodnia, co daje łącznie 14 dawek. Każdą dawkę podawano dożylnie	Ramię wysokiej dawki: 67 Ramię niskiej dawki: 66	52 tygodnie okresu leczenia + 6 tygodni okresu obserwacji

⁴⁶Zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz określeniem badania („double-blind”) zawartym w publikacji: Ataga, K. I., Kutlar, A., Kanter, J., Liles, D., Cancado, R., Friedrich, J., ... & Rother, R. P. (2017). Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 376(5), 429-439. Jednocześnie w publikacji raportowano, iż przydział do grup został zaślepiony dla uczestników, świadczeniodawców oraz osób oceniających wyniki. Na stronie clinicaltrials.gov raportowano poczwórne zaślepienie (uczestnik, świadczeniodawca, badacz, osoba oceniająca wyniki).

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
				- badanie typu superiority - badanie obejmowało III etapy: 30-dniowy skryning, 52-tygodniowe leczenie oraz 6-tygodniowy okres obserwacji Ramię 1: kryzanlizumab 5 mg/kg (ramię wysokiej dawki) Ramię 2: kryzanlizumab 2,5 mg/kg (ramię niskiej dawki) Ramię 3: placebo (PLC)	końcowej, pomnożoną przez 365 podzieloną przez liczbę dni w tym samym okresie. Data zakończenia jest zdefiniowana jako data ostatniej dawki plus 14 dni. W przypadku uczestników, którzy nigdy nie otrzymali dawki, datą końcową była data zakończenia badania. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - jakość życia (oceniana z zastosowaniem kwestionariusza BPI) - Roczny odsetek dni hospitalizacji - Roczny odsetek niepowikłanych VOC - Czas do wystąpienia pierwszego VOC - Czas do wystąpienia drugiego VOC - Roczny odsetek ACS - Jakość życia z zastosowaniem kwestionariusza BPI (kwestionariusz do oceny stopnia nasilenia dolegliwości bólowych oraz ich wpływu na funkcjonowanie pacjenta)		włączeniem do badania - u pacjentów przyjmujących HU/HC terapia lekiem min. 6 mies., w tym stała dawka min. ostatnie 3 mies. <u>Kryteria wykluczenia</u> - długotrwałe leczenie z zastosowaniem transfuzji z krwinek czerwonych ⁴⁷		przez 30 minut.		

ACS – ostre zespoły piersiowe (ang. *acute chest syndrome*); HU/HC – hydroksymocznik/hydroksykarbamid; VOC – przełomy naczyńno-okluzyjne; IVRS – System interaktywnej odpowiedzi głosowej (ang. *Interactive Voice Response System*); IWRS – Interaktywny system internetowy (ang. *Interactive Web Response System*); PLC – placebo.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie:

Ataga, K. I., Kutlar, A., Kanter, J., Liles, D., Cancado, R., Friedrisch, J., ... & Rother, R. P. (2017). Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 376(5), 429-439.

Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.
 CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.]

⁴⁷ Pełna lista kryteriów włączenia/wykluczenia dostępna w rozdziale „Kryteria populacji docelowej”.

Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym skuteczność kryzanlizumabu w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych oceniano w porównaniu z placebo. Rekomendowany w wytycznych, w zapobieganiu przełomom naczyniowo-okluzyjnym, hydroksykarbamid stosowany był przez część pacjentów zarówno w grupach badanych jak i w grupie kontrolnej (randomizacja do badania ze stratyfikacją ze względu na stosowanie hydroksykarbamid).

Na podstawie odnalezionych rekomendacji (BSHG 2018 oraz projektu rekomendacji NICE) za technologię alternatywną dla leku Adakveo należy uznać hydroksykarbamid. Lek ten (Hydroxycarbamid Teva) obecnie jest refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniach: D57.0 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem, D57.1 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa bez przełomu, D57.2 Podwójna heterozygota w połączeniu z sierpowatokrwinkowością, D57.3 Cecha sierpowatokrwinkowości, D57.8 Inne sierpowatokrwinkowości.

Biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne w zakresie leczenia niedokrwistości sierpowatokrwinkowej oraz dostępność terapii w Polsce, jako komparatory dla ocenianej technologii lekowej należy rozważyć **hydroksykarbamid**.

Punkty końcowe:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - liczba zgonów.
- Jakości życia: ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza BPI.
- Przeżycia wolnego od choroby: brak.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do wyleczenia – celem terapii nie jest wyleczenie pacjentów.
- Pozostałe (punkty końcowe):
 - Roczny odsetek VOC (pierwszorzędowy punkt końcowy);
 - Roczny odsetek dni hospitalizacji;
 - Roczny odsetek niepowikłanych VOC.

Zapobieganie przełomom naczyniowo-okluzyjnym (VOC) może zwiększyć oczekiwaną długość życia pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową poprzez zmniejszenie uszkodzeń narządów, zmniejszenie częstości występowania ostrych powikłań i wizyt w izbach przyjęć/szpitalach oraz poprawę jakości życia. 3- W związku z tym wielkość obserwowanego wpływu leczenia na pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe uważa się za klinicznie istotne dla pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową⁴⁸.

Ocena jakości badania

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia Risk of Bias Tool 1.0 The Cochrane Collaboration – zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 6 z 7 domen. Wysokie ryzyko błędu systematycznego zidentyfikowano w domenie kompletności danych (ocena dostępna w Aneksie).

Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez Agencję

- Ocena bezpieczeństwa leku oparta na danych dotyczących stosowania kryzanlizumabu w dwóch formułacjach (SelG1 oraz SEG101).
- Kryteria włączenia/wykluczenia w badaniu A2021 (badanie porównujące dwie formułacje kryzanlizumabu – SelG1 oraz SEG101) nie zawierały kryteriów dotyczących ponownego włączenia do badania. Tym samym do badania A2202 włączono 8 pacjentów uczestniczących w badaniu A2201 (5 z grupy badanej

⁴⁸ EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

oraz 3 z grupy kontrolnej). 5 pacjentów przyjmujących w badaniu A2201 lek Kryzanlizumab SelG1 stanowiło 11% populacji badanej badania A2202. W opinii autorów raportu oceniającego wniosek, pomimo negatywnego wyniku badania na obecność przeciwciał przeciwko lekowi u wszystkich 8 pacjentów, ponowne włączenie pacjentów może wpływać na wyniki poprzez zwiększenie korzystnego efektu (negatywne doświadczenie nie skłoniłoby pacjenta do udziału w podobnym badaniu).

- Zgodnie z opinią CHMP wielkość korzyści klinicznych była trudna do oszacowania ze względu na niepewność metodologii statystycznej w odniesieniu do oszacowania efektu leczenia, a także postępowania z brakującymi danymi. Wstępna, przedłożona analiza skuteczności oparta była na oszacowaniach estymatora mediany Hodgesa-Lehmana oraz annualizacji danych (proste przekształcenie danych krótkoterminowych na dane całoroczne).

Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez Agencję

- Niski odsetek pacjentów w wieku 16–18 lat w badaniu rejestracyjnym
- Większość pacjentów w badaniu rejestracyjnym stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (91,9%).
- Czas obserwacji: badanie rejestracyjne obejmowało III etapy: 30-dniowy skryning, 52-tygodniowe leczenie oraz 6-tygodniowy okres obserwacji.
- W badaniu rejestracyjnym interwencja została porównana do placebo (brak porównania z aktywnym komparatorem).
- W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii kryzanlizumabem na przeżycie całkowite.

6.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne (SUSTAIN (SelG1-00005)) produktu leczniczego Adakveo (kryzanlizumab) stosowanego w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych w leczeniu skojarzonym z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii to trójramienne badanie z randomizacją II fazy z zastosowaniem placebo. Liczebność próby badanej wyniosła 198 pacjentów. Główne ograniczenie badania to populacja obejmująca głównie osoby rasy czarnej lub Afroamerykanów (91,9%) oraz niski odsetek pacjentów w wieku 16–18 lat. Ponadto badanie rejestracyjne przeprowadzone zostało z zastosowaniem kryzanlizumabu SelG1. Obecna formuła produktu leczniczego Adakveo to SEG101. Sposób zastosowanej randomizacji uczestników badania uznano za prawidłowy. Przydział do grup w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją według liczby kryzysów w poprzednim roku (2–4 lub 5-10) i jednoczesnego stosowania hydroksymocznika (tak lub nie). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był roczny wskaźnik VOC. W badaniu oceniano również roczny odsetek dni hospitalizacji, czas do wystąpienia pierwszego i drugiego VOC oraz roczny odsetek niepowikłanych VOC. W badaniu pacjenci otrzymywali dożylnie kryzanlizumab przez 52 tygodnie w dawce odpowiednio 5 mg/kg oraz 2,5 mg/kg w każdym z dwóch ramion interwencji (dwie dawki nasycające w odstępie 2 tygodni, a następnie dawki podtrzymujące co 4 tygodnie). W ramieniu kontroli pacjenci otrzymywali placebo. Populacja obejmowała zarówno pacjentów przyjmujących jak i nieprzyjmujących HU/HC. Pacjenci mogli przyjmować produkty lecznicze w celu złagodzenia bólu (tj. paracetamol, NLPZ i opioidy) oraz otrzymywać sporadycznie transfuzje krwi. Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia Risk of Bias Tool 1.0 The Cochrane Collaboration – zidentyfikowano niskie ryzyko błędów systematycznego w 6 z 7 domen. Wysokie ryzyko błędów systematycznego zidentyfikowano w domenie kompletności danych.

7 OCENA SIŁY INTERWENCJI

7.1 Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność kryzanlizumabu, podawanego z HU/HC lub bez, oceniano w badaniu rejestracyjnym SUSTAIN, będącym 52-tygodniowym, wieloośrodkowym badaniem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, u których w wywiadzie występowały przełomy naczyniowo-okluzyjne (VOC). W tym badaniu VOC definiowano jako zdarzenia prowadzące do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej, co obejmowało wszystkie ostre epizody bólu bez żadnej innej przyczyny niż zdarzenie okluzji naczyń, wymagające wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej i leczenia opioidami w postaci doustnej lub pozajelitowej bądź pozajelitowego podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ostry zespół bólowy klatki piersiowej, sekwestracja wątrobowa, sekwestracja śledzionowa i priapizm (wymagające wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej) z definicji były także uznawane za VOC. W analizie skuteczności przedstawiono wyniki dla ramienia wysokiej dawki (5 mg/kg mc. – zarejestrowana dawka leku).

Charakterystyka populacji chorych włączonych do badania:

- liczba pacjentów: łącznie 198 osób
- wiek od 16 do 63 lat łącznie (średni wiek 30,1±10,3 lat),
- rozpoznana niedokrwistość sierpowatokrwinkowa o dowolnym genotypie (w tym HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-talasemia [6,1%], HbSbeta+-talasemia [5,1%] i inne [1,5%])
- występowanie w wywiadzie od 2 do 10 VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy (u 62,6% i 37,4% pacjentów wystąpiło odpowiednio 2-4 lub 5-10 zdarzeń VOC)⁴⁹.

Leczenie produktem leczniczym Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. spowodowało zmniejszenie mediany rocznego odsetka VOC o 45,3% w porównaniu z placebo (estymator Hodgesa-Lehmana⁵⁰, mediana różnicy bezwzględnej = -1,01 w porównaniu z placebo, 95% CI [-2,00; 0,00]), co było statystycznie istotne (p=0,010).

Mediany rocznego odsetka niepowikłanych zdarzeń VOC (każde zdarzenie VOC opisane wyżej, z wyłączeniem ostrego zespołu bólowego klatki piersiowej, sekwestracji wątrobowej, sekwestracji śledzionowej lub priapizmu) i dni hospitalizacji były odpowiednio o 62,9% i 41,8% mniejsze w grupie otrzymującej produkt Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. niż w grupie placebo. Zdarzenia VOC występujące podczas badania były oceniane przez niezależny komitet oceniający.

Tabela 12. Wyniki badania klinicznego SUSTAIN w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej

Zdarzenie	Adakveo 5 mg/kg mc. (N=67) (mediana standardowa)	Placebo (N=65) (mediana standardowa)	Zmiana vs placebo	Mediana różnicy Hodgesa- Lehman na (95% CI)	Wartość p (suma rang Wilcoxon)
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Roczny odsetek VOC	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Drugorzędowe punkty końcowe					
Roczny odsetek dni hospitalizacji	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Roczny odsetek niepowikłanych VOC	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	0,020

[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.]

⁴⁹ EMA. (2020). CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 11.01.2021 r.

⁵⁰ Uwagi dot. zastosowania w analizie estymatora Hodgesa-Lehmana przedstawiono w rozdziale „Jakość dowodów naukowych”.

Pierwszorzędowy (roczny odsetek VOC prowadzących do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej) i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy (roczny odsetek dni hospitalizacji) były jedynymi punktami końcowymi, dla których zgodnie z protokołem przeprowadzono formalne testy znamienności statystycznej.

Ocenę jakości życia dokonano za pomocą kwestionariusza *Brief Pain Inventory* (BPI). Zmiany w domenie nasilenia bólu (domena *Pain Severity Score*) i domenie wpływu bólu na wykonywanie czynności (domena *Pain Interference Score*) w trakcie badania były niewielkie. Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości początkowych (brak istotnej statystycznie różnicy średnich zmian względem wartości początkowych obliczonych metodą najmniejszych kwadratów).

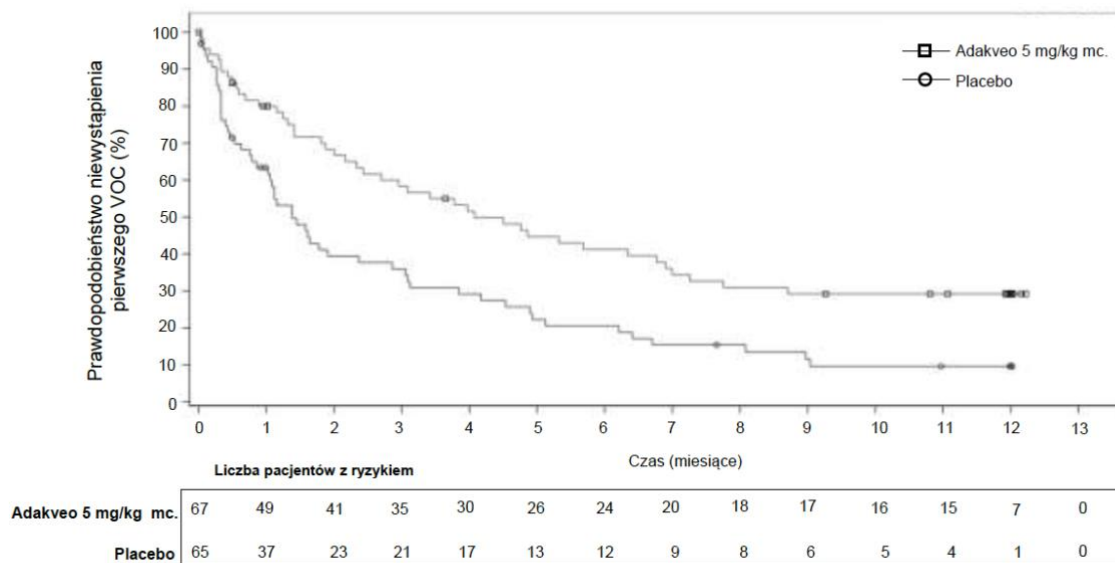
W grupie leczonej produktem Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. Obserwowano istotne klinicznie zmniejszenie rocznego odsetka zdarzeń VOC w obrębie istotnych podgrup (stosowanie HU/HC, 2–4 lub 5–10 VOC w okresie minionych 12 miesięcy oraz genotyp HbSS lub nie-HbSS). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Roczny odsetek VOC u pacjentów – analizy podgrup

Podgrupa		Adakveo 5 mg/kg mc. (N=67) (mediana standardowa)	Placebo (N=65) (mediana standardowa)	Zmiana vs placebo	Mediana różnicy Hodgesa-Lehmana (95% CI)
Stosowanie HU/HC	Tak	n=42 2,43	n= 40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Nie	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00; 0,00)
Liczba VOC w poprzednich 12 miesiącach	2-4 VOC	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 VOC	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00; -0,83)
Genotypy niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, w tym HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Nie-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01; 0,00)

[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.]

W grupie leczonej produktem Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. obserwowano ponad 2-krotne zwiększenie odsetka pacjentów bez VOC, którzy ukończyli badanie, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (22% vs 8%; OR=3,57, 95% CI: 1,20; 10,63). Podobną różnicę odnotowano także w obrębie istotnych podgrup (stosowanie HU/HC, genotyp). Leczenie produktem Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. było także związane z trzykrotnie dłuższą medianą czasu do pierwszego VOC w porównaniu z placebo, szacowaną metodą Kaplana-Meiera (4,07 w por. z 1,38 miesiąca; HR=0,495, 95% CI: 0,331; 0,741) (Rycina 1) oraz dwukrotnie dłuższą medianą czasu od randomizacji do wystąpienia drugiego VOC w porównaniu z placebo (10,32 w por. z 5,09 miesiąca; HR=0,534, 95% CI: 0,329; 0,866).



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca czas do pierwszego VOC

[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.]

Należy oczekiwać, że skuteczność kryzanlizumabu u pacjentów w wieku 16 i 17 lat będzie taka sama, jak u osób dorosłych. W badaniach klinicznych trzech pacjentów (2,7%) w wieku poniżej 18 lat było leczonych kryzanlizumabem w dawce 5 mg/kg mc.

PODSUMOWANIE:

Jakość życia:

- Zmiany w domenie nasilenia bólu (domena *Pain Severity Score*) i domenie wpływu bólu na wykonywanie czynności (domena *Pain Interference Score*) kwestionariusza *Brief Pain Inventory* w trakcie badania były niewielkie. Nie odnotowano znaczących zmian w stosunku do wartości wyjściowych ocenianych na początku badania (brak istotności w odniesieniu do różnicy średnich zmian względem wartości wyjściowych obliczonych metodą najmniejszych kwadratów).

Roczny odsetek VOC (pierwszorzędowy punkt końcowy):

- W badaniu rejestracyjnym (SUSTAIN SeIG1-00005) leczenie produktem leczniczym Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. spowodowało zmniejszenie mediany rocznego odsetka VOC o 45,3% w porównaniu z placebo (estymator Hodgesa-Lehmanna, mediana różnicy bezwzględnej -1,01 w porównaniu z placebo, 95% CI: -2,00; 0,00, p=0,010). Zdarzenia VOC występujące podczas badania były oceniane przez niezależny komitet oceniający.

Dane podstawowe:

	Adakveo 5 mg/kg	Placebo
Liczebność badanej populacji pacjentów z SCD	N=67	N=65
Przeżycie całkowite w badanej populacji n/N (%)	65/67 (97,0)	63/65 (96,9)
Roczny odsetek VOC (%)	1,63	2,98

Tabela 14. Wyniki badań rejestracyjnych kryzalizumabu w zapobieganiu VOC u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych

Badanie	Populacja	Wielkość populacji w ramieniu interwencji	Punkt kliniczny	Punkt czasowy	Parametr*	Wartość punktowa	Dolna granica CI	Górna granica CI	P lub nie oceniono
SUSTAIN	Pacjenci z SCD ogółem	Ramię wysokiej dawki: 67	Przeżycie całkowite (OS)	58. tydzień	RR**	1,001	0,942	1,063	0,976
SUSTAIN	Pacjenci z SCD ogółem	Ramię wysokiej dawki: 67	Roczny odsetek VOC ⁵¹	58. tydzień	MD***	-1,01	-2,00	0,00	0,010
SUSTAIN	Pacjenci z SCD ogółem	Ramię wysokiej dawki: 67	Roczny odsetek dni hospitalizacji	58. tydzień	MD***	0,00	-4,36	0,00	0,450
SUSTAIN	Pacjenci z SCD ogółem	Ramię wysokiej dawki: 67	Roczny odsetek niepowikłanych VOC	58. tydzień	MD***	-1,00	-1,98	0,00	0,020
SUSTAIN	Pacjenci z SCD ogółem	Ramię wysokiej dawki: 67	Jakość życia (QoL) – zmiana nasilenia bólu (domena <i>Pain Severity Score</i> kwestionariusza BPI)	58. tydzień	LSMD****	-0,145 vs -0,444	bd	bd	Nie istotne statystycznie
SUSTAIN	Pacjenci z SCD ogółem	Ramię wysokiej dawki: 67	Jakość życia (QoL) – zmiana wpływu bólu na wykonywanie czynności (domena <i>Pain Interference Score</i> kwestionariusza BPI)	58. tydzień	LSMD****	-0,476 vs -0,802	bd	bd	Nie istotne statystycznie

LSMD – (ang. least squares mean difference) różnica średnich najmniejszych kwadratów; MD – różnica median.

* parametry prezentowane dla porównania Adakveo 5 mg/kg vs Placebo

** obliczenia własne Agencji

*** Estymator Hodgesa-Lehmana dla różnicy median

**** zmiana punktacji w porównaniu do wartości ocenianych na początku badania obliczona metodą LSMD

⁵¹ VOC definiowano jako zdarzenia prowadzące do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej, co obejmowało wszystkie ostre epizody bólu bez żadnej innej przyczyny niż zdarzenie okluzji naczyń, wymagające wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej i leczenia opioidami w postaci doustnej lub pozajelitowej bądź pozajelitowego podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ostry zespół bólowy klatki piersiowej, sekwestracja wątrobowa, sekwestracja śledzionowa i priapizm (wymagające wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej) z definicji były także uznawane za VOC. Wskaźnik definiuje się jako całkowitą liczbę VOC u pacjenta, które wystąpiły od daty randomizacji do daty końcowej, pomnożoną przez 365 podzieloną przez liczbę dni w tym samym okresie. Data zakończenia jest zdefiniowana jako data ostatniej dawki plus 14 dni. W przypadku uczestników, którzy nigdy nie otrzymali dawki, datą końcową była data zakończenia badania.

7.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo leku oceniano na podstawie czterech badań klinicznych: A2201 (badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo) i A2202 (otwarte, jednoramienne, w toku) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową; A2101 (badanie zwiększające dawkę z podwójnie ślełą próbą kontrolowane placebo) i A2102 (badanie z randomizacją, grupy równoległe, badanie porównawcze) u zdrowych ochotników. Główna analiza opierała się na populacji pacjentów z badania rejestracyjnego SUSTAIN A2201 oraz A2202. W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla ramienia wysokiej dawki (5 mg/kg mc.), chyba że wskazano inaczej.

Tabela 15. Charakterystyka badań dot. bezpieczeństwa zastosowania kryzanlizumabu

Badanie	Metodyka	Populacja badana	Liczebność	Wersja leku	Ekspozycja na lek [dawka x średni czas ekspozycji (zakres)]
A2201 (badanie rejestracyjne SUSTAIN) NCT01895361 Zakończone	badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	Pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową	5,0 mg/kg: 66 2,5 mg/kg: 64 Placebo: 62	SelG1	5,0 mg/kg x 43,8 tygodnie (4–57) 2,5 mg/kg x 46,3 tygodnie (4–57) Placebo x 43,7 tygodnie (4–58)
A2202 NCT03264989 W toku ⁵²	otwarte, jednoramienne, badanie oceniające PK/PD i bezpieczeństwo nowej formułacji leku	Pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową	5 mg/kg: 45	SEG101	5 mg/kg oraz 7,5 mg/kg 64,7 tygodnie (6–90) ⁵³
A2101 Zakończone	badanie zwiększające dawkę z podwójnie ślełą próbą kontrolowane placebo	Zdrowi ochotnicy	95	SelG1	0,2–8 mg/kg (0,2; 0,5; 1; 5; 8 mg/kg).
A2102 Zakończone	badanie z randomizacją, grupy równoległe, badanie porównawcze SelG1, SEG101	Zdrowi ochotnicy	5 mg/kg SelG1: 33 5 mg/kg SEG101: 28	SelG1, SEG101	5 mg/kg 7,5 mg/kg

[Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EMA. (2020). CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.]

Kryzanlizumab, SelG1, został po raz pierwszy opracowany przez Reprixys Pharmaceuticals. W 2016 roku Reprixys Pharmaceuticals została przejęta przez firmę Novartis i od tego czasu został zmieniony proces produkcji leku. Nowa wersja produktu leczniczego określana jest jako SEG101. W badaniach klinicznych A2101 i A2201 zastosowano kryzanlizumab SelG1. SEG101 jest stosowany w trwającym badaniu A2202. Przeprowadzono badanie porównawcze A2102 z obiema wersjami. SEG101 wykazywał 28% wyższą ekspozycję w porównaniu z SelG1. Ponowne analizy próbek z badania A2201 wskazują jednak, że zaobserwowane różnice w PD można przypisać zastosowanym próbkom. W związku z tym obie wersje są uważane za porównywalne. W prezentowanych badaniach zidentyfikowano niewielkie różnice w profilach bezpieczeństwa. Dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne dla SEG101 są ograniczone.

Przerwanie terapii

Badanie A2201 (SUSTAIN)

Spśród 198 zrandomizowanych pacjentów 69 pacjentów (34,8%) przerwało terapię. Nie stwierdzono nierównowagi między grupami leczenia w zakresie liczby pacjentów, u których przerwano leczenie

⁵² W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dane dostępne do 19 października 2018 r.

⁵³ Dane wstępne. Źródło: EMA. (2020). CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.

przedwcześnie, oraz w odniesieniu do powodów wcześniejszego przerwania terapii. Najczęściej raportowanym powodem przerwania leczenia badanym lekiem we wszystkich ramionach badania było wycofanie przez pacjenta / opiekuna / opiekuna prawnego, zgłaszane u około 10% pacjentów. Inne ważne powody wczesnego przerwania terapii to utrata z obserwacji (7,1%) i inne (7,1%).

Zdarzenia niepożądane

Wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych były wysokie w badaniu **A2201** i zrównoważone między grupami (5 mg/kg: 86,4%, 2,5 mg/kg: 87,5% i placebo: 88,7%). Dotyczy to również częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze stopniem ≥ 3 (5 mg/kg: 18,2%; 2,5 mg/kg: 20,3%; placebo: 19,4%). W trwającym badaniu **A2202** zarówno odsetek zdarzeń niepożądanych (93,3%) jak i odsetek zdarzeń niepożądanych ze stopniem ≥ 3 (40,0%) był wyższy.

Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa zastosowania kryzanlizumabu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową – występowanie zdarzeń niepożądanych (AE)

	Badanie A2201				Badanie A2202		Ramiona interwencji łącznie	
	Placebo N=62		kryzanlizumab 5 mg/kg N=66		kryzanlizumab 5 mg/kg N=45		kryzanlizumab 5 mg/kg N=111	
	Łącznie n (%)	≥ 3 stopnia n (%)	Łącznie n (%)	≥ 3 stopnia n (%)	Łącznie n (%)	≥ 3 stopnia n (%)	Łącznie n (%)	≥ 3 stopnia n (%)
AEs łącznie	55 (88,7)	12 (19,4)	57 (86,4)	12 (18,2)	42 (93,3)	18 (40,0)	99 (89,2)	30 (27,0)
AE uznane za związane z leczeniem	15 (24,2)	3 (4,8)	27 (40,9)	4 (6,1)	10 (22,2)	0	37 (33,3)	4 (3,6)
SAEs	17 (27,4)	8 (12,9)	17 (25,8)	7 (10,6)	11 (24,4)	9 (20,0)	28 (25,2)	16 (14,4)
SAEs uznane za związane z leczeniem	2 (3,2)	1 (1,6)	6 (9,1)	3 (4,5)	0	0	6 (5,4)	3 (2,7)
SAEs prowadzące do zgonu	2 (3,2)	2 (3,2)	2 (3,0)	2 (3,0)	0	0	2 (1,8)	2 (1,8)
AEs prowadzące do zaprzestania terapii	3 (4,8)	2 (3,2)	2 (3,0)	1 (1,5)	1 (2,2)	1 (2,2)	3 (2,7)	2 (1,8)
AEs prowadzące do zaprzestania terapii uznane za związane z leczeniem	2 (3,2)	1 (1,6)	1 (1,5)	0	0	0	1 (0,9)	0
AEs prowadzące do przerwania dawki	4 (6,5)	1 (1,6)	5 (7,6)	2 (3,0)	6 (13,3)	3 (6,7)	11 (9,9)	5 (4,5)
AEs wymagające dodatkowego leczenia	40 (64,5)	8 (12,9)	47 (71,2)	6 (9,1)	38 (84,4)	16 (35,6)	85 (76,6)	22 (19,8)

[Źródło: EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.]

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Z uwagi na mechanizm działania leku przedstawiono poniżej wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania obejmujące: infekcje, reakcje związane z dożylnym podaniem leku, wpływ na hemostazę i immunogenność. Ponadto przeanalizowano możliwość uszkodzenia wątroby wywołanego lekami i wydłużenia odstępu QT.

Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa zastosowania kryzanlizumabu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową – występowanie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania

	Badanie A2201				Badanie A2202		Ramiona interwencji łącznie	
	Placebo N=62		kryzanlizumab 5 mg/kg N=66		kryzanlizumab 5 mg/kg N=45		kryzanlizumab 5 mg/kg N=111	
	Łącznie n (%)	≥3 stopnia n (%)	Łącznie n (%)	≥3 stopnia n (%)	Łącznie n (%)	≥3 stopnia n (%)	Łącznie n (%)	≥3 stopnia n (%)
Infekcje	33 (53,2)	3 (4,8)	35 (53,0)	5 (7,6)	20 (44,4)	5 (11,1)	55 (49,5)	9 (8,1)
Reakcje związane z dożylnym podaniem leku	13 (21,0)	0	23 (34,8)	0	14 (31,1)	0	37 (33,3)	0
Wpływ na hemostazę - krwotoki	8 (12,9)	0	11 (16,7)	1 (1,5)	5 (11,1)	1 (2,2)	16 (14,4)	2 (1,8)
Reakcje związane z dożylnym podaniem leku – poważne reakcje	0	0	2 (3,0)	0	1 (2,2)	0	3 (2,7)	0
Uszkodzenie wątroby potencjalnie związane z leczeniem	0	0	0	0	0	0	0	0

[Źródło: EMA. (2020). CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.]

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Występowania SAE w badaniu A2201 było zrównoważone pomiędzy grupami: kryzanlizumab 5 mg/kg: 17 (25,8%), placebo: 17 (27,4%). Jak dotąd (badanie w toku, dostępne dane na dzień 19 października 2018 r.) jedenastu pacjentów (24,4%) doświadczyło SAE w badaniu **A2202**.

Większość SAE została zgłoszona tylko przez jednego pacjenta. Jedynymi SAE zgłoszonymi u więcej niż jednego pacjenta w grupie pacjentów otrzymujących kryzanlizumab w dawce 5 mg/kg były: zapalenie płuc (3 (4,5%), placebo: 3 (4,8%); **A2202**: 0) i gorączka (2 (3,0%), placebo: 1 (1,6%); **A2202**: 0).

Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem w badaniu **A2201** zgłaszano u większej liczby pacjentów w grupach kryzanlizumabu, jednocześnie ich występowanie było rzadkie (5 mg/kg: 6 (9,1%); 2,5 mg/kg: 5 (7,8%); placebo: 2 (3,2 %)). Jak dotąd nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w badaniu **A2202**. Większość zdarzeń była zgłaszana przez jednego pacjenta. Zgłoszone ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (więcej niż 1 raz):

- kryzanlizumab 5 mg/kg: zapalenie tkanki łącznej (pochodzenia zakaźnego), gorączka (2), zakażenie zębów, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, niedociśnienie, bradykardia, zakrzepica żył głębokich
- placebo: gorączka, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem, niewydolność prawej komory, zmniejszona liczba neutrofilii, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy.

Większość zdarzeń była pojedyncza i związana z chorobą podstawową lub stosowanymi lekami.

Zgony

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników (**A2101**, **A2102**) nie odnotowano żadnych zgonów.

W badaniu **A2202** odnotowano jeden zgon pacjenta, który otrzymał 3 dawki po 7,5 mg/kg kryzanlizumabu. Zgon uznano za niezwiązany z leczeniem. Na podstawie przedstawionego opisu zdarzenia nie zaobserwowano związku z podawaniem kryzanlizumabu. U pacjentki raportowano wystąpienie krwawienia podczas leczenia w szpitalu - zdarzenie to jest częściej przypisywane stosowaniu aspiryny niż zmianie hemostazy u pacjentki: wyniki badań aPTT, PT / INR i liczba płytek krwi były prawidłowe i stabilne podczas wszystkich wizyt kontrolnych.

W badaniu **A2201** pięciu pacjentów zmarło w trakcie okresu leczenia. Dwóch pacjentów otrzymało kryzanlizumab w dawce 5 mg/kg, jeden pacjent 2,5 mg/kg i dwóch placebo. Żaden ze zgonów nie został oceniony jako związany z leczeniem. Dostarczone szczegółowe opisy obejmują historię medyczną pacjentów i oraz przyjmowane leki. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy zgonami a stosowaniem HU lub innymi lekami. Ogólnie występowanie zgonów było rzadkie, zrównoważone między ramionami leczenia i nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. były: bóle stawów, nudności, ból pleców, gorączka i ból brzucha. Zdarzenia o nasileniu ciężkim obserwowano w odniesieniu do gorączki i bólu stawów (po 0,9%)⁵⁴.

PODSUMOWANIE:

Stosowanie kryzanlizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksykarbamidem/hydroksymocznikiem wiązało się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu rejestracyjnym wynosiła odpowiednio w grupie badanej (5,0 mg/kg) 86,4% oraz w grupie kontrolnej 88,7%. Występowanie ciężkich działań niepożądanych raportowano w badaniu rejestracyjnym u 25,8% pacjentów otrzymujących kryzanlizumab w dawce 5,0 mg/kg oraz u 27,4% pacjentów w grupie placebo. Częstość zgonów w głównym badaniu w okresie leczenia była podobna w obu grupach, 3% w grupie pacjentów otrzymujących kryzanlizumab w dawce 5,0 mg/kg (2 pacjentów) oraz 3,2% w grupie placebo (2 pacjentów).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kryzanlizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 16 lat. Dane nie są dostępne.

7.3 Podsumowanie siły interwencji

Leczenie kryzanlizumabem wiąże się ze znamiennej statystycznie redukcją rocznego odsetka przełomów naczyńniowo-okluzyjnych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. W badaniu rejestracyjnym nie odnotowano istotnej zmiany (w porównaniu do poziomu wyjściowego na początku badania) w odniesieniu do ocenianej kwestionariuszem BPI jakości życia.

Stosowanie kryzanlizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksykarbamidem/hydroksymocznikiem wiązało się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do grupy kontrolnej. Częstość zgonów w głównym badaniu w okresie leczenia była podobna w obu grupach, 3% w grupie pacjentów otrzymujących kryzanlizumab w dawce 5,0 mg/kg (2 pacjentów) oraz 3,2% w grupie placebo (2 pacjentów).

⁵⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adakveo. Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 8.01.2021 r.

8 OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

8.1 Dane wejściowe do modelu i założenia

W związku z identyfikacją istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Jednak biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz wysoką cenę terapii wydaje się mało prawdopodobne wykazanie efektywności kosztowej dla tej interwencji.

Należy zwrócić uwagę na to, że terapia lekiem Adakveo jest stosowana ciągle, a jej roczny koszt przekracza wysokość progu efektywności. Oznacza to, że nawet w przypadku założenia skuteczności analogicznej do wzorca jakim jest dializa (tj. choroba śmiertelna w krótkim czasie, a zastosowana dializa gwarantuje przeżycie praktycznie wszystkim chorym, co oznacza, że w czasie roku stosowania można założyć korzyść zdrowotną na poziomie 1 LYG), terapia Adakveo nie mogłaby zostać uznana za efektywną kosztowo.

W tym przypadku choroba nie przebiega tak ciężko jak skrajna niewydolność nerek, w związku z czym nie można oczekiwać skuteczności analogicznej do dializy.

W związku z powyższym wykazanie inkrementalnej efektywności kosztowej w modelu farmakoekonomicznym byłoby możliwe tylko w przypadku refundacji komparatora o bardzo wysokiej cenie i niskiej skuteczności.

Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

8.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Adakveo zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL. W ramach oszacowania przyjęto:

- cenę leku za opakowanie jako daną zebraną przez AOTMiT (stan na dzień 15.02.2021 r.), przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;
- kurs dolara przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 15.02.2021 r.;
- 70 kg jako masę ciała pacjenta;
- 1 cykl 21 dniowy (obejmujących 2 podania leku w cyklu) oraz 11 cykli 28 dniowych (obejmujących 1 podania leku w cyklu) co stanowi łącznie 13 podań leku w cyklu rocznym (365 dni).

Cennik leków przedstawiono w Załączniku 1.1

W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów terapii hydroksymocznikiem, ponieważ zastosowano go u części pacjentów zarówno w ramieniu aktywnego leczenia jak i komparatora (w celu eliminacji różnic pomiędzy grupami zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na przyjmowanie HU/HC,) w związku z czym nie wpływa ona na koszt leczenia produktem Adakveo.

Tabela 18. Oszacowanie rocznego kosztu terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2x5x6x7
Oceniana technologia: Adakveo							
Adakveo	350	1	365	13	1	87,38	397 579,0
Komparator							
nd	nd	0	0	0	0	0	0

Źródło: Opracowanie własne.

Oszacowany roczny koszt terapii kryzanlizumabem (397 579,0 PLN) 2,5 przekracza przyjęty w Polsce próg opłacalności (155 514 PLN)⁵⁵.

Dla porównania, w raporcie ICER 2020 szacowane roczne koszty netto⁵⁶ leczenia kryzanlizumabem na pacjenta określono na: 96 354 USD (356 509,8 PLN, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 15.02.2021 r., wynoszącym 1,00 USD=3,7 PLN)⁵⁷.

Brak dowodów na długoterminowe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, występowanie działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem a także wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Adakveo.

8.3 Model farmakoekonomiczny

Brak modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego leku.

Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

8.4 Wyniki modelu farmakoekonomicznego

Brak modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego leku.

Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

⁵⁵ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

⁵⁶ Koszt netto uwzględnia 27% rabat wynikający z hurtowej ceny nabycia

⁵⁷ Bradt, P., Spackman, E., Synnott, P., Chapman, R., Beinfeld, M., Rind, D., & Pearson, S. (2020). Crizanlizumab, voxelotor, and l-glutamine for sickle cell disease: effectiveness and value. Institute for Clinical and Economic Review, January, 23.

8.5 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia opracowań HTA, przeprowadzono 11.01.2021 r, wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „Adakveo”, „crizanlizumab”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.igwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniki wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla ocenianego leku.

W 4 krajach rozpoczęto proces oceny leku Adakveo w przedmiotowym wskazaniu lub planowana jest jego ocena ekonomiczna:

- Wielka Brytania (NICE) - trwający proces analizy klinicznej i ekonomicznej kryzanlizumabu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zapobieganiu kryzysom sierpowatokrwinkowym w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej⁵⁸.
- Niemcy (Gemeinsamer Bundesausschuss) – w ramach postępowania 1.12.2020 r. rozpoczęto procedurę oceny korzyści dla substancji czynnej kryzanlizumabu (zapobieganie nawracającym kryzysom naczyniowo-okluzyjnym w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej ≥ 16 lat)⁵⁹. Oczekiwany czas zakończenia: maj 2021 r.
- Niderlandy (Zorginstituut Nederland) – lek Adakveo wpisano na listę leków podlegających ocenie przez Zorginstituut Nederland. Plan oceny do ustalenia - producent nie przesłał jeszcze pełnego pliku oceny. Oceniane wskazanie obejmuje zapobieganie niedrożności naczyń krwionośnych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych⁶⁰.
- Szwecja (TLV) – planowane oceny ekonomiczne leków: Adakveo (kryzanlizumab) do leczenia anemii sierpowatokrwinkowej⁶¹.

Ponadto w ramach opracowania dokonano przeszukania w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed). Poniżej przedstawiono wyniki zastosowaną strategię wyszukiwania oraz wyniki.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2021 r.)

Zapytanie	Liczba trafień
((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (Adakveo)	5

Źródło: opracowanie własne

⁵⁸ NICE. (2020). Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease [ID1406]. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10470>, dostęp z 11.01.2021 r.

⁵⁹ Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizanlizumab (Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Sichelzellanämie, ≥ 16 Jahre). Pozyskano z: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/614/>, dostęp z: 11.01.2021 r.

⁶⁰ Zorginstituut Nederland. (2020). Horizonscan Geneesmiddelen. Pozyskano z: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen>, dostęp z 11.01.2021 r.

⁶¹ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. (2020). Planerade hälsoekonomiska bedömningar. Pozyskano z: <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html>, dostęp z 11.01.2021 r.

Spośród odnalezionych publikacji pełnotekstowych nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych. W przypadku badania (Gardner, R. V. (2020). Crizanlizumab in vaso-occlusive crisis caused by sickle cell disease. *Drugs of Today* (Barcelona, Spain: 1998), 56(11), 705-714.) z uwagi na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji nie można było przeprowadzić weryfikacji.

Przeprowadzono również wyszukiwanie wolnotekstowe. Odnaleziono jeden raport *Institute for Clinical and Economic Review* oceniający następujące technologie: kryzanlizumab, voxelotor oraz L-glutaminę u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Tabela 20. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
ICER 2020 ⁶²	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> płatnika, społeczna</p> <p><u>Typ analizy:</u> analiza efektywności kosztów (CEA, ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>)</p> <p><u>Analiza scenariuszy:</u> dla dwóch populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z wyższym rocznym wskaźnikiem ostrych napadów bólowych (≥ 10) - rozpoczynający terapię w wieku 16 lat <p><u>Źródła danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dane dot. skuteczności KRZ pochodzą z badania SUSTAIN - dane wejściowe do modelu oparte były na danych RWE pochodzących z opublikowanych danych CMS - dane do modelu analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej zostały zebrane w badaniu ankietowym pacjentów i opiekunów (próba obejmująca 500 osób) - dane literaturowe (szacowany wpływ zmian hemoglobiny i kryzysów bólowych na stany ostre i przewlekłe, a także ich powiązanie ze śmiertelnością, dane dot. HRQoL) - w przypadku niepewności dowodów przyjmowano założenia na korzyść interwencji. 	<p>Kryzanlizumab + OUC vs OUC</p> <p>oraz</p> <p>Voxelotor + OUC vs OUC</p> <p>L-glutamina + OUC vs OUC</p>	<p>Wyniki analizy z perspektywy płatnika: ICER dla porównania KRZ+OUC vs OUC wyniósł:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 432 000 USD/LYG - 509 000 USD/evLYG - 1 100 000 USD/QALY. <p>Wyniki zmodyfikowanej analizy z perspektywy społecznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzyskana produktywność: 155 300 USD - koszt unikniętych wydatków typu out-of-pocket: 2 400 USD - unknęte dni nieobecności w szkole: 112 (dla populacji leczonej od 5 r.ż.) - uniknięte obciążenie opiekuna: 16 200 USD - QUALY dla opiekuna: 0,05 - koszt/LYG: 364 000 USD - koszt/evLYG: 416 000 USD - koszt/ QALY: 859 000 USD <p>Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na ICER mają koszty leczenia, użyteczność niepowikłanej niedokrwistości sierpowatokrwinkowej oraz wpływ leczenia na ostre kryzysy bólowe zarówno w przypadku perspektywy płatnika, jak i społecznej (analiza z perspektywy płatnika: koszt/QALY nie spadł poniżej 350 000 USD; analiza z perspektywy społecznej: koszt/QALY nie spadł poniżej 500 000 USD).</p> <p>Wyniki analizy probabilistycznej pozostają zbliżone do wyników analizy deterministycznej. Dla prognozy 1 000 000 USD/QALY prawdopodobieństwo opłacalności wynosi 40% dla kryzanlizumabu.</p> <p>Analiza scenariuszy</p> <p>a) Populacja pacjentów z wyższym rocznym wskaźnikiem ostrych napadów bólowych (≥ 10): ICER dla porównania KRZ+OUC vs OUC wyniósł: Perspektywa płatnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 229 000 USD/LYG - 262 000 USD/evLYG - 514 000 USD/QALY <p>Zmodyfikowana perspektywa społeczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 185 000 USD/LYG - 203 000 USD/evLYG - 383 000 USD/QALY <p>b) Populacja pacjentów rozpoczynając terapię w wieku 16 lat Perspektywa płatnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 500,000 USD/LYG - 557,000 USD/evLYG - 1,139,000 USD/QALY <p>Zmodyfikowana perspektywa społeczna:</p>

⁶² Bradt, P., Spackman, E., Synnott, P., Chapman, R., Beinfeld, M., Rind, D., & Pearson, S. (2020). Crizanlizumab, voxelotor, and l-glutamine for sickle cell disease: effectiveness and value. *Institute for Clinical and Economic Review*, January, 23.

			<p>- 429 000 USD/LYG - 459 000 USD/evLYG - 903 000 USD/QALY</p> <p>Analiza proggu efektywności kosztowej Perspektywa płatnika: dla proggu efektywności kosztowej 50 000 USD za QALY, cena leku musiałaby wynosić 230 USD za fio kę lub około 12 870 USD rocznie i około 20 920 USD rocznie dla proggu 150 000 USD za QALY. Zmodyfikowana perspektywa społeczna: dla proggu efektywności kosztowej 50 000 USD za QALY cena leku musiałaby wynosić 30 580 USD rocznie i 39 170 USD rocznie dla proggu 150 000 USD za QALY.</p> <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja badana obejmowała pacjentów w wieku ≥ 16 lat – brak możliwości uogólnienia wyników na populację < 16 r.ż. - brak wystarczających danych, aby określić, czy stosunek korzyści do ryzyka różni się w różnych podgrupach genotypowych i fenotypowych (większość pacjentów stanowili chorzy z genotypem HbSS). - jakość i intensywność „zwykłej opieki” (OUC) zapewnianej pacjentom w grupach badanej i kontrolnej była znacznie lepsza niż opieka nad pacjentami z SCD w Stanach Zjednoczonych (brak możliwości oceny czy maksymalizacja opieki wpływa na korzyści w grupie badanej i kontrolnej). - znacząca utrata pacjentów z badania. - brak danych pozwalających na ocenę trwałości efektów obserwowanych w badaniach klinicznych. - brak długoterminowych danych dot. bezpieczeństwa leku. - wyniki analizy skuteczności oparte na zastępczych punktach końcowych.
--	--	--	--

OUC – optymalna zwykła opieka nad pacjentem (ang. *optimal usual care*)

CMS – Centers for Medicare and Medicaid Services

evLYG – equal value life-years gained.

Stosowanie kryzanlizumabu wiązało się z uzyskaniem ICER równego 1 100 000 USD/QALY (4 070 000 PLN/QALY⁶³) w porównaniu z optymalną, zwykłą opieką nad pacjentem (ang. *optimal usual care*, OUC). Dla proggu 1 000 000 USD/QALY prawdopodobieństwo opłacalności kryzanlizumabu wynosi 40%.

8.6 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Adakveo”, „crizanlizumab”. Przeprowadzenie wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwiq.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii.

Dla leku Adakveo (kryzanlizumab) rozpoczęto proces oceny refundacyjnej w przedmiotowym wskazaniu lub są one planowane w 4 krajach: Wielka Brytania, Niemcy, Niderlandy, Szwecja. **Wstępna rekomendacja NICE**

⁶³ Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 15.02.2021 r., wynoszącym 1,00 USD=3,7 PLN

(ocena w toku, etap: zakończone konsultacje publiczne) stanowi co następuje: „Kryzanlizumab w zapobieganiu przełomom sierpowatokrwinkowym w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej **nie jest zalecany** do stosowania w NHS”.⁶⁴

8.7 Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

Nie dotyczy.

9 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

9.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Populacja badania rejestracyjnego obejmująca w większości pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów (91,9%).
- Niski odsetek pacjentów w wieku 16–18 lat w badaniu rejestracyjnym.
- W badaniu rejestracyjnym interwencja została porównana do placebo.
- 58 tygodniowy horyzont czasowy badania rejestracyjnego.
- W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii kryzanlizumabem na przeżycie całkowite.
- Znacząca utrata pacjentów z badania rejestracyjnego.
- Brak danych pozwalających na ocenę trwałości efektów obserwowanych w badaniu rejestracyjnym.
- Brak długoterminowych danych dot. bezpieczeństwa leku.
- Ocena bezpieczeństwa leku oparta na danych dotyczących stosowania kryzanlizumabu w dwóch formulacjach (SelG1 oraz SEG101).
- Niepewność metodologii statystycznej w odniesieniu do oszacowania efektu leczenia, a także postępowania z brakującymi danymi.

9.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Większość pacjentów w badaniu rejestracyjnym stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie.

9.3 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

9.4 Niepewności związane z modelowaniem

Nie dotyczy.

9.5 Niepewność dodatkowych danych

- Prawdopodobne przeszacowanie populacji docelowej (brak oszacowań dot. przeciwwskazania do terapii oraz estymacji udziału w rynku – wartość maksymalna).
- Szacowane wartości wskaźnika YLL oraz DALY przedstawiono dla wszystkich genotypów SCD (D57.0-D57.8) oraz grup wiekowych niezależnie od występowania VOC. Dodatkowo dla chorych w wieku 15 lat i powyżej przedstawiono wartości bezwzględne YLL oraz DALY.
- Szacowane wagi niesprawności (DW) przedstawiono w zależności od występowania VOC oraz UNM dla wszystkich grup wiekowych.

⁶⁴ NICE. (2020). Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/consultations/1144/1/recommendations>, dostęp z: 8.01.2021 r.

-
- Szacowane dane dot. chorobowości, zapadalności oraz liczby zgonów przedstawiono dla wszystkich genotypów SCD (D57.0-D57.819) oraz grup wiekowych oraz dla chorych w wieku 15 lat i powyżej.

10 WNIOSKI

10.1 9.1. Jakość materiału dowodowego

Pomimo wysokiej oceny jakości badania rejestracyjnego (zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 6 z 7 domen) zidentyfikowano ograniczenia wpływające na niepewność oszacowań niniejszego opracowania.

Do głównych ograniczeń należą: krótki czas obserwacji, znaczna utrata pacjentów z badania oraz brak bezpośredniego porównania ocenianej technologii medycznej do innych opcji terapeutycznych. Ponadto, skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Adakveo przedłuża życia chorych. Brak również dowodów, iż terapia poprawia jakość życia pacjentów.

Ograniczenia te uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

10.2 9.2. Siła interwencji

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Adakveo nie oceniano punktów końcowych odnoszących się do przeżycia i wyleczenia pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Głównym celem badania było porównanie rocznego odsetka przełomów naczyniowo-okluzyjnych między pacjentami przydzielonymi losowo do leczenia kryzanlizumabem lub placebo.

W badaniu nie zaobserwowano poprawy jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych oraz pomiędzy grupami.

Wykazano, że kryzanlizumab skutecznie obniża liczbę przełomów naczyniowo-okluzyjnych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową oraz, że efekt terapii utrzymuje się do co najmniej 58 tygodni. Brak danych długoterminowych, wskazujących, że działanie kryzanlizumabu może utrzymywać się na dłużej niż horyzont czasowy badania. Ponadto populacja badana obejmowała pacjentów w wieku ≥ 16 lat, tym samym wyników badania nie można uogólnić na populację do 16 r.ż. Badanie rejestracyjne nie dostarcza również wystarczających danych pozwalających na określenie czy stosunek korzyści do ryzyka różni się w różnych podgrupach genotypowych i fenotypowych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w obu grupach pacjentów odsetek występowania działań niepożądanych był podobny jednak krótki horyzont czasowy badania skutkuje brakiem informacji na temat występowania działań niepożądanych i zgonów w trakcie długotrwałej terapii kryzanlizumabem.

10.3 9.3. Analiza farmakoekonomiczna

Nie dotyczy.

10.4 9.4. Niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: oparcia wyników odnoszących się do skuteczności na zastępczych punktach końcowych, krótkiego czasu trwania badania oraz braku porównania terapii kryzanlizumabem z leczeniem inną substancją aktywną.

Dodatkowo oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Adakveo obarczone jest dużą niepewnością.

11 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.

Poniżej przedstawiono propozycję kryteriów kwalifikacji do stosowania kryzanlizumabu w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych w leczeniu skojarzonym hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii u pacjentów, u których podawanie HU/HC jest nieodpowiednie lub niewystarczające.

1) Populacja docelowa

a) Charakterystyka:

i. Kryteria włączenia

- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (w tym HbSS, HbSC, talasemia HbS β^0 lub talasemia HbS β^+);
- Wiek 16-65 lat włącznie;
- W przypadku świadczeniobiorców płci żeńskiej niskie prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (sterylizacja, okres pomenopauzalny lub metody kontroli urodzeń obejmujące: antykoncepcja doustna z jedną metodą barierową, DepoProvera z jedną metodą barierową, implanty antykoncepcyjne lub plaster z jedną metodą barierową, obustronne podwiązanie jajowodów, obustronna owarektomia, histerektomia, całkowita abstynencja);
- Ujemny test ciążyowy z surowicy krwi;
- Min. 2 przełomy naczyniowo-okluzyjne w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- Badanie RTG klatki piersiowej bez ostrych procesów patologicznych;
- Klinicznie akceptowalne wyniki 12-kanalowego badania EKG;
- Klinicznie akceptowalny wywiad lekarski, badanie fizykalne, parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych.

ii. Kryteria wykluczenia

- W przypadku przyjmowania hydroksykarbamidu, min. 3 mies. przyjmowania dawki ustabilizowanej
- Hemoglobina < 4,0 g/dL;
- Stosowanie przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej (np. warfaryna, heparyna) innej niż aspiryna;
- Zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym przedsionkowe lub komorowe zaburzenia rytmu serca), neurologiczne, endokrynologiczne, wątroby lub nerek, wyraźnie niezwiązane z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (kreatynina \geq 1,2 mg/dL, bilirubina bezpośrednia \geq 2,0 mg/dL, ALT \geq 3x górna granica normy);
- Nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak i raka szyjki macicy in situ);
- Zakażenie HIV.

b) Szacowana liczebność:

iii. W pierwszym roku: 63.

iv. W drugim roku: 63.

2) Szczegółowe warunki stosowania

a) Sposób podawania

Infuzja dożylna (30 min.)

b) Warunki podawania (szpital, przychodnia)

Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowany przez osobę z fachowego personelu medycznego z użyciem techniki aseptycznej. Lek Adakveo podawany jest pacjentowi w infuzji dożylniej przez lekarza lub pielęgniarkę. Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

c) Dawkowanie

5 mg/kg mc., w tygodniu 0., w tygodniu 2., a później co 4 tygodnie

d) Wymagane monitorowanie przy leczeniu

- Poziom hemoglobiny
- Hematokryt
- Profil wątrobowy: ALaT, ASpaT, GGTP, ALP, stężenie bilirubiny
- Profil nerkowy: kreatynina, mocznik, potas, sód, kwas moczowy
- Liczba odnotowanych przełomów naczyniowo-okluzyjnych.

e) Kryteria zakończenia kuracji (jeżeli są)

Wystąpienie progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

3) Ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym

a) Wskaźniki oceny efektywności i oczekiwanych korzyści

Ocena skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoczonymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG).

- Roczny odsetek przełomów naczyniowo-okluzyjnych u pacjentów leczonych kryzanlizumabem.
- Roczny odsetek powikłanych przełomów naczyniowo-okluzyjnych u pacjentów leczonych kryzanlizumabem.
- Odsetek chorych leczonych kryzanlizumabem, u których po 12 miesiącach leczenia odnotowano co najmniej jeden przełom naczyniowo-okluzyjny.
- Odsetek chorych leczonych kryzanlizumabem, u których po 12 miesiącach leczenia odnotowano co najmniej jeden powikłany przełom naczyniowo-okluzyjny.
- Roczny odsetek dni hospitalizacji u pacjentów leczonych kryzanlizumabem.
- Odsetek chorych, u których po 12 miesiącach leczenia wystąpiła toksyczność spowodowana leczeniem kryzanlizumabem.

12 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

Ataga 2017 Ataga, K. I., Kutlar, A., Kanter, J., Liles, D., Cancado, R., Friedrisch, J., ... & Rother, R. P. (2017). Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 376(5), 429-439.

Analizy HTA

Bradt 2020 Bradt, P., Spackman, E., Synnott, P., Chapman, R., Beinfeld, M., Rind, D., & Pearson, S. (2020). Crizanlizumab, voxelotor, and l-glutamine for sickle cell disease: effectiveness and value. *Institute for Clinical and Economic Review*, January 23.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

GB 2020 Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizanlizumab (Prävention wiederkehrender vaso-okklusiver Krisen bei Sichelzellanämie, ≥ 16 Jahre). Pozyskano z: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/614/>, dostęp z: 11.01.2021 r.

NICE 2020 NICE. (2020). Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease [ID1406]. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10470>, dostęp z 11.01.2021 r.

TLV 2020 Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. (2020). Planerade hälsoekonomiska bedömningar. Pozyskano z: <https://www.tlv.se/lakemedel/kliriklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html>, dostęp z 11.01.2021 r.

ZN 2020 Zorginstituut Nederland. (2020). Horizonscan Geneesmiddelen. Pozyskano z: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>, dostęp z 11.01.2021 r.

Pozostałe publikacje

Amoran 2017 Amoran, O. E., Jimoh, A. B., Ojo, O., & Kuponiyi, T. (2017). Prevention practices influencing frequency of occurrence of vaso-occlusive crisis among sickle cell patients in Abeokuta South Local Government Area of Ogun State, Nigeria. *BMC hematology*, 17(1), 1-7

Andra 2015 Andra H. (2015). Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w czasie ciąży. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/ginekologia/17705,niedokrwistosc-sierpowatokrwinkowa-w-czasie-ciazy>, dostęp z 15.01.2020 r.

Borhade 2020 Borhade MB, Kondamudi NP. Sickle Cell Crisis. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526064/>

ChPL Adakveo Charakterystyka Produktu Leczniczego Adakveo (Kryzanlizumab), pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 5.01.2020 r.

da Guarda 2020 da Guarda, C. C., Yahouédéhou, S. C. M. A., Santiago, R. P., Neres, J. S. D. S., Fernandes, C. F. D. L., Aleluia, M. M., ... & Goncalves, M. S. (2020). Sickle cell disease: a distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). *PLoS One*, 15(1), e0228399.

EMA/427120/2020 European Medicines Agency, Assessment report: Adakveo, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/427120/2020. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

EMA/COMP/516702/2012 European Medicines Agency. (2012). Public summary of opinion on orphan designation. Humanised monoclonal antibody against P-selectin for the treatment of sickle cell disease. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1034-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-monoclonal-antibody-against-p-selectin_en.pdf, dostęp z 5.01.2020 r.

EMA/OD/00000099/84 European Medicines Agency. (2020). Orphan Maintenance Assessment Report. Adakveo (crizanlizumab, humanised monoclonal antibody targeting P-selectin). Treatment of sickle cell disease. EU/3/12/1034. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/adakveo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, dostęp z 5.01.2020 r.

EPAR 2020 EPAR Adakveo, pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adakveo>, dostęp z 1.02.2021 r.

Lubeck 2019 Lubeck, D., Agodoa, I., Bhakta, N., Danese, M., Pappu, K., Howard, R., ... & Lanzkron, S. (2019). Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA network open*, 2(11), e1915374-e1915374.

Marcdante 2013 Marcdante, K., Kliegman, R. M., Jenson, H. B., & Behrman, R. E. (2013). *Nelson. Pediatrics*. Tom 2 (Vol. 2). Elsevier Health Sciences.

NCT01895361 Pozyskano z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895361>, dostęp z 17.01.2021 r.

Neville 2011 Neville, A. K., & Panepinto, J. A. (2011). Pharmacotherapy of sickle cell disease. *World Health Organization 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*, 1-16.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 116).

-
- Obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 30.10.2020 r.** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009)
- Olchowy 2017** Olchowy, C., Frączkiewicz, J., Pawłowski, M., Smoła, D., Olchowy, A., Maślak, A., ... & Kałwak, K. (2017). Stany chorobowe związane z nadmiernym gromadzeniem żelaza oraz metody oznaczania zawartości żelaza w wątrobie. *Acta Haematologica Polonica*, 48(4), 308-315.
- Pinto 2019** Pinto, V. M., Balocco, M., Quintino, S., & Forni, G. L. (2019). Sickle cell disease: a review for the internist. *Internal and Emergency Medicine*, 14(7), 1051-1064.
- Podolak-Dawidziak 2020** M. Podolak-Dawidziak. (2020). Niedokrwistości hemolityczne. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.6.>, dostęp z 15.01.2020 r.
- Shah 2019** Shah, N., Bhor, M., Xie, L., Halloway, R., Arcona, S., Paulose, J., & Yuce, H. (2019). Evaluation of vaso-occlusive crises in United States sickle cell disease patients: a retrospective claims-based study. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 6(3), 106.
- Shah 2020** Shah, N., Beenhouwer, D., Broder, M. S., Bronte-Hall, L., De Castro, L. M., Gibbs, S. N., ... & Smith, W. R. (2020). Development of a Severity Classification System for Sickle Cell Disease. *Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR*, 12, 625.

13 ZAŁĄCZNIKI

13.1 Fragmenty raportu EPAR

2.1.1. Disease or condition

Adakveo is intended for the treatment of sickle cell disease (SCD). Sickle cell disease is a genetic disorder. In patients with SCD, haemoglobin is altered causing deformation of erythrocytes and subsequent vaso-occlusive events and chronic haemolytic anaemia. The main manifestations of SCD include painful crises including chest, back and joints, organ damage and varying degrees of anaemia and related symptoms.

The applicant initially applied for the following indication: Adakveo is indicated for the “prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease patients aged 16 years and over”.

2.1.2. Epidemiology

Sickle cell disease (SCD) is a heritable disease mainly prevalent in sub-Saharan Africa due to a protective effect for malaria of the heterozygous form. The numbers of patients with sickle cell disease however is steadily increasing in the EU due to migration (Hickman et al 1999, Gulbis et al 2006, Modell et al 2007, Roberts et al 2007, Colombatti et al 2016). The prevalence in the EU is currently estimated to be ≤ 2.1 per 10000 individuals in the EU.

SCD genotypes include HbSS, HbSC, HbS β 0-thalassemia, HbS β + -thalassemia, and others. The homozygous variant of HbSS is the most common form of SCD worldwide and in the European Union (about 90% of SCD patients in the EU). The second most common form in the EU is sickle β -thalassemia (~10%) which can occur in two forms (Hb S/ β + -thalassemia and Hb S/ β ^o-thalassemia); rarer forms exist but not in Europe so far.

Clinical manifestations are extremely variable between individuals and occur at different times. The majority consists of pain in varying locations caused by vaso-occlusive events causing ischemic events (and sometimes infarction). Over the course of time this causes increased organ and tissue damage. Additionally, anaemia and bacterial infections are very common. Life expectancy is decreased in patients with SCD to 42 - 53 years for men and 48 - 58 years for women (Platt et al 1994, Wierenga et al 2001, Lanzkron et al 2013). Early diagnosis, education and intervention before symptoms or organ damage manifest drastically improved mortality in children over the last decades.

2.1.3. Aetiology and pathogenesis

Sickle cell disease signifies a group of rare genetic blood disorders caused by a single missense mutation in the β -globin gene. The autosomal recessive SCD trait is determined by combinations of two abnormal alleles of the β -globin gene among which at least one carries the GLU6Val mutation HbS.

SCD genotypes include HbSS, HbSC, HbS β 0-thalassemia, HbS β + -thalassemia, and others. Although these disorders vary in the second beta globin variant, they all result in abnormal polymerisation of haemoglobin. The mutant haemoglobin in SCD, known as sickle haemoglobin (HbS), is less soluble and prone to polymerisation upon deoxygenation, causing red blood cell sickling and associated sequelae.

In SCD, both the circulating blood cells and the endothelium are activated in a chronic pro-inflammatory state. In this environment, sickled red cells, leukocytes, and platelets adhere to the vascular endothelium resulting in vaso-occlusion, one of the most serious complications of SCD. VOCs are a clinical hallmark of SCD, cause considerable acute and chronic morbidity, and mortality. The deformed erythrocytes are furthermore metabolised resulting in anaemia and related symptoms.

2.1.4. Clinical presentation, diagnosis and prognosis

Clinical presentation:

Sickle cell disease usually manifests for the first time in infants at the age of about 3-6 months, when foetal haemoglobin is replaced by HbS. Symptoms of sickle cell disease vary between patients but are generally caused by intermittent vaso-occlusive events and chronic haemolytic anaemia.

Vaso-occlusive events result in tissue ischemia leading to acute and chronic pain mainly located in the chest, back, hands, feet and joints. These events cause also organ damage affecting any organ system including the bones, spleen, liver, brain, lungs, kidneys, and joints. Acute chest syndrome is a major cause of mortality in SCD.

Often the earliest manifestation of SCD is dactylitis (pain and/or swelling of the hands or feet). In children, the spleen is of major concern as it is particularly vulnerable to infarction. The majority of untreated patients with SCD become functionally asplenic in early childhood, increasing their risk for certain types of bacterial infections.

Chronic haemolysis can result in varying degrees of anaemia, jaundice, cholelithiasis, and delayed growth and sexual maturation. Individuals with the highest rates of haemolysis are predisposed to pulmonary artery hypertension, priapism, and leg ulcers.

Diagnosis:

Sickle cell disease usually manifests for the first time with symptoms and deformed erythrocytes in infants at the age of about 6 months when foetal haemoglobin is replaced by HbS. However, SCD can be diagnosed earlier via newborn screening or even genetic testing during pregnancy, which has been established in the US and several European countries (see review in Colombatti et al 2016). Otherwise the diagnosis of SCD is established via molecular genetic testing to identification of significant quantities of HbS (Bender 2017).

Prognosis:

Life expectancy is decreased in patients with SCD, to 42 - 53 years for men and 48 - 58 years for women (Platt et al 1994, Wierenga et al 2001, Lanzkron et al 2013). Vaso-occlusive events like cardiac arrest, thrombosis or stroke and organ failure are major causes of mortality in SCD.

2.1.5. Management

The management of SCD includes mainly the treatment of clinical manifestations and preventive measures including early education of patients and parents.

The treatment of clinical manifestations consists mainly of the management of pain episodes (hydration, anti-inflammatory agents, pain medication, massage etc.). Fever and suspected infection are treated with appropriate antibiotics. Life-threatening or severe complications (e.g., severe acute chest syndrome or stroke) often require red blood cell transfusions. Splenectomy may be necessary for splenic sequestration.

The most frequently used pharmacologic therapy for the reduction of pain crises is hydroxyurea (HU). Hydroxyurea can decrease the frequency and severity of vaso-occlusive crises and reduce transfusion needs. Nonetheless, not all eligible SCD patients receive HU, are willing to take it or able to tolerate it. Moreover, despite current treatment many patients with SCD still experience VOC. Thus, there remains a significant unmet medical need in this patient population.

The only curative option for SCD is haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) following a myeloablative conditioning regimen. HSCT is an option in selected individuals, however, primarily limited to children and adolescents with a matched sibling donor. Although the best results are obtained with a matched sibling donor, matched unrelated and haploidentical donors are alternative methods used recently but are not the standard of care.

Preventive measures include maintaining hydration and avoiding climate extremes, physical exhaustion, extremely high altitude and other unfavourable environmental factors. Other preventive measures include management of fevers, prophylactic antibiotics, immunisations, folic acid supplementation; and iron chelation therapy for those with iron overload.

Chronic red blood cell transfusion is used in children at risk for stroke and individuals with pulmonary hypertension, chronic renal failure, recurrent acute chest syndrome, and severe end-organ damage.

An essential part of the management of SCD is periodic monitoring of significant parameter: comprehensive medical and social evaluation, mental health and neurocognitive assessment, and routine dental care, annual CBC and reticulocyte count, assessment of iron status, liver and renal function tests, urinalysis, LDH, and vitamin D level. It also includes annual transcranial Doppler to determine risk of stroke in all children with HbS/S and HbS/ β^0 -thalassemia and ophthalmologic evaluation in all with sickling disorders. Evaluation of organ damage is performed as indicated via chest x-ray, ECG, abdominal ultrasound, and iron overload. Due to the high frequency and severity of cardiopulmonary complications, patients are frequently subject to an echocardiogram, pulmonary function tests and sleep study.

Close monitoring is required for women with SCD during pregnancy. Women with sickle cell disease have an increased risk of adverse pregnancy outcomes for the mother and the foetus. Pregnant women are at greater risk for VOCs, pre-eclampsia, eclampsia, and maternal mortality. For the foetus, there is an increased risk for intrauterine growth restriction, preterm delivery, low birth weight, and perinatal mortality. Hydroxyurea should be discontinued during pregnancy.

13.2 Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Centralna randomizacja blokowa ze stratyfikacją według liczby kryzysów w poprzednim roku (2-4 lub 5-10) i jednoczesnego stosowania hydroksymocznika (tak lub nie), przydział w stosunku 1:1:1 z zastosowaniem interaktywnego systemu randomizacji (IVRS lub IWRS)
Ukrycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Centralny system
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Zaślepienie oceny punktów końcowych
Kompletność danych	Wysokie ryzyko	Utrata z badania 69/198 (34,8%), opis prawidłowy, analiza ITT
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań
Inne czynniki	Niskie ryzyko	Nie stwierdzono.

13.3 Aktualnie prowadzone badania zarejestrowane dla danego leku (clinicaltrials.gov)

Wyszukiwanie badań w toku przeprowadzono w dniu 21.01.2021 r. na stronie www.clinicaltrials.gov z użyciem terminu „crizanlizumab”. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przegląd badań w toku dotyczących kryzanlizumabu.

ID	Rok rozpoczęcia badania	Faza badania	Status	Populacja
NCT04662931	2021	Faza IV	Nierozpoczęta rekrutacja	SCD
NCT04657822	2021	Faza IV	Nierozpoczęta rekrutacja	SCD
NCT04611880	2021	Faza II	Rekrutacja	Waskulopatia siatkówki i leukoencefalopatia mózgu (RVCL - Retinal Vasculopathy Cerebral Leukoencephalopathy)
NCT04435184	2020	Faza II	Zakończone	COVID-19
NCT03814746	2019	Faza III	Rekrutacja	SCD
NCT03938454	2019	Faza II	Rekrutacja	Priapizm
NCT04053764	2019	Faza II	Rekrutacja	SCD
NCT04097821	2019	Faza I / Faza II	Rekrutacja	Mielofibroza
NCT03474965	2018	Faza II	Rekrutacja	SCD
NCT03720626	2018	bd	W toku	SCD
NCT03264989	2017	Faza II	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	SCD

13.4 Cennik technologii lekowych

Tabela 23. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 15.02.2021 r., wynoszącym 1,00 USD=3,7 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Adakveo	Kryzanlizumab	10	mg/ml	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1	fiolka	23 616,23	-	87 380,05	87,38	https://www.wellrx.com/prescriptions/ADAKVEO/New%20York%20Times%20Building%2C%208th%20Avenue%2C%20Nowy%20Jork%2C%20Stany%20Zjednoczone/?freshSearch=true
Średnia cena:										87,38	Obliczenie

Źródło: opracowanie własne.