



Oxbryta (wokselotor)

we wskazaniu:

leczenie niedokrwistości hemolitycznej
spowodowanej niedokrwistością
sierpowatokrwinkową (ang. *sickle cell disease*,
SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat
i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu
z hydroksymocznikiem.

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 18/2023

Data ukończenia: 06.03.2023

WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

ACS	ostry zespół piersiowy (ang. <i>acute chest syndrome</i>)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. <i>American Society of Hematology</i>)
BSH	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. <i>British Society for Haematology</i>)
CGI-C	ogólne wrażenie poprawy klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end stage renal disease</i>)
evLYG	<i>equal value life-years gained</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	hemoglobina
HbS	hemoglobina S
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigen</i>)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HU	hydroksymocznik / hydroksykarbamid (ang. <i>hydroxyurea</i>)
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>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICER 2020	Raport <i>Institute for Clinical and Economic Review</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>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NH	niedokrwistość hemolityczna
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

PLN	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
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>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SCD	niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. <i>sickle cell disease</i>)
TCD	przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (ang. <i>transcranial Doppler ultrasound</i>)
VOC	przełomy naczyniowo-okluzyjne (ang. <i>vaso-occlusive crises</i>)
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

SPIS TREŚCI

WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	2
SPIS TREŚCI	4
1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	7
1.2. Szacowanie populacji	7
1.3. Jakość materiału dowodowego	8
1.4. Siła interwencji - skuteczność	8
1.5. Bezpieczeństwo	8
1.6. Ocena ekonomiczna	9
2. PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1. Informacje podstawowe	10
2.2. Szczegółowe warunki stosowania	10
2.2.1. Przeciwwskazania	10
2.2.2. Diagnostyka	11
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	12
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	12
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	14
3.1.3. Kryteria populacji docelowej	17
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	18
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	22
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	22
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	22
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	25
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	25
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	28
4.1. Szacowanie wielkości populacji	28
4.1.1. Opis metodyki	28
4.1.2. Wyniki oszacowań	28
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	28
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	30
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
5.2. Opis badań	30
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	32
5.4. Ocena jakości badań	38

5.4.1. Ocena jakości badania HOPE wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration	38
5.4.2. Opis komparatora.....	38
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	38
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania	39
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	40
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	40
5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	40
6. OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	42
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	42
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	46
6.3. Podsumowanie siły interwencji	49
7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	51
7.1. Dane wejściowe do modelu	51
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	51
7.2.1. Założenia	51
7.2.2. Wyniki	51
7.3. Model farmakoekonomiczny	52
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	52
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	53
7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	57
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	58
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	58
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability).....	59
8.3. Niepewność dodatkowych danych	59
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	59
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	59
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	59
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	60
9.1. Populacja docelowa	60
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	60
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	60
10. OPINIE EKSPERTÓW KLINICZNYCH.....	61
11. ZAŁĄCZNIKI	62
11.1. Załącznik 1 - Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Oxbritya (wokselotor).....	62
11.2. Załącznik 1 - Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Oxbritya (wokselotor).....	63
11.3. Załącznik 3 - Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	63

11.4. Załącznik 4 – Opinie Ekspertów	65
SPIS TABEL	67
SPIS RYSYNKÓW	68
PIŚMIENNICTWO	69

1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. *sickle cell disease*, SCD) jest niedokrwistością hemolityczną wrodzoną zaliczaną do hemoglobinopatii. Jest to choroba genetyczna (autosomalna recesywna) spowodowana mutacją punktową w genie HBB, kodującym podjednostkę β hemoglobiny, co skutkuje obecnością zmutowanej formy hemoglobiny (HbS). Polimeryzacja HbS wpływa na zmianę kształtu oraz właściwości erytrocytów, a w konsekwencji do hemolizy. Podczas hemolizy dochodzi do uwolnienia produktów, które uszkadzają układ naczyniowy. Objawy kliniczne SCD są zróżnicowane, a ich rodzaj i nasilenie zmieniają się z upływem czasu, ale na ogół są spowodowane okresowymi zdarzeniami okluzyjno-naczyniowymi i przewlekłą anemią hemolityczną. SCD jest stanem chronicznie wyniszczającym oraz zagrażającym życiu, a także skracającym jego długość.

SCD jest najczęściej występującą dziedziczną chorobą krwi. W Unii Europejskiej SCD uznaje się za chorobę rzadką (2,6/10 000 osób). Zgodnie z danymi GBD 2019 szacowana chorobowość w Polsce wynosiła 622 (529 dla kobiet i 93 dla mężczyzn).

Pierwsze objawy SCD pojawiają się zwykle w wieku niemowlęcym. SCD diagnozuje się za pomocą morfologii krwi obwodowej z rozmazem, inne badania laboratoryjne potwierdzają zmiany wspólne dla wszystkich przypadków hemolizy. Kryterium rozpoznania jest elektroforeza hemoglobin. Jednak współcześnie SCD można diagnozować wcześniej za pomocą badań przesiewowych noworodków lub testów genetycznych w czasie ciąży.

Obecnie jedynym dostępnym sposobem leczenia SCD jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Postępowanie w SCD obejmuje głównie zapobieganie oraz leczenie objawów klinicznych. Terapiami zatwierdzonymi w Europie dla pacjentów z SCD są hydroksymocznik (HU) i Adakveo (kryzanlizumab). Pacjentom z SCD wykonuje się transfuzje krwinek czerwonych, zarówno jako terapia na żądanie (np. w przypadku ostrej anemii), a także jako leczenie profilaktyczne (regularne transfuzje krwi). Ponadto opcje terapeutyczne w SCD obejmują antybiotykoterapię (zapobieganie i leczenie zakażeń), szczepienia ochronne, stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych, przeciwkrzepliwych, suplementację kwasu foliowego, terapie chelatujące żelazo (u pacjentów z nadmiernym obciążeniem żelazem).

Wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną niedokrwistością sierpowatokrwinkową bez względu na leczenie hydroksymocznikiem (produkt leczniczy Oxbryta wskazany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z HU). Kryteria kwalifikacji do badania HOPE (badanie rejestracyjne RCT) są bardziej szczegółowe i określają dodatkowo wyjściowe stężenie Hb, ilość VOC w ciągu ostatniego roku, a w przypadku pacjentów przyjmujących HU- czas od którego pacjenci przyjmują stałe dawki HU. Co więcej, z badania HOPE zostali wyłączeni m.in. pacjenci, którzy otrzymywali regularne transfuzje krwinek czerwonych, lub otrzymali transfuzję krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 60 dni lub byli hospitalizowani z powodu VOC w ciągu 14 dni przed dostarczeniem świadomej zgody.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi jedyną opcją terapeutyczną która może przywrócić prawidłową hematopoezę, jest HSCT. HU oraz transfuzje krwi są rekomendowanym postępowaniem (silne zalecenia, oparte na dowodach wysokiej jakości). Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do wykorzystania wokselotoru w SCD. Jedynie w wytycznych ASH dotyczących HSCT wskazuje się na wokselotor, w kontekście nowych leków potencjalnie modyfikujących przebieg SCD, które zostały w ostatnim czasie zatwierdzone w USA. Wśród leków poza wokselotorem wymienia się krizanlizumab i L-glutaminę.

Produkt leczniczy Oxbryta nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Przedmiotowe wskazanie (leczenie niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową) nie było poddane wcześniejszej ocenie Agencji. Przedmiotem oceny Agencji był natomiast produkt leczniczy 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. Lek Adakveo nie został włączony na wykaz leków o wysokim poziomie innowacyjności. Należy jednak podkreślić, że lek Oxbryta jest wskazany w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej, a nie w zapobieganiu VOC.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. HU oraz

kwasy foliowe są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu SCD. 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.

1.2. Szacowanie populacji

Szacowanie liczebności populacji chorującej na SCD zostało przeprowadzone w oparciu o dane statystyczne GUS za rok 2021 oraz dane GBD 2019. Szacowana populacja docelowa w skali roku w wariancie minimalnym wynosi 403 osób oraz 709 osób w wariancie maksymalnym. Ze względu na pewne ograniczenia szacowania (mi.in. wykorzystano dane GBD 2019 dot. chorobowości i zapadalności dla wszystkich grup wiekowych, nie uwzględniono liczby zgonów) do przedstawionych szacunków należy podchodzić z dużą ostrożnością.

1.3. Jakość materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT HOPE podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe. Liczebność próby badanej wyniosła 274 pacjentów. Główne ograniczenie badania to różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupie otrzymującej wokseltor vs placebo, brak szczegółowych informacji odnośnie stosowanego leczenia dodatkowego. W badaniu HOPE nie oceniono skuteczności w zakresie punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie był klinicznie istotnym punktem końcowym. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji (brak dowodów na długoterminowe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, występowanie działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem). Brak również danych oceniających jakość życia pacjentów po długotrwałej terapii wokseltorem.

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane. Ogólna ocena ryzyka błędów systematycznych została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

1.4. Siła interwencji - skuteczność

Wyniki badania HOPE wskazują na znamienne statystycznie różnice w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego zdefiniowanego jako wzrost stężenia hemoglobiny o > 1 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej. Kryteria pierwszorzędowego punktu końcowego spełniło 51% pacjentów w grupie wokseltoru oraz 7% w grupie placebo [RR=7,84 (3,52; 17,43), $p<0,001$; NNT=3]. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to surogatowy punkt końcowy.

Istotne statycznie różnice odnotowano również dla drugorzędowych, surogatowych punktów końcowych, tj.: średniej zmiany stężenia Hb, bilirubiny pośredniej oraz procentowej liczby retikulocytów od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia, oraz eksploracyjnych, surogatowych punktów końcowych, tj.: średniej zmiany stężenia Hb, bilirubiny pośredniej oraz procentowej liczby retikulocytów od wartości wyjściowej do 72 tygodnia leczenia.

W zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych znamienne statycznie poprawę w grupie pacjentów leczonych wokseltorem w porównaniu do placebo stwierdzono w zakresie oceny stanu klinicznego pacjentów mierzonego za pomocą skali CGI-C. Bardzo dużą poprawę lub umiarkowaną poprawę wskazało 74% pacjentów w grupie wokseltoru oraz 47% pacjentów w grupie placebo ($p=0,0057$) [RR=1,56 (95 CI: 1,12; 2,18), $p=0,008$; NNT=4]. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie rocznego wskaźnika częstości występowania VOC.

1.5. Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ich ciężkość były podobne w grupach otrzymujących wokseltor i placebo. Analiza bezpieczeństwa po 24 tygodniu leczenia wykazała, iż zdarzenia niepożądane nie związane z SCD wystąpiły u 94% (83 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru oraz 89% (81 z 91) pacjentów z grupy placebo. Po 72 tygodniu leczenia zdarzenia niepożądane nie związane z SCD, wystąpiły u 97% (85 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru oraz 90% (82 z 91) pacjentów z grupy placebo. Analiza bezpieczeństwa po 24 tygodniu leczenia wykazała, iż zdarzenia niepożądane związane z SCD wystąpiły u 76% (67 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru oraz 73% (66 z 91) pacjentów z grupy placebo. Po 72 tygodniu leczenia zdarzenia niepożądane związane z SCD wystąpiły u 78% (69 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru oraz 80% (73 z 91) pacjentów z grupy placebo. Wszystkie te zdarzenia zostały uznane przez badaczy jako niezwiązane ze stosowanym lekiem lub placebo.

Spośród 274 pacjentów, 62 pacjentów (23%) przerwało leczenie w okresie 24 tygodni, natomiast w okresie 72 tygodni liczba ta wzrosła do 74 pacjentów (27%).

ChPL wskazuje się, iż najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (31,8%), biegunka (22,7%) i ból brzucha (22,7%). Trwałe odstawienie leku z powodu działania niepożądanego wystąpiło u 2,3% pacjentów. Modyfikacje dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku) spowodowane działaniem niepożądanym miały miejsce u 13,6% pacjentów, którzy otrzymywali wokselotor w badaniu HOPE. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują, że koszt rocznej terapii lekiem Oxbryta na 1 pacjenta wyniesie około 410 653 zł, bez względu na populację (zalecana dawka to 1500 mg leku zarówno dla dzieci > 12 lat, jak i dorosłych). Szacowane roczne koszty leczenia wokselotorem na pacjenta określone w raporcie ICER 2020 wynoszą 407 367 zł, natomiast niemiecki IQWiG ocenił, że roczne koszty monoterapii wokselotorem przedstawione przez podmiot odpowiedzialny są wiarygodne i wynoszą 480 346 zł. Brak dowodów na długoterminowe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a także brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w dłuższym horyzoncie czasowym.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono pozytywną opinię francuskiego HAS z 23 czerwca 2022 r. ws. zezwolenia na wczesny dostęp do Oxbryta oraz wpis do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych, we wskazaniu: ciężka niedokrwistość hemolityczna. W dniu 22 września 2022 r. HAS zmienił treść poprzedniej decyzji dodając zalecenie, że przed rozpoczęciem leczenia Oxbryta należy przeprowadzić konsultację z ośrodkiem specjalizującym się w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Zmieniono również treść zdania dotyczącego wskazania – z: *pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydroksymocznikiem i wymagają regularnych transfuzji* na: *pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco na dobrze prowadzone leczenie tylko hydroksymocznikiem (terapia skojarzona wokselotor z hydroksymocznikiem) oraz którzy nie tolerują lub nie kwalifikują się do leczenia hydroksymocznikiem w monoterapii*. HAS przypomina również, że lek Oxbryta nie jest wskazany w zapobieganiu przełomom naczyniowo-okluzyjnym.

Opinia NICE jest w trakcie opracowania, ale z dokumentów przygotowanych przez Komitet Oceniający wynika, że w przypadku leku wokselotor ICER mieści się w progu uznawanym przez NICE za opłacalny dla leków stosowanych w ciężkich chorobach, a terapia stanowi klinicznie i ekonomicznie opłacalną opcję leczenia pacjentów z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną SCD.

1.7. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach konsultacji eksperckich zwrócono się do 2 Ekspertów z prośbą o opinię ekspercką w sprawie technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności: Oxbryta (wokselotor). Agencja otrzymała opinię prof. dr hab. Jana Styczyńskiego - konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Ekspert wyraźnie zaznaczył, że niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest wielką rzadkością u dzieci w Polsce (pojedyncze osoby), w związku z tym praktycznie brak danych krajowych. Ekspert zidentyfikował problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, a mianowicie wskazał na ich ograniczoną skuteczność oraz występowanie objawów niepożądanych (np. związanych z przeładowaniem organizmu żelazem po transfuzjach preparatów krwinek czerwonych).

2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Oxbryta 500 mg tabletki powlekane, Bute ka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), 90 tabletek powlekanych
Substancja czynna	wokselotor
Oceniane wskazanie	Produkt Oxbryta jest wskazany w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem. ICD-10 D57 – Zaburzenia związane z sierpowatokrwinkowością
Kryteria diagnostyczne	W ChPL nie przedstawiono informacji na temat badań diagnostycznych wymaganych przed włączeniem leczenia wokselotorem
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka leku Oxbryta to 1500 mg (trzy tabletki powlekane 500 mg) przyjmowane doustnie raz na dobę.
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania	Wokselotor jest inhibitorem polimeryzacji hemoglobiny S (HbS), który wiąże się z HbS w stosunku stechiometrycznym 1:1 i wykazuje preferencyjne partycjonowanie do krwinek czerwonych. Zwiększając powinowactwo Hb do tlenu, wokselotor wykazuje zależne od dawki hamowanie polimeryzacji HbS. Wokselotor hamuje sierpowanie czerwonych krwinek i poprawia ich odkształcalność.
Grupa ATC	Inne leki hematologiczne, kod ACT: B06AX03
Status leku sierocego	Tak, 18.11.2016 r. EU/3/16/1769
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	14.02.2022 r.; EU/1/21/1622/001
Podmiot odpowiedzialny	Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Strawinskylaan 3051 1077ZX Amsterdam Holandia

Źródło: Oxbryta: EPAR – Product Information (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information_pl.pdf)

2.2. Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celulozę mikrokrystaliczną, kroskarmelozę sodową, sodu laurylosiarczan, krzemionkę koloidalną bezwodną, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, glikol propylenowy, talk, żelaza tlenek żółty.

W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z HU należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą HU. Przeciwwskazania zawarte w CHPL produktu leczniczego Hydroxycarbamid Teva (hydroksykarbamid/hydroksymocznik):

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: skrobię ziemniaczaną, żelatynę, dwutlenek tytanu, czerwień koszenilową, żelaza tlenek czerwony, indygotynę, żółcień cholinową;
- ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia (poniżej $2,5 \times 10^9/l$), trombocytopenia (poniżej $100 \times 10^9/l$) lub ciężka niedokrwistość;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Child-Pugha);
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min}$);
- ciąża i okres karmienia piersią.

2.2.2. Diagnostyka

1.1.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

W ChPL nie przedstawiono informacji na temat badań diagnostycznych przy kwalifikacji do leczenia.

W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z HU należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą HU. Leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Teva (hydroksykarbamid/hydroksymocznik) wymaga ścisłej kontroli klinicznej. Przed rozpoczęciem leczenia należy badać wszystkie parametry hematologiczne, a także czynność nerek i wątroby.

Należy ocenić:

- parametry krwi obwodowej (morfologia, liczba krwinek białych, liczba płytek krwi, obraz odsetkowy),
- parametry czynności nerek (stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego, diurezę),
- stężenie kwasu moczowego we krwi,
- parametry czynności wątroby.

1.1.1.2 Monitorowanie

W ChPL nie przedstawiono informacji na temat monitorowania podczas leczenia.

W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z HU należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą HU. Leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Teva (hydroksykarbamid/hydroksymocznik) wymaga ścisłej kontroli klinicznej. Wielokrotnie w trakcie leczenia należy badać wszystkie parametry hematologiczne, a także czynność nerek i wątroby. Należy wykonywać pełną morfologię krwi co dwa tygodnie na początku leczenia (tzn. przez pierwsze dwa miesiące) oraz w przypadku stosowania dobowej dawki hydroksykarbamidu 35 mg/kg mc .

Należy regularnie kontrolować:

- parametry krwi obwodowej (morfologia, liczba krwinek białych, liczba płytek krwi, obraz odsetkowy),
- parametry czynności nerek (stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego, diurezę),
- stężenie kwasu moczowego we krwi,
- parametry czynności wątroby.

Zaleca się ciągłą obserwację wzrostu dzieci i młodzieży, poddawanych leczeniu.

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Oxbryta (woksetor) stosowany we wskazaniu leczenie niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii anemia sierpowata – (ICD 10 - D57). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie **0,09/100 tys. (0,07 – 0,012)** nowych przypadków, chorobowość związana z anemią sierpowatą wynosiła **1,62/100 tys. (1,2 – 2,11)** u obu płci.

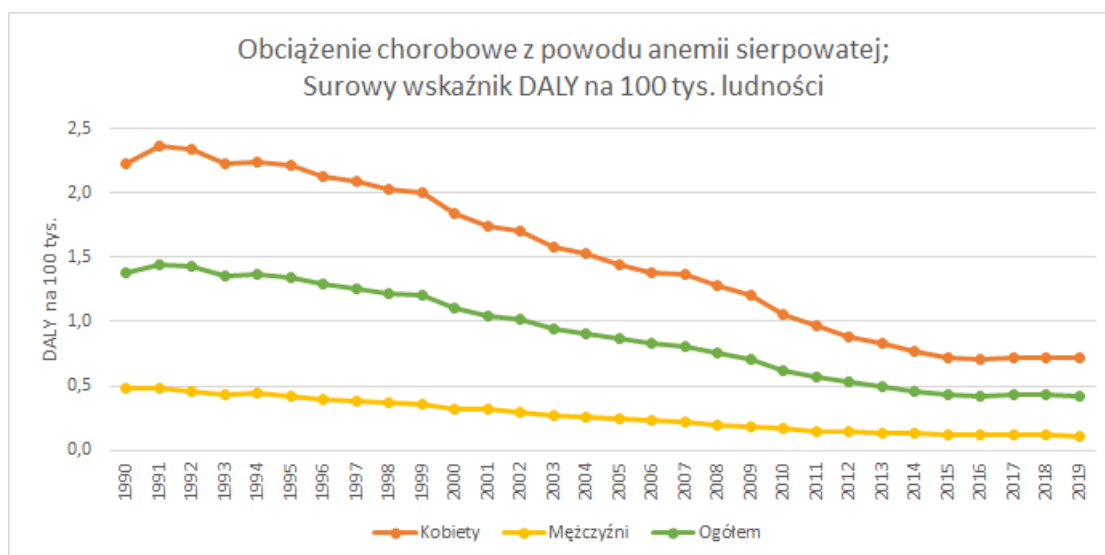
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (lata życia skorygowane niesprawnością, 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)**

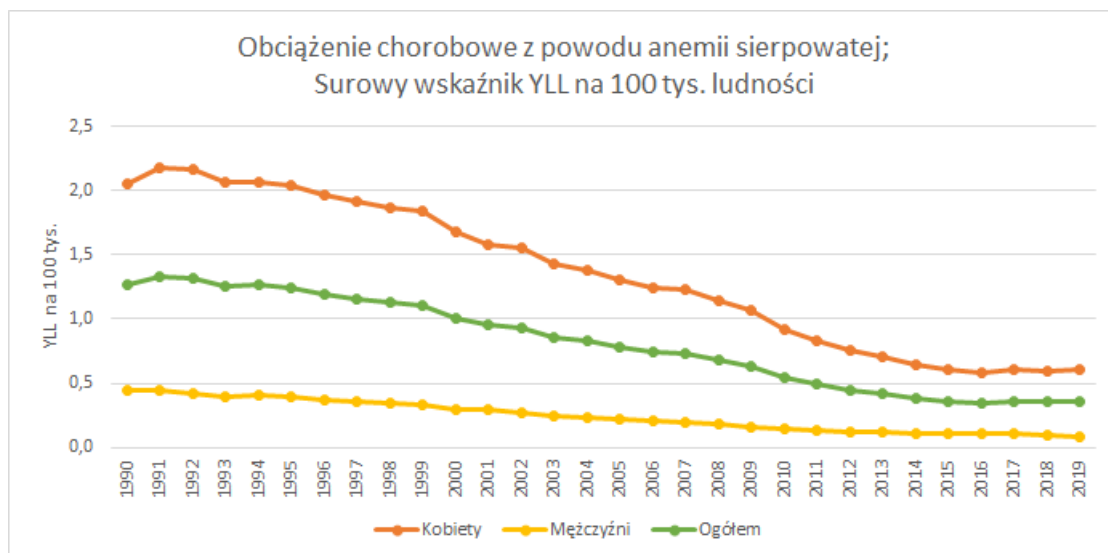
w tym:

- utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (ang. *Years of Life Lost, YLL*) 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)**

Wykres trendu dla DALY i YLL przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Wykres trendu dla DALY w latach 1990-2019



Rysunek 2. Wykres trendu dla YLL w latach 1990-2019

Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wagi niesprawności w poszczególnych stanach ciężkości oraz zespołach niedokrwistości sierpowatokrwinkowej wg GBD 2019

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: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 14.02.2023r.)

W tabeli poniżej przedstawiono szacowane dla populacji polskiej wartości bezwzględne utraconych lat życia YLL oraz DALY.

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z powodu anemii sierpowatej

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	119,2	15,9	135,1
DALY	142,2	19,5	161,7

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 14.02.2023r.)

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja

Niedokrwistość to zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb) <13 g/dl u mężczyzn lub <12 g/dl u kobiet (<11 g/dl w ciąży i <10 g/dl w połogu) po wykluczeniu niedokrwistości rzekomej spowodowanej przewodnieniem. Ze względu na nasilenie niedokrwistość dzieli się na:

- **łagodną** – Hb 10–12,0 g/dl u kobiet, 10–13 g/dl u mężczyzn
- **umiarkowaną** – Hb 8–9,9 g/dl
- **ciężką** – Hb 6,5–7,9 g/dl
- **zagrożającą życiu** – Hb <6,5 g/dl [1].

Jeśli przyczyną niedokrwistości jest nieprawidłowy przedwczesny rozpad erytrocytów mówimy wówczas o niedokrwistości hemolitycznej (NH). Jest to heterogenna grupa chorób wśród których znajdują się NH wrodzone oraz NH nabyte. NH wrodzone spowodowane są pierwotnym defektem czerwokrwinkowym (defekty błony komórkowej, enzymopatie, hemoglobinopatie, talasemie). [2] Hemoglobinopatie należą do NH, których przyczyną jest zaburzenie struktury lub syntezy hemoglobiny (Hb), białka występującego w erytrocytach, którego funkcją jest przenoszenie tlenu. Do hemoglobinopatii zaliczana jest niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. *sickle cell disease*, SCD). SCD jest chorobą genetyczną. W jej przebiegu organizm wytwarza nieprawidłową postać hemoglobiny – hemoglobinę S (HbS) [3,4] Substytucja pojedynczego aminokwasu w łańcuchu β-globiny prowadzi do polimeryzacji HbS, co z kolei wpływa na właściwości krwinek czerwonych. Krwinki czerwone stają się sztywne i lepkie, a ich kształt zmienia się z postaci dysku na półksiężyc (sierp). Krwinki sierpowate są podatne na hemolizę, co skutkuje skróceniem czasu ich życia do 10-20 dni, a w konsekwencji prowadzi do niedokrwistości hemolitycznej. [5]

Etiologia i patogeneza .

SCD jest chorobą genetyczną (autosomalną recesywną) spowodowaną mutacją punktową w genie HBB, który koduje podjednostkę β hemoglobiny, co skutkuje obecnością zmutowanej formy hemoglobiny (HbS). Prawidłowa hemoglobina osób dorosłych (HbA) składa się z dwóch łańcuchów polipeptydowych α-globiny oraz dwóch łańcuchów polipeptydowych β-globiny. Gen HBB koduje β-globinę, a mutacja punktowa w tym genie prowadzi do powstania HbS. SCD występuje u osób, które posiadają dwie kopie genu kodującego HbS lub jedną kopię genu kodującego HbS oraz drugą z jakimkolwiek innym wariantem nieprawidłowej Hb. Osoby, które posiadają geny dla HbA oraz HbS są określane jako posiadające cechę sierpowatokrwinkowości (ang. *sickle cell trait*, SCT), co zwykle związane jest z brakiem objawów klinicznych. Takie osoby nie mają SCD. [6,7]

HbS odwracalnie polimeryzuje w warunkach niskiej zawartości tlenu, w konsekwencji czego erytrocyty przybierają kształt sierpa. Po ponownym natlenieniu erytrocyty powracają do normalnego kształtu. Ciągła zmiana kształtu erytrocytów prowadzi do nieodwracalnej zmiany kształtu w krwinki sierpowate, które następnie rozpadają się w procesie zwanym hemolizą. W wyniku hemolizy zawartość komórek zostaje uwolniona do krwi, co skutkuje uszkodzeniem układu naczyniowego. [5,8, 7, 9]

Erytrocyty, które zawierają głównie polimery hemoglobiny są podatne na hemolizę, co objawia się anemią hemolityczną. Jednak polimeryzacja HbS, pomimo tego, że stanowi podstawowy i niezbędny element

molekularnego podłoża SCD, sama nie odpowiada za całą patofizjologię choroby. To zdarzenia, które są następstwami polimeryzacji (zmiany w strukturze i funkcji błony komórkowej erytrocytów, zaburzenia kontroli objętości krwinek czerwonych, zwiększona adhezja erytrocytów do śródbłonka naczyniowego, błędna regulacja wazoaktywności oraz stan zapalny) powodują kaskadę zdarzeń patologicznych, co w konsekwencji prowadzi do hemolizy, a następnie do niedokrwistości hemolitycznej, uszkodzenia naczyń krwionośnych (wasulopatia) oraz przełomów naczyniowo-okluzyjnych (ang. vaso-occlusive crises, VOC), będących cechami charakterystycznymi SCD. W konsekwencji dostarczenie tlenu do tkanek ulega zmniejszeniu oraz dochodzi do przewlekłego sterylnego stanu zapalnego. [5, 8, 9]

Podczas hemolizy dochodzi do uwolnienia produktów hemolizy (wolna hemoglobina, arginaza 1, asymetryczna dimetyloarginina, nukleotydy adeninowe), które uszkodzają układ naczyniowy. Wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem rozwoju specyficznych powikłań klinicznych płucnych i waskulopatii (systemic vasculopathy), w tym nadciśnienia płucnego, owrzodzenia nóg, priapizmu, przewlekłych chorób nerek oraz udaru niedokrwinnego. [5]

Obraz kliniczny i rokowanie

SCD to grupa hemoglobinopatii, w której pacjenci mają bardzo zróżnicowane objawy kliniczne. Objawy różnią się u poszczególnych pacjentów, a ich rodzaj i nasilenie zmieniają się z upływem czasu. Przez pierwsze 6 miesięcy życia niemowlęta są chronione głównie przez podwyższony poziom hemoglobiny płodowej HbF, która ogranicza odkształcanie się krwinek. Pierwszymi objawami SCD jest niedokrwistość (pojawia się po 3. mż.) i powiększenie śledziony (pojawia się po 6. mż). SCD zwykle objawia się we wczesnym dzieciństwie poprzez:

- VOC,
- ostry i przewlekły ból,
- niedokrwistość (powszechnie obecna, o charakterze przewlekłym i hemolitycznym),
- ostry zespół piersiowy (ang. *acute chest syndrome*, ACS)
- nadciśnienie płucne,
- sekwestracja śledziony,
- zakażenie (do organizmów stanowiących największe zagrożenie należą otoczkowe bakterie układu oddechowego, w szczególności *Streptococcus pneumoniae*; u dorosłych dominują zakażenia drobnoustrojami Gram-ujemnymi, zwłaszcza *Salmonella*),
- objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ang. *central nervous system*, CNS), w tym udar mózgu,
- zespół ręka-stopa (ang. *Hand-foot syndrome*) objawiający się bólem i obrzękiem rąk i/lub stóp u dzieci,
- objawy ze strony układu moczowo-płciowego (zaburzenie pracy nerek, priapizm),
- objawy dermatologiczne (owrzodzenie nóg).

Inne objawy to: przełom aplastyczny, opóźnienie wzrostu, opóźnienie dojrzewania płciowego, ból kości, awaskularna martwica głowy kości udowej lub ramiennej, zaburzenia okulistyczne, kardiologiczne, żołądkowo-jelitowe. [5]

Charakterystyczne cechy obrazu klinicznego SCD to: żółtaczką, 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, ACS, powiększenie śledziony, owrzodzenia w okolicy kostek, priapizm, przewlekła choroba nerek, nadciśnienie płucne. [2]

Dzięki poprawie opieki nad pacjentami z SCD śmiertelność niemowląt z tą chorobą zmniejszyła się i więcej osób dożywa wieku dorosłego. Jednak SCD jest stanem chronicznie wyniszczającym oraz zagrażającym życiu, a także skracającym jego długość. [10]. Opublikowany na łamach *New England Journal of Medicine* przegląd z 2017 r. wskazuje, iż pomimo stosowania najlepszego dostępnego leczenia, SCD nadal skracą długość życia o ok. 30 lat. [11] Dane z Wielkiej Brytanii wskazują na szacunkową medianę długości życia osób z SCD wynoszącą 67 lat. [12] Natomiast szacowana na podstawie badań w populacji mieszkańców Stanów Zjednoczonych długość życia osób z SCD wynosi zarówno dla mężczyzn jak i kobiet 54 lata [13]. W porównaniu z populacją ogólną ich długość życia jest krótsza o 2-3 dekady. [14]

Epidemiologia

SCD jest najczęściej występującą dziedziczną chorobą krwi. Nosicielami mutacji jest 20–40% czarnych mieszkańców Afryki tropikalnej i 5–10% zamieszkałych w Ameryce Północnej i Południowej. [4] W Unii Europejskiej SCD jest chorobą rzadką, w 2017 r. dotknęła 2,6/10 000 osób. Jednocześnie SCD jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą genetyczną we Francji i Wielkiej Brytanii. Częstość jej występowania w wielu innych krajach Europy Środkowej i Południowej stale rośnie z powodu migracji do Europy osób z krajów o wysokiej chorobowości SCD. [5] Zgodnie z danymi GBD 2019 szacowana chorobowość w Polsce na SCD (ICD-10: D57.0-D57.819) wynosiła 622 (529 dla kobiet i 93 dla mężczyzn).

Rozpoznanie

Badanie laboratoryjne:

Morfologia krwi obwodowej z rozmazem. Morfologia wykazuje niedokrwistość średniego stopnia, zwiększenie odsetka retikulocytów, granulocytów, liczby płytek krwi. Rozmaz krwi obwodowej wykazuje krwinki sierpowate, tarczowate, owalocyty, nakrapianie zasadochłonne, ciątka Howella i Jolly'ego.

Inne badania laboratoryjne – zmiany wspólne dla wszystkich przypadków hemolizy.

Kryterium rozpoznania – elektroforeza hemoglobin: obecność HbS, zwiększenie odsetka HbF, brak prawidłowej HbA, prawidłowe stężenie HbA2. [4]

Co istotne SCD można zdiagnozować za pomocą badań przesiewowych noworodków lub testów genetycznych w czasie ciąży. Obecnie SCD wykrywa się najczęściej podczas rutynowych badań przesiewowych noworodków. [15]

Leczenie

Obecnie jedynym dostępnym sposobem leczenia SCD jest przeszczep szpiku kostnego, przy czym leczenie jest ograniczone głównie do dzieci i młodzieży. Postępowanie w SCD obejmuje głównie leczenie objawów klinicznych. Dostępne są terapie zapobiegające VOC i towarzyszącym im epizodom bólowym. Hydroksykarbamid (hydroksymocznik) i Adakveo (kryzanlizumab) są zatwierdzonymi w Europie terapiami dla pacjentów z SCD. Obecnie nie ma zatwierdzonej przez UE terapii w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej związanej z SCD, choć stosuje się transfuzje. Regularne transfuzje krwi (nazywane przewlekłą/profilaktyczną/prewencyjną transfuzją krwi) polegają na okresowym przetaczaniu pacjentowi krwi w regularnie/cyklicznie zaplanowanych ostępach czasu, przy czym częstotliwość zależy od objawów występujących u konkretnego pacjenta, stężenia Hb, zawartości procentowej HbS. Takie postępowanie może być skuteczne w zmniejszaniu zachorowalności na większość powikłań SCD. Regularne transfuzje krwi są stosowane w profilaktyce wtórnej udaru mózgu, ACS, bólu (painful events), priapizmu i nadciśnienia płucnego. Potencjalne korzyści przetaczania krwi muszą być zestawione z potencjalnym ryzykiem (m.in. reakcje przetoczeniowe, zakażenie wirusowe, przeciążenie żelazem, alloimmunizacja). U pacjentów z SCD, przede wszystkim w przypadku przewlekłej choroby nerek, stosowana jest off-label erytopoetyna. Jednak skuteczność kliniczna nie została jeszcze ustalona. [5]

Postępowanie terapeutyczne w SCD mające na celu zapobieganie ostrym objawom choroby i ich leczenie obejmuje antybiotykoterapię (zapobieganie i leczenie zakażeń), szczepienia ochronne (szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typu B, *Neisseria meningitidis*, HBV i grypie), stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych, przeciwrzepliwych, suplementację kwasu foliowego, terapie chelatujące żelazo (u pacjentów z nadmiernym obciążeniem żelazem). [4]

Niedokrwistość hemolityczna i jej niekorzystne skutki zdrowotne w SCD:

Przewlekła NH (tj. niski poziom Hb spowodowany hemolizą) jest główną cechą charakterystyczną SCD, którą w różnym stopniu odczuwają wszyscy dotknięci chorobą. Utrzymująca się NH powoduje przewlekłe zmniejszenie zaopatrzenia w tlen, stan zapalny i uszkodzenie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji postępujące pogorszenie funkcji tkanek i narządów. [8,9]

Hemoliza, a w konsekwencji NH są związane z następującymi niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi u pacjentów z SCD:

- Niższe stężenie Hb jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań naczyniowych, w tym udaru mózgu, owrzodzenia nóg, nadciśnienia płucnego, priapizmu oraz niewydolności nerek [8]. W badaniu Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD; N=4082) wykazano, że niskie stężenie Hb (steady-

state Hb concentration) jest najsilniejszym predyktorem pierwszego udaru mózgu u pacjentów z SCD. Ryzyko względne RR wynosiło 1,85 na 1 d/dL spadku stężenia Hb (1.85 per 1 g/dL decrease in Hb) dla udaru niedokrwiennego [p < 0,001] oraz 1,61 na 1 d/dL spadku stężenia Hb dla udaru krwotocznego [p < 0,013]. [16]

- Wyniki analizy 182 pacjentów pediatrycznych we Włoszech wykazały istotną odwrotną korelację pomiędzy stężeniem Hb, a prędkością w tętnicy środkowej mózgu (middle cerebral artery – MCA) oraz terminal internal carotid artery (TCA) (tętnicy szyjnej wewnętrznej (internal carotid artery)) w badaniu USG Doppler. Analiza jednoczynnikowa wykazała istotną odwrotną korelację pomiędzy nieprawidłowymi/warunkowymi wynikami USG Doppler i stężeniem Hb traktowanym jako zmienna ciągła (OR: 0,484, P<0,001). Korelacja pozostała istotna w analizie wieloczynnikowej. Wyższe stężenie Hb wykazuje korzystny wpływ na zmniejszenie uśrednionych w czasie maksymalnych średnich prędkości.[17]
- Niższe stężenie Hb jest związane ze zwiększoną śmiertelnością. Analiza obejmująca 3 764 pacjentów z badania CSSCD wykazała wzrost śmiertelności u pacjentów z niższym poziomem Hb. Pacjenci, u których poziom Hb ≤ 7,1 g/dL mieli większe ryzyko śmierci w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi pacjentami (2,8 vs 1,1 zgonów na 100 osobolat, p=0,003; analiza przeprowadzona wśród pacjentów w wieku ≥20 lat) [18]
- Przegląd systematyczny i metaanaliza Ataga i wsp. wykazał, że średnia wartość stężenia Hb była istotnie niższa u pacjentów z SCD, u których występowały choroby naczyń mózgowych (cerebrovascular disease) (0,4 g/dL), zwiększona prędkość w tętnicach mózgowych w badaniu USG Doppler (increased transcranial Doppler velocity in cerebral arteries) (0,6 g/dL), albuminuria (0,6 g/dL), podwyższone szacunkowe ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (elevated estimated pulmonary artery systolic pressure) (0,9 g/dL), oraz u pacjentów, którzy zmarli (0,6 g/dL). Modelowane zwiększenie stężenia Hb o ≥1 g/dL powodowało zmniejszenie ryzyka niekorzystnych wyników klinicznych/efektów zdrowotnych o 41-64%. [19]
- Analiza dotycząca pacjentów z SCD z brytyjskich baz danych CPRD/HES (The Clinical Practice Research Datalink/ Hospital Episodes Statistics) wykazała, że wzrost stężenia Hb o 1 g/dL wiązał się z istotną statystycznie redukcją ryzyka dla 6 typowych powikłań narządowych i klinicznych (owrzodzenie nóg, nadciśnienie płucne, przewlekła niewydolność nerek, chronic kidney disease, end-stage renal disease ACS, udar). [20]
- Analiza dotycząca 17 034 pacjentów z SCD z amerykańskiej bazy danych Symphony (Symphony health claims database) wykazała, że wzrost stężenia Hb był istotnie związany ze zmniejszonym prawdopodobieństwem rozwoju powikłań narządowych (przewlekłej niewydolności nerek, nadciśnienia płucnego, udaru) (chronic kidney disease, pulmonary hypertension or stroke).[21]

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej porównanie Badanie rejestracyjne vs. CHPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 12-65 lat, - potwierdzona niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, - wyjściowa wartość Hb ≥5,5 g/dL do ≤10,5 g/dL, - od 1 do 10 VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy - w przypadku pacjentów przyjmujących hydroksymocznik: pacjenci przyjmujący stałe dawki hydroksymocznika przez przynajmniej 3 miesiące	Produkt Oxbryta jest wskazany w leczeniu niedokrwistość hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. <i>sickle cell disease</i> , SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem.
<u>Badanie przy kwalifikacji:</u> - genotyp SCD - stężenie Hb, stężenie bilirubiny pośredniej, bezwzględna i procentowa liczba ret kulocytów, stężenie dehydrogenazy mleczanowej	<u>Badanie przy kwalifikacji:</u> W ChPL nie przedstawiono informacji na temat badań diagnostycznych wymaganych przed włączeniem leczenia wokseloctorem.

- określenie ilości VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy	W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z hydroksymocznikiem należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą hydroksymocznika.
Kryteria wykluczenia	
<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci otrzymujący regularne transfuzje krwinek czerwonych, - pacjenci, którzy otrzymali transfuzję krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 60 dni, - pacjenci hospitalizowani z powodu przełomu naczyniowo-okluzyjnego w ciągu 14 dni przed dostarczeniem świadomej zgody - zaburzenia czynności wątroby charakteryzujące się stężeniem aminotransferazy alaninowej (ALT) > 4x górna granica normy - ciężka niewydolność nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej < 30 mL/min/1,73 m² lub pacjenci przewlekłe dializowani) 	<p>Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Oxbryta u dzieci w wieku poniżej 12 lat. W badaniach klinicznych wokseltoru nie uczestniczyli pacjenci w wieku > 65 lat.</p> <p>Produkt leczniczy Oxbryta nie był oceniany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) wymagających dializowania.</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wokseltoru u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową i zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu nasilenia. Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu Oxbryta u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy dostosować dawkę wokseltoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).</p> <p>W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z hydroksymocznikiem należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą hydroksymocznika.</p>
Monitorowanie leczenia	
<p>Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w trakcie leczenia (co 2 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni, co 4 tygodnie do 24 tygodnia, co 3 miesiące do końca okresu leczenia) monitorowano: stężenie Hb, stężenie bilirubiny pośredniej, bezwzględną i procentową liczbę retikulocytów, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz wystąpienie VOC. Na początku leczenia oraz co 3 miesiące oznaczano stężenie erytropoetyny w surowicy.</p>	<p>W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z hydroksymocznikiem należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą hydroksymocznika.</p>

Wskazanie rejestracyjne zostało sformułowane w sposób ogólny i obejmuje pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną niedokrwistością sierpowatokrwinkową leczonych bądź nieleczonych hydroksymocznikiem. Natomiast kryteria kwalifikacji do badania HOPE są bardziej szczegółowe i dotyczą dodatkowo maksymalnego wieku uczestników badania, stężenia Hb, ilości VOC w ciągu ostatniego roku, a w przypadku pacjentów przyjmujących hydroksymocznik czasu od którego pacjenci przyjmują stałe dawki HU. Z badania HOPE zostali wyłączeni m.in. pacjenci, którzy otrzymywali regularne transfuzje krwinek czerwonych, otrzymali transfuzję krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 60 dni lub byli hospitalizowani z powodu VOC w ciągu 14 dni przed dostarczeniem świadomej zgody.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano bazy informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane) oraz następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Genetic and Rare Diseases Information Center [GARD] (<https://rarediseases.info.nih.gov/>),
- American Society of Hematology [ASH] (<https://www.hematology.org/>),
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE] (<https://www.nice.org.uk/>),
- The European Hematology Association (EHA) (<https://ehaweb.org/>),
- British Society for Haematology [BSH] (<https://b-s-h.org.uk/>),
- German Society of Hematology and Medical Oncology [DGHO] (<https://www.dgho.de/>),
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów [PTHiT] (<https://pthit.pl/>),
- Francuskie Towarzystwo Hematologii [FTH] (<https://sfh.hematologie.net/>),
- Guidelines International Network, (<https://guidelines.ebmportal.com/>),

- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov),
- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.03.2023. Do dalszej analizy włączono 4 dokumenty dotyczące praktyki klinicznej:

- *Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline* [22]
- *British Society of Haematology: Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part II: indications for transfusion* [23]
- *American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion suport* [24]
- *American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation* [25]

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w Tabela 5

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>A British Society for Haematology BSH 2018 Wielka Brytania https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15235 <i>Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline</i></p>	<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 ACS w wywiadzie należy stosować hydroksykarbamid. (1A) • U dzieci, które rozpoczęły regularne transfuzje krwi z powodu nieprawidłowych wyników w przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD), można zmienić terapię na leczenie hydroksykarbamidem (z lub bezwenesekcji), jeśli otrzymały co najmniej rok regularnych transfuzji i nie mają poważnej waskulopatii potwierdzonej angiografią rezonansu magnetycznego. (1A) • 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 hydroksykarbamid. (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 hydroksykarbamid 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 hydroksykarbamid 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)

	<ul style="list-style-type: none"> • 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) • W okresie prenatalnym i podczas ciąży, jako alternatywę dla leczenia hydroksykarbamidem należy rozważyć stosowanie transfuzji, jeśli u pacjentki występuje ciężki fenotyp kliniczny. (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>
<p>A British Society for Haematology BSH 2017 Wielka Brytania https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.14383 <i>Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion</i></p>	<p>W wytycznych przeanalizowano dostępne obecnie dowody dotyczące wskazań do transfuzji w SCD. Wzięto pod uwagę wskazania w chorobach naczyńiowych mózgu, u pacjentów poddawanych operacjom, u pacjentów w stanie ostrym, u kobiet w ciąży oraz w innych wskazaniach klinicznych. Decyzje kliniczne muszą być oparte na indywidualnych rozważaniach dla każdego pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozważanie dotyczące przetaczania krwi pacjentom z SCD, szczególnie w przypadku schematów długoterminowych powinny uwzględniać potencjalne korzyści oraz potencjalne ryzyko (1C) <p>Poniżej przedstawiono wybrane rekomendacje dotyczące transfuzji krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regularne transfuzje krwi wykonywane w celu utrzymania stężenia HbS<30% powinny być stosowane (should be offered) jako leczenie początkowe (initial) u dzieci z SS lub S/β⁰ w wieku 2-16 lat, u których na podstawie TCD stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia pierwszego udaru mózgu (1A) • Regularne przetaczanie krwi w celu utrzymania HbS<30% skutecznie zmniejsza częstość nawrotów zawału mózgu u dzieci z SCD i S/β⁰ w wieku 5-15 lat. Opcje leczenia włącznie z transfuzją powinny zostać omówione z rodzicami dzieci, u których stwierdzono niemy klinicznie zawał mózgu (ang. <i>silent brain infarcts</i> – SBI). Transfuzję, po omówieniu korzyści i ryzyka z nią związanego, należy zaproponować dzieciom (should be offered), u których stwierdzono największe ryzyko ponownego wystąpienia zawału. (1A) • Długotrwałe (long-term) przetaczanie krwi w celu utrzymania stężenia HbS<30% jest zalecane w celu zapobiegania nawrotom udaru niedokrwinnego mózgu spowodowanego SCD zarówno u dzieci, jak i dorosłych. (1B) • Dorosli lub dzieci, u których występują oznaki lub objawy sugerujące ostry udar niedokrwiniowy mózgu w oczekiwaniu na dalszą diagnostykę powinni mieć bezzwłocznie przetoczoną krew, aby utrzymać HbS<30%. Osoby z potwierdzonym udarem z powodu SCD powinny kontynuować długoterminowe regularne transfuzje krwi. (1B) • Transfuzja jest zalecana i może uratować życie w ostrych powikłaniach SCD takich jak sekwestracja śledziony, sekwestracja wątroby, kryzys aplastyczny ostry ACS. (1B) • U niektórych pacjentów z ciężką postacią choroby transfuzja krwi może być skuteczna w łagodzeniu objawów choroby, powodując zmniejszenie liczby dni spędzonych w szpitalu. Hydroksymocznik jest rekomendowany jako pierwsza linia leczenia w zapobieganiu nawrotom ACS lub powtarzającym się epizodom bólowym związanym z ACS. (1A) Regularne przetaczanie krwi należy rozważyć u pacjentów, u których leczenie nie powiodło się lub u których hydroksymocznik jest przeciwwskazany bądź nieakceptowalny. (1B)

<p>American Society of Hematology ASH 2021 Stany Zjednoczone https://ashpublications.org/blood/advances/article/5/18/3668/476988/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-for-American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-for-sickle-cell-disease-stem-cell-transplantation <i>American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation</i></p>	<p>Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>) jest obecnie jedynym uznanym sposobem leczenia SCD, który może przywrócić prawidłową hematopoezę. Chociaż HSCT jest dopuszczalną terapią w zaburzeniach hematologicznych, to jej zastosowanie w SCD nadal się rozwija. W związku z obecnością wielu zatwierdzonych terapii w SCD (HU, L-glutamina, wokseltor, krizanlizumab) należy wziąć pod uwagę ryzyko związane z HSCT. W swoich rekomendacjach panel ASH skupił się m.in. na wskazaniu osób z SCD, które ze względu na powikłania oraz wiek powinny być rozważane do wykonania HSCT. Należy zaznaczyć, iż nie ma randomizowanych badań klinicznych z próbą kontrolną dotyczących HSCT w leczeniu SCD, z tego powodu przedstawione rekomendacje opierają się na dowodach naukowych o bardzo niskiej jakości.</p> <p>Podczas opracowywania rekomendacji wykorzystano system klasyfikacji zaleceń GRADE.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się HSCT między osobami zgodnymi w zakresie HLA zamiast standardowej opieki (HU/transfuzja) u pacjentów z SCD, u których doszło do udaru mózgu lub mają nieprawidłowe wyniki w badaniu TCD. (Zalecenie warunkowe, ⊕○○○) • U pacjentów z częstymi dolegliwościami bólowymi sugeruje się wykonanie przeszczepu allogenicznego zamiast standardowej opieki. (Zalecenie warunkowe, ⊕○○○) • U pacjentów z nawracającymi epizodami ACS sugeruje się wykonanie przeszczepu allogenicznego zamiast standardowej opieki. (Zalecenie warunkowe, ⊕○○○) • U pacjentów ze wskazaniem kwalifikującym do HSCT sugeruje się wykonanie przeszczepu allogenicznego raczej w wieku młodszym niż w starszym. (Zalecenie warunkowe, ⊕⊕○○) <p><u>Jakość dowodów:</u> Wysoka - oznaczana 4 plusami - ⊕⊕⊕⊕ Umiarkowana - oznaczana 3 plusami - ⊕⊕⊕○ Niska - oznaczana 2 plusami - ⊕⊕○○ Bardzo niska - oznaczana 1 plusem - ⊕○○○</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Silne – “the guideline panel recommends...” Warunkowe (opcjonalne) - “the guideline panel suggests...”</p>
<p>American Society of Hematology ASH, 2020, Stany Zjednoczone https://ashpublications.org/blood/advances/article/4/2/327/440607 <i>American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support</i></p>	<p>Przetoczenia czerwonych krwinek pozostają podstawową terapią pacjentów z SCD, ale stanowią istotne wyzwanie kliniczne. Są stosowane w leczeniu ostrych i przewlekłych powikłań związanych z SCD, jednak nie są pozbawione działań niepożądanych takich jak np. alloimmunizacja i przeciążenie żelazem. Opracowane rekomendacje mają na celu poprawę rozsądnego stosowania transfuzji krwinek czerwonych.</p>

PODSUMOWANIE

Nie odnaleziono kompleksowych wytycznych dotyczących leczenia SCD. Aktualne wytyczne dotyczące SCD odnoszą się do poszczególnych zagadnień związanych z SCD. Dla przykładu wytyczne NICE dotyczą m.in. postępowania w ostrych epizodach bólowych w szpitalu [26], systemu Spectra Optia do automatycznej wymiany krwinek czerwonych u osób z SCD [27], kryzanlizumabu w zapobieganiu przełomom w SCD [28]. Z kolei w wytycznych ASH odnaleziono dokumenty dotyczące SCD w odniesieniu do transfuzji krwi [24], przeszczepu komórek macierzystych [25], chorób krążeniowo-oddechowych i nerek [29], chorób naczyniowych mózgu [30], a także postępowania w bólu ostrym i przewlekłym [31]. Brytyjskie wytyczne BSH dotycząco stosowania HU przez osoby z SCD [32] oraz transfuzji krwinek czerwonych [33, 23].

Należy zauważyć, że jedyną terapią leczenia, która może przywrócić prawidłową hematopoezę jest HSCT. Jest to potencjalna jednorazowa terapia lecznicza w SCD, jednak jej zastosowanie w tym wskazaniu nadal się rozwija. Obecnie nie ma randomizowanych badań klinicznych z próbą kontrolną dotyczących HSCT w leczeniu SCD, co wpływa na bardzo niską ocenę jakości dowodów. Warunkowe rekomendacje ASH dotyczą wykorzystania HSCT u pacjentów z SCD, u których doszło do udaru mózgu lub mają nieprawidłowe wyniki w badaniu TCD, u pacjentów z częstymi dolegliwościami bólowymi oraz u pacjentów z nawracającymi epizodami ACS. Zalecenie o najwyższej jakości dowodów (choć nadal jest to niska jakość dowodów) odnosi się do wieku pacjenta i wskazuje na zalecenie wykonania przeszczepu allogenicznego raczej w wieku młodszym niż w starszym.

Postępowanie w SCD obejmuje głównie leczenie objawów klinicznych i powikłań SCD. HU oraz transfuzje krwi są rekomendowanymi terapiami leczniczymi, dla których dostępne są silne zalecenia, często oparte na dowodach wysokiej jakości. Co więcej, u dzieci w wieku > 42 miesięcy, młodzieży i dorosłych z SS / S β^0 zaleca się leczenie hydroksymocznikiem ze względu na redukcję śmiertelności. Natomiast wskazania do przetaczania krwinek czerwonych można ogólnie podzielić na takie, w których głównym celem jest korekta niedokrwistości oraz takie, w których bardziej odpowiednie może być obniżenie stężenia HbS.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do wykorzystania wokselotoru w SCD. Jedynie w wytycznych ASH dotyczących HSCT pojawia się wzmianka o wokselotorze, w kontekście nowych leków potencjalnie modyfikujących przebieg SCD, które zostały w ostatnim czasie zatwierdzone w USA. Wśród tych leków poza wokselotorem wymienia się kryzanlizumab i L-glutaminę. Analizując ryzyko związane z HSCT powinno wziąć się pod uwagę zarówno ww. nowe zatwierdzone terapie lecznicze, jak również nowe potencjalne terapie, które są aktualnie w trakcie opracowywania (np. terapia genowa).

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Oxbryta nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Przedmiotowe wskazanie (leczenie niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową) nie było poddane wcześniejszej ocenie Agencji. Przedmiotem oceny Agencji był natomiast produkt leczniczy Adakveo (kryzanlizumab) we wskazaniu: zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych. Lek Adakveo nie został włączony przez AOTMiT na wykaz leków o wysokim poziomie innowacyjności. Należy jednak podkreślić, że lek Oxbryta jest wskazany w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej, a nie w zapobieganiu VOC.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR

Obecne leczenie SCD obejmuje dwie terapie, które zapobiegają VOC, tj. hydroksymocznik i kryzanlizumab (Adakveo). HU jest wskazany dla pacjentów w wieku 2 lat i starszych, natomiast kryzanlizumab jest wskazany dla pacjentów w wieku 16 lat i starszych, jako leczenie uzupełniające do HU lub jako monoterapia u pacjentów, u których leczenie HU jest niewystarczające. Ponadto transfuzje krwinek czerwonych (RBC, ang. red blood cells) mogą być stosowane jako terapia na żądanie (np. w przypadku ostrej anemii) lub jako leczenie profilaktyczne. Chociaż przewlekła transfuzja krwinek czerwonych może złagodzić wiele powikłań SCD, terapia ta wiąże się z wieloma (poważnymi) zdarzeniami niepożądanymi, tj. alloimmunizacją, przeciążeniem żelazem i częste infekcje. Przewlekłe transfuzje są zwykle wskazane w leczeniu niedokrwistości z dużym ryzykiem poważnych powikłań, tj. udar mózgu, ostry zespół wieńcowy lub nawracające ciężkie VOC. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest jedyną opcją leczenia pacjentów z SCD. Leczenie to wiąże się jednak z ryzykiem wielu powikłań po przeszczepie, a ponadto nie jest łatwo dostępne dla większości pacjentów z SCD. Ponadto w leczeniu SCD stosuje się takie metody leczenia, jak profilaktyczne stosowanie antybiotyków i środków przeciwbólowych. Chociaż niektóre z opisanych powyżej metod leczenia prowadzą do wzrostu stężenia hemoglobiny (HU, transfuzje RBC), obecnie nie ma zatwierdzonej w Europie terapii leczenia niedokrwistości hemolitycznej związanej z SCD. Pacjenci, u których nie występują nawracające VOC, mają szczególnie ograniczony dostęp do leczenia, w tym do transfuzji krwi i alloHSCT.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych

Nie odnaleziono kompleksowych wytycznych dotyczących leczenia SCD. Jediną terapią leczenia, która może przywrócić prawidłową hematopoezę jest HSCT. Warunkowe rekomendacje ASH dotyczą wykorzystania HSCT u pacjentów z SCD, u których doszło do udaru mózgu lub mają nieprawidłowe wyniki w badaniu TCD, u pacjentów z częstymi dolegliwościami bólowymi oraz u pacjentów z nawracającymi epizodami ACS. Zalecenie o najwyższej jakości dowodów (choć nadal jest to niska jakość dowodów) odnosi się do wieku pacjenta i wskazuje na zalecenie wykonania przeszczepu allogenicznego raczej w wieku młodszym niż w starszym.

Postępowanie w SCD obejmuje głównie leczenie objawów klinicznych i powikłań SCD. HU oraz transfuzje krwi są rekomendowanymi terapiami leczniczymi, dla których dostępne są silne zalecenia, często oparte na dowodach wysokiej jakości. Wskazania do transfuzji krwi obejmują takie, w których głównym celem jest wzrost stężenia Hb oraz takie, w których bardziej odpowiednie może być obniżenie stężenia HbS.

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie rejestracyjne HOPE było badaniem, w którym pacjenci przyjmujący wokseltor zostali porównani z pacjentami z grupy placebo. Zarówno do grupy otrzymującej interwencję, jak i do grupy otrzymującej placebo zostali włączeni pacjenci przyjmujący stałe dawki HU od przynajmniej 3 miesięcy przed wyrażeniem świadomej zgody (randomizacja do badania ze stratyfikacją ze względu na stosowanie HU). Kwalifikujący się pacjenci, którzy przyjmowali HU mogli kontynuować leczenie hydroksymocznikiem przez cały okres badania.

W stosunku do wszystkich pacjentów stosowano najlepszy kliniczny standard opieki (ang. *best clinical standard of care*). Standard opieki obejmował wszystkie zatwierdzone terapie stosowane w SCD: hydroksymocznik, L-glutaminę, środki przeciwbólowe, transfuzje krwi (z wyjątkiem regularnych transfuzji krwi). Pacjenci otrzymujący regularne transfuzje krwi nie zostali włączeni do badania.

W badaniu nie uwzględniono regularnych transfuzji preparatów krwi jako komparatora.

Pośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. we wskazaniu: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej

Tabela 6. 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 leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Wskazanie rejestracyjne	Uwagi
Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg	30 szt.	05909990109319	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<u>Wskazanie rejestracyjne:</u> Kwas foliowy stosuje się profilaktycznie i leczniczo w stanach jego niedoboru: • w niedokrwistości megaloblastycznej • w zaburzeniach wchłaniania jelitowego, sprue
Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990109210	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	• w niedożywieniu, alkoholizmie, łuszczycy • u pacjentów przyjmujących leki przeciwdrgawkowe lub doustne środki antykoncepcyjne • u pacjentów przyjmujących leki przeciwbakteryjne • w chorobach związanych z przewlekłą hemolizą (talasemia, niedokrwistość sierpowata) i w długo trwających dializach • we wtórnej profilaktyce wrodzonych wad cewy nerwowej (u kobiet ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad cewy nerwowej u ich potomstwa, przez miesiąc przed planowaną ciążą i pierwsze 3 miesiące ciąży).

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.

- w ramach chemioterapii

Tabela 7. 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	Wskazanie rejestracyjne	Uwagi
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500	100 szt. (1 but.)	05909990836758	C.29	<p><u>Hydroksykarbamid jest stosowany w leczeniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych, takich jak: przewlekła białaczka szpikowa (CML), czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowozatorowych, nadpłytkowość samoistna (trombocytemia), zwłóknienie szpiku (osteomielifibroza). • niedokrwistości sierpowatokrwinkowej: w zapobieganiu nawrotom krzyp bólowych w przebiegu zamknięcia naczyń, w tym ostrego zespołu płucnego, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat o masie ciała ≥ 33 kg z objawową niedokrwistością sierpowatokrwinkową. 	<p><u>Wskazania objęte refundacją zgodnie z załącznikiem C.29, w tym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • D57 - Zaburzenia połączone z sierpowatokrwinkością • D57.0 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem • D57.1 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa bez przełomu • D57.2 Podwójna heterozygota w połączeniu z sierpowatokrwinkością • D57.3 Cecha sierpowatokrwinkowości • D57.8 Inne sierpowatokrwinkowości
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500	100 szt.	05909990944927	C.29	<p>Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML) w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji. Leczenie samoistnej nadpłytkowości lub czerwienicy prawdziwej z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych.</p>	

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W leczeniu zamkniętym finansowane są leki przeciwwzapalne, leki przeciwbólowe oraz antybiotykoterapia.

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 30/2023/DSOZ z dnia 9 lutego 2023 r., u pacjentów w ramach hospitalizacji oraz hospitalizacji jednego dnia finansowane są świadczenia przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych.

PODSUMOWANIE:

Obecnie jedynym dostępnym sposobem leczenia SCD jest przeszczep szpiku kostnego, przy czym leczenie jest ograniczone głównie do dzieci i młodzieży.

Postępowanie w SCD obejmuje głównie leczenie objawów klinicznych oraz zapobieganie powikłaniom SCD. Hydroksykarbamid (hydroksymocznik) i Adakveo (kryzanlizumab) są zatwierdzonymi w Europie terapiami dla pacjentów z SCD, stosowanymi m.in. w celu zapobiegania przełomom naczyniowo-okluzyjnym. Obecnie nie ma zatwierdzonej przez UE terapii w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej związanej z SCD, choć stosuje się transfuzje. Regularne transfuzje krwi mogą być skuteczne w zmniejszaniu zachorowalności na większość powikłań SCD.

Hydroksykarbamid oraz kwas foliowy są terapiami refundowanymi zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Hydroxycarbamid Teva obejmuje przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową, natomiast dla leku Hydroxyurea medac wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, leczenie samoistnej nadpłytkowości lub czerwonicy prawdziwej z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Oba leki są refundowane w ramach chemioterapii a zakres wskazań refundacyjnych 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.

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

Opcje terapeutyczne stosowane w SCD, które nie są refundowane w Polsce to Adakveo (kryzanlizumab) oraz przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Należy zauważyć, iż wskazaniem rejestracyjnym jest leczenie niedokrwistości hemolitycznej w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Natomiast HU jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku wystąpienia ciężkiej niedokrwistości. Transfuzje krwi wykonuje się w celu zwiększenia stężenia Hb lub obniżenia stężenia HbS.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

SCD jest chorobą genetyczną (autosomalną recesywną) spowodowaną mutacją punktową w genie HBB, który koduje podjednostkę β hemoglobiny, co skutkuje obecnością zmutowanej formy hemoglobiny (HbS). Podczas hemolizy dochodzi do uwolnienia produktów, które uszkadzają układ naczyniowy, wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem rozwoju specyficznych powikłań klinicznych płucnych i waskulopatii (systemic vasculopathy), w tym nadciśnienia płucnego, owrzodzenia nóg, priapizmu, przewlekłych chorób nerek oraz udaru niedokrwiennego. [5]

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa to grupa hemoglobinopatii, w której pacjenci mają bardzo zróżnicowane objawy kliniczne. Objawy różnią się u poszczególnych pacjentów, a ich rodzaj i nasilenie zmieniają się z upływem czasu. SCD zwykle objawia się we wczesnym dzieciństwie poprzez: VOC, ostry i przewlekły ból, ostry zespół piersiowy, nadciśnienie płucne, sekwestracja śledziony, zakażenie, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zespół ręka-stopa, objawy ze strony układu moczowo-płciowego, oraz objawy dermatologiczne. Występują jeszcze inne objawy takie jak: przełom aplastyczny, opóźnienie wzrostu, opóźnienie dojrzewania

płciowego, ból kości, awaskularna martwica głowy kości udowej lub ramiennej, zaburzenia okulistyczne, kardiologiczne, żółdkowo-jelitowe.

Charakterystyczne cechy obrazu klinicznego niedokrwistości sierpowatokrwinkowej to: żółtaczką, kamica żółciowa, opóźnienie wzrostu i rozwoju, powiększenie serca; zatory naczyń krwionośnych prowadzące do niedokrwienia tkanek: nawracający silny ból rąk i stóp, zatory narządów wewnętrznych, ACS, powiększenie śledziony, owrzodzenia w okolicy kostek, priapizm, przewlekła choroba nerek, nadciśnienie płucne.

Przewlekła niedokrwistość hemolityczna (tj. niski poziom Hb spowodowany hemolizą) jest główną cechą charakterystyczną SCD, którą w różnym stopniu odczuwają wszyscy dotknięci chorobą. Utrzymująca się niedokrwistość hemolityczna powoduje przewlekłe zmniejszenie zaopatrzenia w tlen, stan zapalny i uszkodzenie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji postępujące pogorszenie funkcji tkanek i narządów.

SCD jest najczęściej występującą dziedziczną chorobą krwi. Nosicielami mutacji jest 20–40% czarnych mieszkańców Afryki tropikalnej i 5–10% zamieszkałych w Ameryce Północnej i Południowej. [4] W Unii Europejskiej SCD jest chorobą rzadką, w 2017r. dotknęła 2,6/10 000 osób. Częstość jej występowania w wielu innych krajach Europy Środkowej i Południowej stale rośnie z powodu migracji do Europy osób z krajów o wysokiej chorobowości SCD. [5] Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) W Polsce w 2019 roku z powodu anemii sierpowatej odnotowano łącznie 0,09/100 tys. (0,07 – 0,012) nowych przypadków, chorobowość związana w/w rozpoznaniem wynosiła odpowiednio 1,62/100 tys. (1,2 – 2,11) u obu płci.

SCD diagnozuje się za pomocą morfologii krwi obwodowej z rozmazem. Kryterium rozpoznania jest elektroforeza hemoglobin. SCD można zdiagnozować za pomocą badań przesiewowych noworodków lub testów genetycznych w czasie ciąży.

Obecnie jedynym dostępnym sposobem leczenia SCD jest przeszczep szpiku kostnego, przy czym leczenie jest ograniczone głównie do dzieci i młodzieży. Postępowanie w SCD obejmuje głównie leczenie objawów klinicznych. Dostępne są terapie zapobiegające VOC i towarzyszącym im epizodom bólowym. Hydroksykarbamid (hydroksymocznik) i Adakveo (kryzanlizumab) są zatwierdzonymi w Europie terapiami dla pacjentów z SCD. Obecnie nie ma zatwierdzonej przez UE terapii w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej związanej z SCD, choć stosuje się transfuzje. Takie postępowanie może być skuteczne w zmniejszaniu zachorowalności na większość powikłań SCD. Regularne transfuzje krwi są stosowane w profilaktyce wtórnej udaru mózgu, ACS, bólu (painful events), priapizmu i nadciśnienia płucnego. U pacjentów z SCD, przede wszystkim w przypadku przewlekłej choroby nerek, stosowana jest off-label erytopoetyna. Jednak skuteczność kliniczna nie została jeszcze ustalona.

Postępowanie terapeutyczne w SCD mające na celu zapobieganie ostrym objawom choroby i ich leczenie obejmuje antybiotykoterapię, szczepienia ochronne. Stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych, przeciwkrzepliwych, suplementację kwasu foliowego, terapię chelatującą żelazo

Wskazanie rejestracyjne zostało sformułowane w sposób ogólny i obejmuje pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną niedokrwistością sierpowatokrwinkową bez względu na leczenie hydroksymocznikiem. Kryteria kwalifikacji do badania HOPE są bardziej szczegółowe i dotyczą dodatkowo stężenia Hb, ilości VOC w ciągu ostatniego roku, a w przypadku pacjentów przyjmujących hydroksymocznik czasu od którego pacjenci przyjmują stele dawki HU. Z badania HOPE zostali wyłączeni m.in. pacjenci, którzy otrzymywali regularne transfuzje krwinek czerwonych, lub otrzymali transfuzję krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 60 dni lub byli hospitalizowani z powodu VOC w ciągu 14 dni przed dostarczeniem świadomej zgody.

Nie odnaleziono kompleksowych wytycznych dotyczących leczenia SCD. Aktualne wytyczne dotyczące SCD odnoszą się do poszczególnych zagadnień związanych z SCD. Należy zauważyć, że jedyną terapią leczenia, która może przywrócić prawidłową hematopoezę jest HSCT. Jest to potencjalna jednorazowa terapia lecznicza w SCD, jednak jej zastosowanie w tym wskazaniu nadal się rozwija. Obecnie nie ma randomizowanych badań klinicznych z próbą kontrolną dotyczących HSCT w leczeniu SCD, co wpływa na bardzo niską ocenę jakości dowodów. Postępowanie w SCD obejmuje głównie leczenie objawów klinicznych i powikłań SCD. HU oraz transfuzje krwi są rekomendowanymi terapiami leczniczymi, dla których dostępne są silne zalecenia, często oparte na dowodach wysokiej jakości. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do wykorzystania wkselotoru w SCD. Jedynie w wytycznych ASH dotyczących HSCT pojawia się wzmianka o wkselotorze, w kontekście nowych leków potencjalnie modyfikujących przebieg SCD, które zostały w ostatnim czasie zatwierdzone w USA. Wśród tych leków poza wkselotorem wymienia się krizanlizumab i L-glutaminę.

Produkt leczniczy Oxbryta nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Przedmiotowe wskazanie (leczenie niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową) nie było poddane wcześniejszej ocenie Agencji.

Hydroksykarbamid oraz kwas foliowy są lekami refundowanymi w SCD zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. 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. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące dane:

- liczebność populacji Polski w wieku 12 lat i więcej w wysokości 33 619 760 (stan na dzień 31.12.2021 r. wg danych GUS [34];
- chorobowość: 1,62/100 tys. (1,2 – 2,11) u obu płci (dane dla Polski na podstawie badania GBD 2019)
- zapadalność: 0,09/100 tys. (0,07 – 0,012) u obu płci (dane dla Polski na podstawie badania GBD 2019)

4.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowanie liczebności populacji osób z SCD w wieku co najmniej 12 lat w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 8. Populacja osób z SCD w wieku co najmniej 12 lat w Polsce

	2021	
Liczba ludności w wieku 12 lat i więcej na koniec 2021	33 619 760	
Obciążenie chorobowe z powodu anemii sierpowatej wg GBD	545	
Obciążenie chorobowe z powodu anemii sierpowatej wg GBD wariant min. / max.	403	709

Źródło: Opracowanie własne agencji

Szacowanie nowych przypadków zachorowań na SCD wśród osób w wieku co najmniej 12 lat w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 9. Liczba nowych przypadków osób z SCD w wieku co najmniej 12 lat w Polsce

	2021	
Liczba ludności w wieku 12 lat i więcej na koniec 2021	33 619 760	
Zapadalność chorobowa z powodu anemii sierpowatej wg GBD	30	
Zapadalność chorobowa z powodu anemii sierpowatej wg GBD wariant min. / max.	24	40

Źródło: Opracowanie własne agencji

Prognozowana liczba osób z SCD w wieku co najmniej 12 lat w Polsce w kolejnych latach została przedstawiona w poniższej tabeli:

Tabela 10. Prognozowana liczba osób z SCD w wieku co najmniej 12 lat w Polsce w kolejnych latach

Wariant	2022	2023	2024	2025
Minimalny	427	451	475	499
Maksymalny	749	789	829	869

Źródło: Opracowanie własne Agencji

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Szacowanie liczebności populacji chorującej na SCD zostało przeprowadzone w oparciu o dane statystyczne GUS za rok 2021 oraz dane GBD 2019.

Szacowana populacja docelowa w skali roku w wariantcie minimalnym wynosi 403 osób oraz 709 osób w wariantcie maksymalnym.

W pierwszym roku populacja docelowa została oszacowana na 475 osób w wariancie minimalnym oraz na 829 osób w wariancie maksymalnym. W drugim roku wartości zostały oszacowane na 499 oraz 869 osób odpowiednio w wariancie minimalnym i maksymalnym.

Ograniczenia

Prezentowane wyniki przedstawiają wartości dla potencjalnej populacji docelowej w ramach szacunków na podstawie danych epidemiologicznych pochodzących z GUS oraz danych GBD 2019.

Do szacowania populacji docelowej wykorzystano dane GBD 2019 dot. chorobowości i zapadalności dla wszystkich grup wiekowych. Nie uwzględniono liczby zgonów.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia do szacunków należy podchodzić z dużą ostrożnością, ponieważ szacowanie populacji jest obciążone dużym ryzykiem.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Oxbryta (wokselotor) w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1 – Strategii wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Oxbryta (wokselotor). Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci dorośli oraz dzieci w wieku 12 lat i starsze z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) leczeni w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Oxbryta (wokselotor)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie HOPE, będące badaniem RCT, którego wyniki przedstawiono w 2 publikacjach:

- Vichinsky 2019 [35] – przedstawiono wyniki po 24 tygodniach leczenia,
- Howard 2021 [36] – długoterminowa obserwacja uczestników badania, przedstawiono wyniki po 72 tygodniach leczenia.

Inne publikacje opisujące wyniki badania HOPE:

- Achebe 2021 [37] - abstrakt z prezentacji przedstawionej na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) w 2021 dotyczący wyników fazy OLE (ang. *open-label extension*)- do badania włączono 178 pacjentów (co stanowi 89.4%) spośród pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu HOPE. Włączono pacjentów zarówno z grup otrzymujących wokselotor, jak i z grupy placebo. Wszyscy włączeni pacjenci w fazie OLE przyjmowali wokselotor w dawce 1500 mg/dzień. Po 48 tygodniach leczenia w fazie OLE oceniono stężenie Hb oraz kliniczne markery hemolizy. Oceniono również bezpieczeństwo stosowania wokselotoru.
- Minniti 2021 [**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**] – analiza post-hoc, w której oceniono wpływ wokselotoru na owrzodzenia nóg u pacjentów z SCD.

Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tabeli 12

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Komparator	Punkty końcowe
<p>HOPE</p> <p>Vichinsky 2019</p> <p>Howard 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Global Blood Therapeutics</p> <p>NCT03036813</p>	<p>Badanie RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (58 ośrodków w 12 krajach) - trzyramienne (wokselotor, 1500mg; wokselotor 900 mg; placebo) - badanie randomizowane - podwójnie zaślepienie, - okres obserwacji: 72 tygodnie <p>Liczba pacjentów ogółem: N=274</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 12-65 lat, - potwierdzona niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, - wyjściowa wartość Hb $\geq 5,5$ g/dL do $\leq 10,5$ g/dL, - od 1 do 10 przełomów naczyniowo-okluzyjnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy - w przypadku pacjentów przyjmujących HU: pacjenci przyjmujący stałe dawki HU przez przynajmniej 3 miesiące <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci otrzymujący regularne transfuzje krwinek czerwonych, - pacjenci, którzy otrzymali transfuzję krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 60 dni, - pacjenci hospitalizowani z powodu przełomu naczyniowo-okluzyjnego w ciągu 14 dni przed dostarczeniem świadomej zgody <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 90 pacjentów Grupa B: 92 pacjentów Grupa C: 92 pacjentów</p>	<p>Interwencja: wokselotor</p> <p>Grupa A: wokselotor 1500 mg/dzień Grupa B: wokselotor 900 mg/dzień</p> <p>Komparator:</p> <p>Grupa C: placebo</p> <p>W stosunku do wszystkich pacjentów stosowano najlepszy kliniczny standard opieki (ang. <i>best clinical standard of care</i>)*</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Wskaźnik odpowiedzi Hb (ang. <i>hemoglobin response</i>) definiowany jako wzrost stężenia Hb o > 1 g/dL od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia, - zmiana markerów laboratoryjnych hemolizy (poziom bilirubiny pośredniej, bezwzględna i procentowa liczba retikulocytów, stężenie LDH) w 24 tygodniu leczenia, - roczny wskaźnik częstości występowania VOC - częstość występowania epizodów ciężkiej anemii (severe anaemic episodes) zdefiniowanych jako stężenie Hb $< 5,5$ g/dL w dowolnym momencie badania <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia Hb oraz markerów hemolizy od wartości wyjściowej do 72 tygodnia leczenia, - czas do wystąpienia pierwszego VOC, - częstotliwość występowania oraz czas do pierwszej transfuzji krwinek czerwonych, - czas do wystąpienia pierwszego ACS lub zapalenia płuc, - ciężkość choroby (mierzona według <i>Sickle Cell Disease Severity Measure</i>), - stosowanie opioidów w okresie leczenia,

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Komparator	Punkty końcowe
				- jakość życia związana ze zdrowiem mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, - ocena stanu klinicznego pacjentów mierzona za pomocą CGI-C

* Standard opieki obejmował wszystkie zatwierdzone terapie stosowane w SCD: hydroksymocznik, L-glutamina, środki przeciwbólowe, transfuzje krwi (z wyjątkiem regularnych transfuzji krwi). Pacjenci otrzymujący regularne transfuzje krwi nie zostali włączeni do badania [38].

5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	The Effect of Voxelotor on Cerebral Hemodynamic Response in Children With Sickle Cell Anemia (VoxSCAN) NCT05018728	2	Rekrutacja	-	28.03.2022	-	12.2024	50	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05018728	-
NIE	Voxelotor Sickle Cell Exercise Study NCT04581356	4	Zakończone (completed)	-	21.09.2020	25.10.2021	29.12.2021	14	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581356	-
NIE	Hemolysis Related Complications in SCD. A Phase II Study With Voxelotor (HEMOPROVE)	2	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji (not yet recruiting)	-	15.01.2022 (Estimated Study Start Date)	15.01.2023	15.01.2024	30	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05199766	-

	NCT05199766									
NIE	Open-Label Extension of Voxelotor NCT04188509	3	Rejestracja zapraszanych uczestników	-	18.11.2019	-	01.2026	600	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04188509	-
NIE	Study to Assess the Effect of Long-term Treatment With Voxelotor in Participants Who Have Completed Treatment in Study GBT440-031 (034OLE) NCT03573882	3	Aktywne, nie rekrutuje	-	06.06.2018	-	10.2024	179	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03573882	-
NIE	Actigraphy Improvement With Voxelotor (ActIVe) Study (ActIVe) NCT04400487	4	Zakończone	-	23.10.2020	-	18.09.2022	25	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400487	-
NIE	A Voxelotor for Sickle Cell Anemia Patients at Highest Risk for Progression of Chronic Kidney Disease NCT04335721	1/2	Rekrutacja	-	16.03.2021	08.2023	08.2024	12	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335721	-
NIE	Resolution of Sickle Cell Leg Ulcers With Voxelotor (RESOLVE)	3	Rekrutacja	-	30.06.2022	19.12.2023	19.01.2024	80	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05561140	-

	NCT05561140									
NIE	Voxelotor Cerebral Hemodynamic Study NCT05228821	4	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji	-	02.2022 (estimated study start date)	11.2024	04.2025	150	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05228821	-
NIE	Voxelotor Neurocognitive Function Study NCT05228834	3	Rekrutacja	-	02.2022 (estimated study start date)	-	10.2023	80	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05228834	-
NIE	Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK and PD of Voxelotor in Patients With SCD NCT04247594	2	Przerwane Terminated (Data will not inform further development of Voxelotor)	-	09.01.2020	-	08.06.2021	6	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04247594	-
TAK	Study to Evaluate the Effect of Voxelotor Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease (GBT_HOPE) (GBT_HOPE) NCT03036813	3	Zakończone	-	12.2016	-	08.10.2019	449	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036813	07.01.2021
NIE	Study to Evaluate the Effect of GBT440 in Pediatrics With Sickle Cell Disease (HOPE Kids)	2	Rekrutacja	-	18.05.2016	-	12.2023	155	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02850406	-

	NCT02850406									
NIE	Study to Evaluate the Effect of GBT440 on TCD in Pediatrics With Sickle Cell Disease (HOPE Kids 2) NCT04218084	3	Rekrutacja	-	07.04.2021	-	03.2026	224	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04218084	-
NIE	Expanded Access to Voxelotor for Patients With Sickle Cell Disease Who Have No Alternative Treatment Options NCT03943615	Dostęp rozszerzony	Zatwierdzone na rynek	-	-	-	-	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03943615	-
NIE	Oxbryta® Product Registry An Observational Study Designed to Evaluate the Effect of Oxbryta in Individuals With SCD (PROSPECT) NCT04930445	-	Rekrutacja	-	12.11.2021	-	31.12.2028	1000	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04930445	-
NIE	Retrospective Real World Oxbryta® Data Collection and Analysis Study (RETRO) NCT04930328	-	Zakończone	-	31.03.2021	-	04.02.2022	224	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04930328	-

NIE	Expanded Access Protocol for Pediatric Patients With Sickle Cell Disease Who Have No Alternative Treatment Options NCT04724421	Dostęp rozszerzony	Dostępny Expanded Access Status Available :	-	-	-	-	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04724421	-
-----	---	--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---

W wyniku przeglądu badań odnaleziono 18 zarejestrowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania wkselotoru w populacji dzieci i/lub dorosłych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD), w tym jedno badanie HOPE (NCT03036813), które jest badaniem rejestracyjnym. Spośród znalezionych badań: 4 badania są zakończone, w 2 nie prowadzono jeszcze rekrutacji, 7 badań jest w fazie rekrutacji uczestników, jedno badanie jest na etapie rejestracji zapraszanych uczestników, jedno badanie aktywne (planowane zakończenie badań w 2024), jedno badanie przerwane oraz 2 badania dot. rozszerzonego dostępu. Jedno odnalezione badanie fazy 1/2, 4 badania fazy 2, 6 badań fazy 3, 3 badania fazy 4, 2 badania dotyczące rozszerzonego dostępu, a także jedno badanie obserwacyjne prospektywne zaprojektowane w celu oceny działania produktu Oxbryta u osób z SCD w warunkach rzeczywistych oraz jedno badanie obserwacyjne retrospektywne, którego celem było zebranie i analiza danych dotyczących stosowania produktu Oxbryta u pacjentów z SCD w warunkach rzeczywistych

5.4. Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badania HOPE wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie, tj. badania HOPE (badanie RCT, trzymiarne, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe).

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako < niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

WNIOSKI:

Jakość badania HOPE oceniono według narzędzi The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 2 z 5 domen, pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oraz ryzyko błędu przy selekcji raportowania wyniku, a także wysokie ryzyko błędu systematycznego w 1 z 5 domen, tj. ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

5.4.2. Opis komparatora

Badanie rejestracyjne było badaniem, w którym pacjenci przyjmujący wokseltor zostali porównani z pacjentami z grupy placebo. Zarówno do grupy otrzymującej interwencję, jak i do grupy otrzymującej placebo zostali włączeni pacjenci przyjmujący stałe dawki HU od przynajmniej 3 miesięcy przed wyrażeniem świadomej zgody (randomizacja do badania ze stratyfikacją ze względu na stosowanie HU). Kwalifikujący się pacjenci, którzy przyjmowali HU mogli kontynuować leczenie hydroksymocznikiem przez cały okres badania.

W stosunku do wszystkich pacjentów stosowano najlepszy kliniczny standard opieki (ang. *best clinical standard of care*). Standard opieki obejmował wszystkie zatwierdzone terapie stosowane w SCD: hydroksymocznik, L-glutamina, środki przeciwbólowe, transfuzje krwi (z wyjątkiem regularnych transfuzji krwi). Pacjenci otrzymujący regularne transfuzje krwi nie zostali włączeni do badania.

W badaniu nie uwzględniono regularnych transfuzji preparatów krwi jako komparatora.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności – nie oceniano
- Jakości życia:
 - jakość życia związana ze zdrowiem mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L,
 - ocena stanu klinicznego pacjentów mierzona za pomocą CGI-C
- Wyleczenia – nie oceniano (celem terapii nie jest wyleczenie pacjentów)
- Pozostałe (punkty końcowe)/Surogatowe:

- - Wskaźnik odpowiedzi Hg (hemoglobin response) definiowany jako wzrost stężenia Hb o > 1 g/dL
- zmiana stężenia hemoglobiny
- markery laboratoryjne hemolizy (poziom bilirubiny pośredniej, bezwzględna i procentowa liczba retikulocytów, stężenie LDH)
- roczny wskaźnik częstości występowania VOC
- częstość występowania epizodów ciężkiej anemii (severe anaemic episodes) zdefiniowanych jako stężenie Hb < 5,5 g/dL w dowolnym momencie badania
- czas do wystąpienia pierwszego VOC,
- częstotliwość występowania oraz czas do pierwszej transfuzji krwinek czerwonych,
- czas do wystąpienia pierwszego ACS lub zapalenia płuc,
- ciężkość choroby (mierzona według Sickle Cell Disease Severity Measure),

W badaniu HOPE pierwszorzędowy punkt końcowy nie był klinicznie istotnym punktem końcowym. W publikacji Howard 2021 [**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**] w rozdziale dotyczącym metodyki wymieniono eksploracyjne punkty końcowe, natomiast w publikacji przedstawiono wyniki jedynie dla kilku ze wskazanych w metodyce. Nie przedstawiono wyników dla większości istotnych klinicznie punktów końcowych.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Zmiany w protokole badania:
 - po wynikach otrzymanych w analizie okresowej nastąpiło odśledzenie zespołowi badawczemu 1 grupy uczestników badania (N=62) po 12 tygodniach w celu określenia odpowiedzi na dawkę, a także wyboru drugorzędowych punktów końcowych; na podstawie niniejszej analizy okresowej potencjalny drugorzędowy punkt końcowy (oceniany przez pacjenta – pacjent reported) został przeniesiony do eksploracyjnych punktów końcowych;
 - dodano punkt końcowy CGIC dla oceny jakości życia (tylko część pacjentów, N=162, została poddana ocenie – powyższe utrudnia interpretację wyników);
 - kilka ważnych drugorzędowych punktów końcowych określono jako eksploratory outcome - wyniki traktuje się jako wspierające a nie potwierdzające skuteczność kliniczną leczenia.
- W badaniu rejestracyjnym nie wykazano czy obserwowany wzrost stężenia Hb przekłada się na lepsze dotlenienie tkanek. W badaniu nie przedstawiono dowodów wskazujących na znaczenie kliniczne obserwowanego wzrostu stężenia Hb i spadku parametrów hemolizy oraz długoterminowych korzyści z leczenia. Co prawda dane literaturowe wskazują, na zależność pomiędzy stężeniem Hb u pacjentów z SCD, a efektem klinicznym, jednak nie zostało to wykazane w badaniu HOPE.
- Badanie HOPE nie było zaprojektowane w celu oceny wpływu leczenia na VOC. Zgodnie z kryteriami włączenia kwalifikowano pacjentów, którzy mieli co najmniej 1 VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Wymagana minimalna wyjściowa wartość VOC jest za niska do oceny wpływu wkselotoru na ryzyko VOC. Wśród osób włączonych do badania 39% pacjentów z grupy otrzymującej wkselotor i 42% z grupy placebo miało historię tylko 1 VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy, co utrudnia wnioskowanie o skuteczności w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia VOC.
- Pomimo wykazania znamienych statystycznie różnic w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (surogatowy punkt końcowy - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wzrost stężenia Hb o >1g/dl), nie wykazano znamienych różnic w zakresie punktów końcowych odzwierciedlających ciężkość choroby i jakość życia.

- Zgłoszone przez pacjentów wyniki wyjściowe (PRO) wskazują, że większość pacjentów w badaniu miała stosunkowo niewiele ograniczeń, co utrudnia wykrycie jakiegokolwiek poprawy w stosunku do wartości wyjściowych.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Poniżej przedstawiono główne ograniczenia badania rejestracyjnego HOPE:

- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupie otrzymującej wokseltor vs placebo:
 - mediana wieku: 24 vs 28 lat
 - przedział wiekowy: 12-59 vs 12-64
 - płeć: 64% kobiet, 36% mężczyzn vs 54% kobiet, 46% mężczyzn
 - genotyp: HbSS 68% vs 80%, HbSβ^o 20% vs 12%, HbSβ+ 8% vs 3%, HbSC 3% vs 2%, inne 1% vs 2%
- Dysproporcje w charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupie otrzymującej wokseltor:
 - wiek: pacjenci w wieku do 18 r.ż. stanowili 16% (14 z 90) uczestników badania, pacjenci w wieku 18-65 lat stanowili 84% (76 z 90) uczestników badania
 - osoby rasy czarnej stanowiły największy odsetek pacjentów (66%), natomiast osoby rasy białej stanowiły 13% uczestników badania
 - największy odsetek uczestników badania miał genotyp HbSS (68%), pozostali uczestnicy mieli następujące genotypy: HbSβ^o 20%, HbSβ+ 8%, HbSC 3%, inne 1%
- Dysproporcje w charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupie otrzymującej placebo:
 - wiek: pacjenci w wieku do 18 r.ż. stanowili 18% (17 z 92) uczestników badania, pacjenci w wieku 18-65 lat stanowili 82% (75 z 92) uczestników badania
 - osoby rasy czarnej stanowiły największy odsetek pacjentów (68%), natomiast osoby rasy białej stanowiły 5% uczestników badania
 - największy odsetek uczestników badania miał genotyp HbSS (80%), pozostali uczestnicy mieli następujące genotypy: HbSβ^o 12%, HbSβ+ 3%, HbSC 2%, inne 2%
- Brak szczegółowych informacji odnośnie stosowanego leczenia dodatkowego.
- Wskazanie rejestracyjne dotyczy osób dorosłych, natomiast kryterium włączenia do badania był wiek do 65 r.ż., przy czym należy zaznaczyć, iż w żadnej z badanych grup nie było osób w tym wieku, najstarsi uczestnicy badania byli w wieku 59 i 64 lat odpowiednio w grupie otrzymującej wokseltor oraz placebo.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badań HOPE jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji. Brak również danych oceniających jakość życia pacjentów po długotrwałej terapii wokseltorem.

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne HOPE produktu leczniczego Oxbryta (wokseltor) stosowanego w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem. to trójramienne badanie z randomizacją III fazy z zastosowaniem placebo. Liczebność próby badanej wyniosła 274 pacjentów. Główne ograniczenie badania to różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupie otrzymującej wokseltor vs placebo, dysproporcje w

charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupie otrzymującej wokselotor, a także w grupie placebo, brak szczegółowych informacji odnośnie stosowanego leczenia dodatkowego. W badaniu HOPE brak jest punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie był klinicznie istotnym punktem końcowym. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji. Brak również danych oceniających jakość życia pacjentów po długotrwałej terapii wokselotorem.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu 274 pacjentów przydzielono losowo do 3 grup:

1. Pacjenci otrzymujący wokseltor w dawce 1500 mg/dzień: N=90, spośród których 88 (98%) otrzymało przydzieloną interwencję
2. Pacjenci otrzymujący wokseltor w dawce 900 mg/dzień: N=92, spośród których 92 (100%) otrzymało przydzieloną interwencję
3. Pacjenci otrzymujący placebo: N=92, spośród których 91 (99%) otrzymało przydzieloną interwencję

Ponadto wszyscy pacjenci zostali objęci standardową opieką, która obejmowała wszystkie zatwierdzone terapie stosowane w SCD: hydroksymocznik, L-glutamina, środki przeciwbólowe, transfuzje krwi (z wyjątkiem regularnych transfuzji krwi). Pacjenci otrzymujący regularne transfuzje krwi nie zostali włączeni do badania.

Badanie HOPE jest badaniem trzyramiennym, natomiast dawka rejestracyjna produktu leczniczego Oxbritya wynosi 1500 mg/dzień.

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne podsumowujące wyniki z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. W tabelach zastosowano oznaczenie graficzne wyników według następującego schematu:

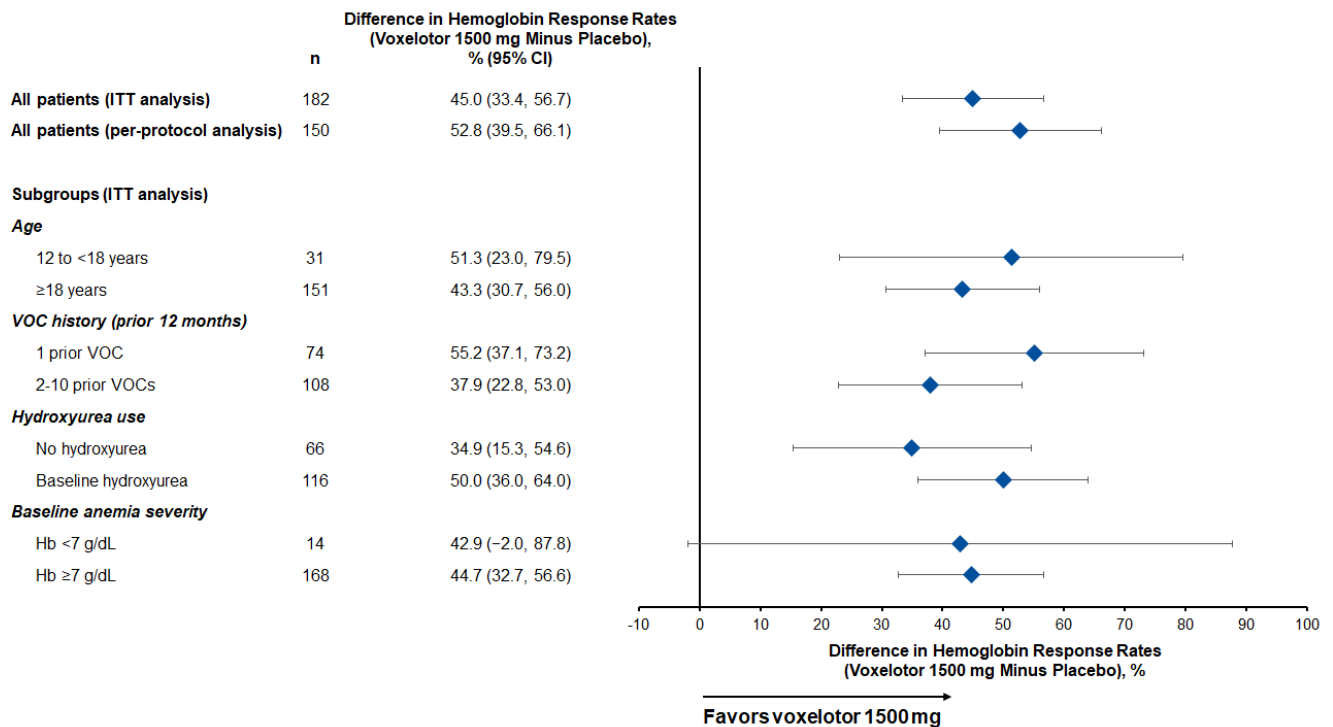
Tabela 15. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

Wskaźnik odpowiedzi Hb (ang. *hemoglobin response*) definiowany jako wzrost stężenia Hb o > 1 g/dL od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia:

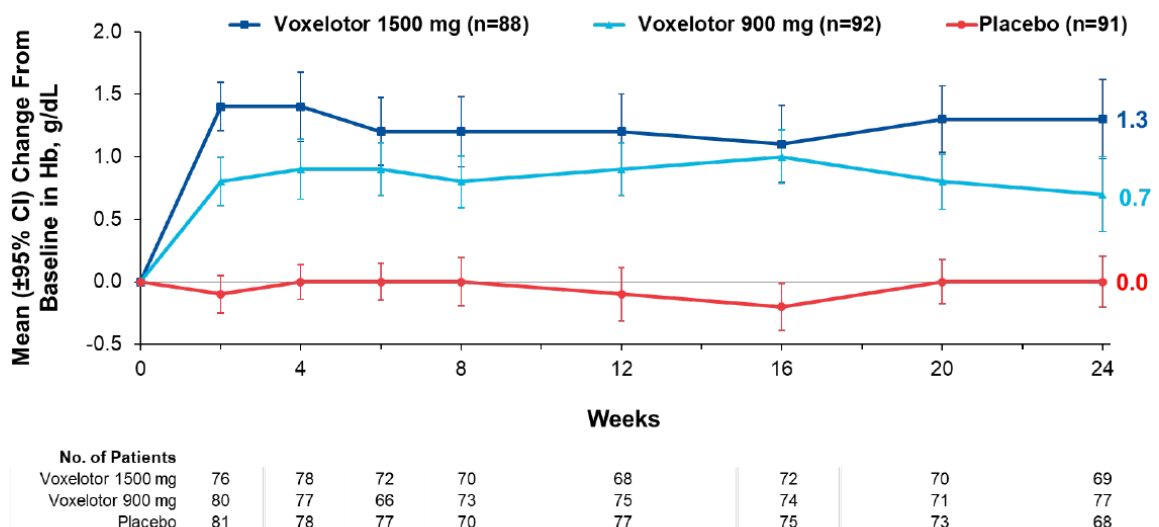
Analiza ITT (*intention-to-treat*) wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy odsetkiem pacjentów, u których wykazano odpowiedź hemoglobiny w grupie otrzymującej 1500 mg wokseltoru (51%, 46 z 90) w porównaniu z grupą placebo (7%, 6 z 92) ($p < 0,001$). Dodatkowo wykonano analizę PP (*per-protocol analysis*). Procent uczestników badania, u których zaobserwowano osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego wynosił: 59% (44 z 74) w grupie otrzymującej 1500 mg wokseltoru, 38% (30 z 79) w grupie otrzymującej 900 mg wokseltoru oraz 9% (7 z 76) w grupie placebo. Różnicę pomiędzy odsetkiem uczestników, u których wykazano odpowiedź hemoglobiny w grupie pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru w porównaniu do grupy placebo w zależności od określonych parametrów przedstawiono na Rysunek 3



Rysunek 3. Różnice pomiędzy odsetkiem uczestników, u których wykazano odpowiedź hemoglobiny w grupie pacjentów otrzymujących 1500 mg wkselotoru w porównaniu do grupy placebo według podgrup (populacja zgodna z ITT) [39]

Drugorzędowe punkty końcowe:

Zmiana stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tygodniu leczenia: analiza ITT wykazała zmianę stężenia Hb wynoszącą 1,1 g/dL ($p < 0,001$ w porównaniu do placebo) w grupie otrzymującej 1500 mg wkselotoru, 0,6 g/dL w grupie otrzymującej 900 mg wkselotoru oraz -0,1 g/dL w grupie placebo. Dodatkowo wykonano analizę PP (per-protocol analysis), w której wykazano zmianę stężenia Hb wynoszącą 1,3 g/dL w grupie otrzymującej 1500 mg wkselotoru, 0,7 g/dL w grupie otrzymującej 900 mg wkselotoru oraz 0 g/dL w grupie placebo. Zmianę stężenia Hb w poszczególnych tygodniach leczenia przedstawiono na Rysunek 4



Rysunek 4. Zmiana stężenia Hb od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia – analiza PP.

Zmiana markerów laboratoryjnych hemolizy (poziom bilirubiny pośredniej, bezwzględna i procentowa liczba retikulocytów, stężenie LDH) w 24 tygodniu leczenia: szczegółowe wyniki analizy ITT przedstawiono w tabeli

Roczny wskaźnik częstości występowania VOC: analizowany wskaźnik wynosił 2,77 w grupie otrzymującej 1500 mg wokseltoru, 2,76 w grupie otrzymującej 900 mg wokseltoru oraz 3,19 w grupie placebo. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Nie odnaleziono wyników dotyczących częstości występowania **epizodów ciężkiej anemii** (severe anaemic episodes, zdefiniowanych jako stężenie Hb < 5,5 g/dL w dowolnym momencie badania). Wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w final clinical study report.

Eksploracyjne punkty końcowe:

Wyniki analizy dotyczącej eksploracyjnych punktów końcowych opracowano na podstawie Howard 2021 [Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.] oraz EMA EPAR [5] i przedstawiono w Tabeli 16. Nie wszystkie spośród wymienionych w metodyce eksploracyjnych punktów końcowych zostały przeanalizowane w ww. źródłach. Nie odnaleziono m.in. informacji na temat: czasu do wystąpienia pierwszego VOC, częstotliwości występowania oraz czasu do pierwszej transfuzji krwinek czerwonych, czasu do wystąpienia pierwszego ACS lub zapalenia płuc, ciężkości choroby (mierzonej według Sickle Cell Disease Severity Measure) oraz stosowania opioidów w okresie leczenia.

Tabela 16. Wyniki analizy ITT punktów końcowych badania HOPE

Zdarzenie	Wokseltor 1500 mg	Wokseltor 900 mg	Placebo	Wokseltor 1500 mg vs placebo	
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
	% pacjentów (95% CI)			Współczynnik RR (95% CI) [^]	NNT [^]
wzrost stężenia hemoglobiny o >1 g/dl od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia	51% (41; 61) *	33% (23; 42)*	7% (1; 12)	7,84 (3,52; 17,43)*	3
Drugorzędowe punkty końcowe					
	LS mean (95% CI)				
zmiana stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tygodniu leczenia	1,1 g/dL (0,9; 1,4) *	0,6 g/dL (0,3; 0,8)*	-0,1 g/dL (-0,3; 0,2)		
zmiana stężenia bilirubiny pośredniej w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tygodniu leczenia	-29,1% (-35,9; -22,2)*	-20,3% (-27,1; -13,6)*	-3,2% (-10,1; 3,8)		
zmiana stężenia bezwzględnej liczby retikulocytów, w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tygodniu leczenia	-8,0% (-18,1; 2,1)	5,1% (-4,9; 15,2)	3,1% (7,0; 13,2)		
zmiana stężenia odsetka ret kulocytów w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tygodniu leczenia	-19,9% (-29,0; -10,9)*	-1,3% (-10,3; 7,7)	4,5% (-4,5; 13,6)		
zmiana stężenia LDH w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tygodniu leczenia	-4,5% (-11,9; 2,8)	1,4% (-5,9; 8,7)	3,4% (-4,0; 10,9)		
roczny wskaźnik częstości występowania VOC	2,77 (2,15; 3,57)	2,76 (2,15; 3,53)	3,19 (2,50; 4,07)		
Eksploracyjne punkty końcowe (wybrane)					
	LS mean (95% CI)				
zmiana stężenia Hb od wartości wyjściowej do 72 tygodnia leczenia	1,0 g/dL (0,7; -1,3) *	0,5 g/dL (0,3; -0,8)	0,0 g/dL (-0,3; 0,3)		
zmiana stężenia bilirubiny pośredniej w stosunku do wartości	-23,9 (-33,5; -14,3)*	15,2 (-24,4; 6,0)	-2,7 (-7,0; 12,3)		

wyjściowej w 72 tygodniu leczenia**						
zmiana stężenia bezwzględnej liczby retikulocytów, w stosunku do wartości wyjściowej w 72 tygodniu leczenia**		3,4 (-9,2; 15,9)	14,7 (2,5; 26,9)	9,1 (-3,3, 21,5)		
zmiana stężenia odsetka ret kulocytów w stosunku do wartości wyjściowej w 72 tygodniu leczenia**		-7,6 (-18,5; 3,3)	3,5 (-7,1; 14,0)	11,0 (0,2; 21,8)		
zmiana stężenia LDH w stosunku do wartości wyjściowej w 72 tygodniu leczenia**		-1,1 (-7,5; 5,3)	-5,6 (-11,8; 0,5)	3,8 (-2,5; 10,0)		
		% pacjentów			Współczynnik RR (95% CI)^	NNT^
ocena stanu klinicznego pacjentów mierzona za pomocą CGI-C	„bardzo duża poprawa” lub „umiarkowana poprawa”	74% pacjentów (p=0.0057)	55% pacjentów	47% pacjentów	1,56 (1,12; 2,18) p=0,008	4
	„bez zmian”, „minimalnie gorzej”, „umiarkowanie gorzej” lub „very much worse”	11% pacjentów	22% pacjentów	41% pacjentów	0,27 (0,12; 0,63) p=0,002	4
jakość życia związana ze zdrowiem mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L		0,86 (SD 0,12)	0,86 (SD 0,18)	0,86 (SD 0,19)	-	-

* p<0,001 w porównaniu do placebo, ** opracowano na podstawie EMA EPAR [5], ^obliczenia własne Agencji (RR- risk ratio, NNT – number needed to treat)

PODSUMOWANIE

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy odsetkiem pacjentów, u których wzrost stężenia hemoglobiny >1g/dL w grupie otrzymującej 1500 mg wokseltoru w porównaniu z grupą placebo:

- 51,1% (95% CI: 41; 61) vs 6,5% (95% CI: 1; 12; p<0,001) – analiza ITT

- 59% vs 9% - analiza PP

Zmiana stężenia Hb wynosiła 1,1 g/dL (95% CI: 0,9; 1,4) w grupie otrzymującej 1500 mg wokseltoru oraz -0,1 g/dL (95% CI: -0,3; 0,2) w grupie placebo, wynik był istotny statystycznie (p<0,001).

Wzrost stężenia Hb wykazano już w pierwszych 2 tygodniach badania i utrzymywał się do 72 tygodnia badania. Wyniki z fazy OLE wskazują na trwałość odpowiedzi na leczenie w zakresie stężenia Hb u pacjentów otrzymujących wokseltor w badaniu HOPE, a także na wzrost stężenia Hb u pacjentów, którzy w badaniu HOPE otrzymywali placebo.

U pacjentów w grupie otrzymującej 1500 mg wokseltoru wykazano istotną statystycznie poprawę parametrów laboratoryjnych hemolizy w 24 i 72 tygodniu leczenia w porównaniu do grupy placebo.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w całkowitej liczbie oraz rocznym wskaźniku występowania VOC w czasie leczenia pomiędzy badanymi grupami.

Ocena jakości życia za pomocą CGIC wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy zaobserwowali bardzo dużą lub umiarkowaną poprawę w ciągu 72 tyg. leczenia (74% pacjentów w grupie wokseltoru vs 47% pacjentów w grupie placebo, p=0.0057). Należy jednak zauważyć, że tylko część pacjentów (N=162) została poddana ocenie, co znacznie utrudnia interpretację wyników.

W badaniu HOPE nie analizowano wpływu ocenianej technologii na przeżycie oraz wyleczenie. Punkty końcowe dotyczące jakości życia były drugorzędowymi bądź eksploracyjnymi punktami końcowymi.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza pierwotna (przeprowadzona, gdy ostatni uczestnik badania osiągnął 24 tydzień leczenia) wykazała, iż zdarzenie niepożądane nie związane z SCD, które wystąpiły lub nasiliły się (worsened) podczas badania wystąpiły u 94% (83 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru, 93% (86 z 92) pacjentów otrzymujących 900 mg wokseltoru oraz 89% (81 z 91) pacjentów z grupy placebo. Analiza wykonana wśród pacjentów, którzy ukończyli 72 tydzień leczenia wykazała, iż zdarzenie niepożądane nie związane z SCD, które wystąpiły lub nasiliły się (worsened) podczas badania wystąpiły u 97% (85 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru, 93% (86 z 92) pacjentów otrzymujących 900 mg wokseltoru oraz 90% (82 z 91) pacjentów z grupy placebo.

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania $\geq 10\%$ podsumowano w Tabeli 18. Wykluczono zdarzenia niepożądane związane z SCD: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem (sickle cell anemia with crisis), ACS, zapalenie płuc, priapizm, osteonekroza.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane nie związane z SCD, których częstość występowania $\geq 10\%$

Zdarzenie niepożądane	24 tyg.			72 tyg.		
	Wokseltor, 1500 mg (N = 88)	Wokseltor, 900 mg (N = 92)	Placebo (N = 91)	Wokseltor, 1500 mg (N = 88)	Wokseltor, 900 mg (N = 92)	Placebo (N = 91)
	N (%)					
Jakiegokolwiek zdarzenie	83 (94)	86 (93)	81 (89)	85 (97)	86 (93)	82 (90)
Ból głowy	23 (26)	14 (15)	20 (22)	28 (32)	20 (22)	23 (25)
Biegunka	18 (20)	16 (17)	9 (10)	20 (23)	17 (18)	10 (11)
Nudności	15 (17)	15 (16)	9 (10)	17 (19)	17 (18)	9 (10)
Ból stawów	13 (15)	11 (12)	11 (12)	19 (22)	14 (15)	13 (14)
Infekcja górnych dróg oddechowych	12 (14)	17 (18)	10 (11)	13 (15)	22 (24)	14 (15)
Ból brzucha	12 (14)	13 (14)	7 (8)	13 (15)	13 (14)	10 (11)
Zmęczenie	12 (14)	12 (13)	9 (10)	12 (14)	13 (14)	12 (13)
Wysypka	12 (14)	10 (11)	9 (10)	13 (15)	13 (14)	10 (11)
Pyreksja (gorączka)	11 (12)	10 (11)	6 (7)	13 (15)	12 (13)	7 (7)
Ból kończyn	10 (11)	18 (20)	16 (18)	12 (14)	20 (22)	19 (21)
Ból pleców	10 (11)	13 (14)	10 (11)	15 (17)	13 (14)	12 (13)
Wymioty	10 (11)	12 (13)	11 (12)	11 (13)	13 (14)	15 (16)
Ból	8 (9)	10 (11)	6 (7)	15 (17)	15 (16)	18 (20)
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	7 (8)	12 (13)	8 (9)	10 (11)	13 (14)	10 (11)
Ból w górnej części brzucha	6 (7)	11 (12)	6 (7)	8 (9)	14 (15)	6 (6)
Infekcje dróg moczowych	-	-	-	9 (10)	6 (6)	13 (14)
Kaszel	-	-	-	8 (9)	6 (7)	10 (11)

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy odsetkiem uczestników w poszczególnych grupach, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z SCD. Analiza pierwotna (przeprowadzona, gdy ostatni uczestnik badania osiągnął 24 tydzień leczenia) wykazała, iż zdarzenia niepożądane związane z SCD wystąpiły u 76% (67 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokselotoru, 73% (67 z 92) pacjentów otrzymujących 900 mg wokselotoru oraz 73% (66 z 91) pacjentów z grupy placebo. Analiza wykonana wśród pacjentów, którzy ukończyli 72 tydzień leczenia wykazała, iż zdarzenia niepożądane związane z SCD wystąpiły u 78% (69 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokselotoru, 75% (67 z 92) pacjentów otrzymujących 900 mg wokselotoru oraz 80% (73 z 91) pacjentów z grupy placebo

Po osiągnięciu przez wszystkich uczestników badania 24 tygodnia leczenia u 4 pacjentów wystąpiły **zdarzenia niepożądane skutkujące śmiercią** (fatal adverse events), w tym u 1 pacjenta otrzymującego 1500 mg wokselotoru, 1 pacjenta otrzymującego 900 mg wokselotoru oraz 2 pacjentów z grupy placebo. Natomiast po osiągnięciu przez wszystkich uczestników 72 tygodnia leczenia ilość pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane skutkujące śmiercią wzrosła i wynosiła po 2 pacjentów w każdej grupie. Wszystkie te zdarzenia zostały uznane przez badaczy jako niezwiązane ze stosowanym lekiem lub placebo.

Spośród 274 pacjentów, 62 pacjentów (23%) **przerwało leczenie** w okresie 24 tygodni, natomiast 74 pacjentów (27%) w okresie 72 tygodni. W Tabeli 19 podsumowano dane dotyczące ilości pacjentów, którzy przerwali badanie oraz przyczyn decyzji o przerwaniu badania.

Tabela 18. Przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych grupach.

Przyczyna	24 tyg.			72 tyg.		
	Wokselotor, 1500 mg (N = 88)	Wokselotor, 900 mg (N = 92)	Placebo (N = 91)	Wokselotor, 1500 mg (N = 88)	Wokselotor, 900 mg (N = 92)	Placebo (N = 91)
	N					
Jakakolwiek przyczyna	24	19	19	25	24	25
Zdarzenia niepożądane	9	5	5	11	8	7
Wycofanie zgody	5	11	8	6	10	9
Wycofanie przez badacza	1	2	1	1	2	1
Utracenie możliwości obserwacji (was lost to follow-up)	1	1	-	-	1	-
Nieprzestrzeganie zasad	5	-	1	6	1	3
Ciąża	-	-	1	-	-	1
Inne	3	-	3	1	2	4

Możliwe działania niepożądane (na podstawie ChPL)

W Tabeli 20 przedstawiono możliwe działania niepożądane obserwowane w badaniach HOPE, które wystąpiły u pacjentów leczonych wokselotorem 1500 mg podczas 72-tygodniowego czasu leczenia. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania w podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 19. Działania niepożądanych w badaniu HOPE (na podstawie ChPL)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane ^a	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha ^b Nudności	Zaburzenia żołądka i jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^c	Bardzo często

^a Działania niepożądane były 1. lub 2. stopnia według skali NCI, z wyjątkiem 3. stopnia w przypadku biegunki (n = 1), nudności (n = 1), wysypki (n = 1), wysypki uogólnionej (n = 3) i nadwrażliwości (n = 1).

^b Ból brzucha obejmował ból brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu.

^c Wysypka obejmowała wysypkę, pokrzywkę, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę świądową i wysypkę grudkową.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (31,8%), biegunka (22,7%) i ból brzucha (22,7%). Ciężkie działania niepożądane obejmują ból głowy (1,1%) i nadwrażliwość na lek (1,1%). **Trwałe odstawienie leku** z powodu działania niepożądanego wystąpiło u **2,3% pacjentów**.

Modyfikacje dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku) spowodowane działaniem niepożądanym miały miejsce u **13,6% pacjentów**, którzy otrzymywali wokselotor w badaniu HOPE.

Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) [40]

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP.

Działania mające na celu zminimalizowanie oraz dalsze scharakteryzowanie ryzyka:

- Szczegółowe informacje na temat ostrzeżeń (warnings), środków ostrożności oraz porad dotyczących prawidłowego stosowania produktu leczniczego zawarte w ulotce dołączonej do opakowania oraz w ChPL skierowane do pacjentów, a także pracowników służby zdrowia,
- Ważne wskazówki na opakowaniu leku,
- Zatwierdzona wielkość opakowania – ilość produktu leczniczego w opakowaniu jest tak dobrana, aby zagwarantować prawidłowe stosowanie leku,
- Status prawny leku – sposób w jaki pacjent zaopatruje się w produkt leczniczy (np. wydawany z przepisu lekarza)

Poza wymienionymi powyżej rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka w sposób ciągły są gromadzone i regularnie analizowane informacje o działaniach niepożądanych, w tym ocena okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER*), tak aby w razie potrzeby móc podjąć natychmiastowe działania.

Nadal brakuje informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego i muszą one zostać zebrane w następujących aspektach:

- bezpieczeństwo stosowania przez kobiety w ciąży oraz karmiące,
- bezpieczeństwo stosowania przez pacjentów z SCD oraz schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. end-stage renal disease) wymagających dializoterapii
- bezpieczeństwo długoterminowe
- bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym pacjentów z HIV oraz ESRD,
- interakcji z następującymi produktami leczniczymi: substraty OATP1B1 (OATP, ang. organic anion transporting polypeptide), OAT3 (OAT, ang. *organic anion transporter*) i MATE1 (MATE, ang. multidrug and toxin extrusion) oraz substraty CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

W celu określenia bezpieczeństwa długoterminowego prowadzone jest badanie GBT440-034 będące fazą OLE badania HOPE.

W celu określenia interakcji wkselotoru z substratami CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 oraz substratami OATP1B1, OAT3, MATE1 prowadzone są dwa badania 1 fazy: GBT440-0120 oraz GBT440-0121.

Komunikaty bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych technologii lekowej Oxbryta (wkselotor), w dniu 02.03.2023 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

WNIOSKI:

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ich ciężkość były podobne w grupach otrzymujących wkselotor i placebo. Analiza bezpieczeństwa po 24 tygodniu leczenia wykazała, iż **zdarzenia niepożądane nie związane z SCD** wystąpiły u 94% (83 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wkselotoru oraz 89% (81 z 91) pacjentów z grupy placebo. Po 72 tygodniu leczenia zdarzenia niepożądane nie związane z SCD, wystąpiły u 97% (85 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wkselotoru oraz 90% (82 z 91) pacjentów z grupy placebo. Analiza bezpieczeństwa po 24 tygodniu leczenia wykazała, iż **zdarzenia niepożądane związane z SCD** wystąpiły u 76% (67 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wkselotoru oraz 73% (66 z 91) pacjentów z grupy placebo. Po 72 tygodniu leczenia zdarzenia niepożądane związane z SCD wystąpiły u 78% (69 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wkselotoru oraz 80% (73 z 91) pacjentów z grupy placebo. Wszystkie te zdarzenia zostały uznane przez badaczy jako niezwiązane ze stosowanym lekiem lub placebo.

Spśród 274 pacjentów, 62 pacjentów (23%) **przerwało leczenie** w okresie 24 tygodni, natomiast w okresie 72 tygodni liczba ta wzrosła do 74 pacjentów (27%).

ChPL wskazuje, iż najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (31,8%), biegunka (22,7%) i ból brzucha (22,7%). Ciężkie działania niepożądane obejmują ból głowy (1,1%) i nadwrażliwość na lek (1,1%). Trwałe odstawienie leku z powodu działania niepożądanego wystąpiło u 2,3% pacjentów. Modyfikacje dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku) spowodowane działaniem niepożądanym miały miejsce u 13,6% pacjentów, którzy otrzymywali wkselotor w badaniu HOPE.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Wyniki RCT HOPE wskazują na znamienne statystycznie różnice w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego zdefiniowanego jako wzrost stężenia hemoglobiny o > 1 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej. Kryteria pierwszorzędnego punktu końcowego spełniło 51% pacjentów w grupie wkselotoru oraz 7% w grupie placebo. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to surogatowy punkt końcowy.

Istotne statystycznie różnice odnotowano również dla:

- drugorzędowych, surogatowych punktów końcowych, tj.: średniej zmiany stężenia Hb, bilirubiny pośredniej oraz procentowej liczby retikulocytów od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia,
- eksploracyjnych, surogatowych punktów końcowych, tj.: średniej zmiany stężenia Hb, bilirubiny pośredniej oraz procentowej liczby retikulocytów od wartości wyjściowej do 72 tygodnia leczenia.

W zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych znamiennej statystycznie poprawę w grupie pacjentów leczonych wkselotorem w porównaniu do placebo stwierdzono w zakresie oceny stanu klinicznego pacjentów mierzonego za pomocą CGI-C. Na bardzo dużą poprawę lub umiarkowaną poprawę wskazało 74% pacjentów w grupie wkselotoru oraz 47% pacjentów w grupie placebo ($p=0,0057$).

Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w zakresie drugorzędowego, istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. rocznego wskaźnika częstości występowania VOC.

Nie odnaleziono wyników dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych:

- drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego częstości występowania epizodów ciężkiej anemii (severe anaemic episodes),
- wybranych eksploracyjnych punktów końcowych, tj.: czasu do wystąpienia pierwszego VOC, częstości występowania oraz czasu do pierwszej transfuzji krwinek czerwonych, czasu

do wystąpienia pierwszego ACS lub zapalenia płuc, ciężkości choroby (mierzonej według Sickle Cell Disease Severity Measure) oraz stosowania opioidów w okresie leczenia.

Zdarzenia niepożądane niezwiązane z SCD wystąpiły u 97% pacjentów przyjmujących wokseltor oraz 90% pacjentów w grupie placebo. Najczęstsze zdarzenie niepożądane niezwiązane z SCD, z częstością występowania $\geq 20\%$, zaobserwowane w badaniu rejestracyjnym to ból głowy, biegunka, ból stawów, infekcja górnych dróg oddechowych oraz ból kończyn. Spośród zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z SCD jedno było 4 stopnia, dwa 5 stopnia w grupie wokseltoru oraz trzy 4 stopnia i jedno 5 stopnia w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z SCD wystąpiły u 78% pacjentów przyjmujących wokseltor oraz 80% pacjentów w grupie placebo. Zarówno w grupie otrzymującej wokseltor, jak i w grupie placebo wystąpiły po 2 zdarzenia niepożądane, których skutkiem była śmierć pacjenta, przy czym zostały one ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1. Dane wejściowe do modelu

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

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL. Zalecana dawka leku Oxbritya to 1500 mg (trzy tabletki powlekane po 500 mg) przyjmowane doustnie raz na dobę. Zalecana dawka produktu u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat jest taka sama jak u dorosłych.
- Produkt leczniczy jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt leku, nie uwzględniono innych kosztów dodatkowych (w tym kosztu hydroksymocznika).
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 20.01.2023, dane o cenie leku były dostępne dla 1 kraju (Wielka Brytania).
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r. wynoszącego 4,697 PLN za 1 EUR (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09).[41] Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.

Tabela 20. Dane dotyczące kosztów leku Oxbritya na podstawie danych z bazy EURIPID (w zł)

Kraj	Cena w zł	Cena hurtowa brutto	Cena za 1 tabletkę	Cena za 1 mg
Wielka Brytania	31 669,16 zł	33 752,29 zł	375,03 zł	0,75 zł

7.2.2. Wyniki

W tabeli poniżej przedstawiono koszt leczenia produktem leczniczym Oxbritya w dwóch horyzontach czasowych.

Tabela 21. Dane dotyczące kosztów leczenia produktem leczniczym Oxbritya w rocznym oraz dwuletnim horyzoncie czasowym.

Okres	DAWKA [mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	Koszt 1 mg substancji	KOSZT cyklu [zł]	LICZBA CYKLI w analizowanym horyzoncie czasowym	DAWKA w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	KOSZT terapii w analizowanym horyzoncie czasowym [zł]
365 dni	1500	1	1	0,75 zł	1 125,08 zł	365	547 500	410 652,85 zł
730 dni	1500	1	1	0,75 zł	1 125,08 zł	730	1 095 000	821 305,71 zł

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują, że koszt płatnika rocznej terapii na 1 pacjenta wyniesie 410 652,85 zł, bez względu na populację (zalecana dawka to 1500 mg leku zarówno dla dzieci > 12 lat, jak i dorosłych).

Dla porównania, w raporcie ICER 2020 [35] szacowane roczne koszty netto leczenia wokselotorem na pacjenta określono na 92 584 USD (co odpowiada 407 369,60 PLN, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 09.01.2023 r., wynoszącym 1 USD = 4,40 PLN)[34].

W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów terapii hydroksymocznikiem, ponieważ w badaniu rejestracyjnym HOPE większość pacjentów włączonych do badania (64% w grupie otrzymującej 1500 mg wokselotoru oraz 63% w grupie placebo) otrzymywała stałe dawki HU przynajmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. W celu eliminacji różnic pomiędzy grupami zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na przyjmowanie hydroksymocznika. W związku z czym terapia hydroksymocznikiem nie wpływa na koszt leczenia produktem Oxbryta.

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 Oxbryta.

7.3. Model farmakoekonomiczny

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

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Oxbryta (wokselotor) we wskazaniu: leczenie niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem, przeprowadzono przegląd medycznej bazy informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku nr 3 – Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych. Spośród odnalezionych publikacji nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych.

Przeprowadzono również wyszukiwanie wolnotekstowe. Odnaleziono jeden raport *Institute for Clinical and Economic Review 2020* oceniający następujące technologie: kryzalizumab, wokselotor oraz L-glutaminę u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Charakterystykę metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analiz ekonomicznych

Organizacja	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																												
ICER 2020 [42]	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową</p> <p><u>Interwencja:</u> kryzalizumab, wokselotor lub L-glutamina + standardowa opieka</p> <p><u>Komparator:</u> standardowa opieka (np. hydroksymocznik, transfuzje)</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3 % dla kosztów i efektów zdrowotnych</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> dożywni</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> społeczna i płatnika</p> <p><u>Typ analizy:</u> analiza efektywności kosztowej (CEA, ang. Cost Effectiveness Analysis)</p>	<p>wokselotor + standardowa opieka vs standardowa opieka</p> <p>kryzalizumab + standardowa opieka vs standardowa opieka</p> <p>L-glutamina + standardowa opieka vs standardowa opieka</p>	<p>Wynik analizy z perspektywy płatnika</p> <p>Koszty leczenia wokselotorem wynoszą około 1,1 mln USD na pacjenta w ciągu całego życia. Przewiduje się, że u pacjentów leczonych wokselotorem średni wzrost poziomu hemoglobiny wyniesie 1,2 g/dl, co przekłada się na mniejsze ryzyko wystąpienia ostrych i przewlekłych stanów chorobowych, w tym udaru mózgu, przewlekłej choroby nerek czy nadciśnienia płucnego.</p> <p><u>ICER dla porównania wokselotoru ze standardową opieką vs standardową opieką wyniósł:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 550 000 USD/LYG, - 589 000 USD/evLYG - 1 100 000 USD/QALY. <p>Leczenie kryzalizumabem, wokselotorem, L-glutaminą w porównaniu do standardowej opieki.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>kryzalizumab</th> <th>wokselotor</th> <th>L-glutamina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incr. cost</td> <td>872 000 USD</td> <td>1 117 000 USD</td> <td>240 000 USD</td> </tr> <tr> <td>Incr. QALYs</td> <td>0.80</td> <td>1.03</td> <td>0.40</td> </tr> <tr> <td>Incr. LYs</td> <td>2.02</td> <td>2.03</td> <td>1.01</td> </tr> <tr> <td>Incr. evLYG</td> <td>1.71</td> <td>1.90</td> <td>0.89</td> </tr> <tr> <td>ICER/QALY</td> <td>1 086 000 USD</td> <td>1 082 000 USD</td> <td>604 000 USD</td> </tr> <tr> <td>ICER/LYs</td> <td>432 000 USD</td> <td>550 000 USD</td> <td>238 000 USD</td> </tr> </tbody> </table>		kryzalizumab	wokselotor	L-glutamina	Incr. cost	872 000 USD	1 117 000 USD	240 000 USD	Incr. QALYs	0.80	1.03	0.40	Incr. LYs	2.02	2.03	1.01	Incr. evLYG	1.71	1.90	0.89	ICER/QALY	1 086 000 USD	1 082 000 USD	604 000 USD	ICER/LYs	432 000 USD	550 000 USD	238 000 USD
	kryzalizumab	wokselotor	L-glutamina																												
Incr. cost	872 000 USD	1 117 000 USD	240 000 USD																												
Incr. QALYs	0.80	1.03	0.40																												
Incr. LYs	2.02	2.03	1.01																												
Incr. evLYG	1.71	1.90	0.89																												
ICER/QALY	1 086 000 USD	1 082 000 USD	604 000 USD																												
ICER/LYs	432 000 USD	550 000 USD	238 000 USD																												

Organizacja	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy			
	<p><u>Źródła danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dane dotyczące skuteczności voxelotoru pochodzą z badania rejestracyjnego HOPE - dane do modelu analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej zostały zebrane w badaniu ankietowym pacjentów i opiekunów (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. 		ICER/evLYG	509 000 USD	589 000 USD	270 000 USD
			<p>Wyniki zmodyfikowanej analizy z perspektywy społecznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięta produktywność: 155 600 USD - uniknięcie wydatków <i>typu out-of-pocket</i>*: 40 USD - obecność w szkole: 40 dni (dla populacji leczonej od 5 r.ż.) - uniknięte obciążenie opiekuna: 1 800 USD - QALY dla opiekuna: 0,08 - koszt/LYG: 474 000 USD - koszt/evLYG: 488 000 USD - koszt/QALY: 866 000 USD <p>Ekonomiczna wartość wzrostu produktywności w ciągu całego życia w wyniku leczenia w porównaniu ze zwykłą opieką wynosiła od około 129 000 USD dla L-glutaminy do 155 000 USD dla kryzalizumabu i wokselotoru.</p> <p><u>Deterministyczna analiza wrażliwości</u> 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). <u>Wyniki analizy probabilistycznej</u> pozostają zbliżone do wyników analizy deterministycznej. Dla proggu 1 000 000 USD/QALY prawdopodobieństwo opłacalności wokselotoru wynosi 27%.</p> <p>Analiza proggu efektywności kosztowej</p> <p><u>Perspektywa płatnika:</u> dla proggu efektywności kosztowej 50 000 USD za QALY, cena leku musiałaby wynosić 332 USD za opakowanie lub około 4050 USD rocznie i 12 630 USD rocznie przy 150 000 USD za QALY.</p> <p><u>Zmodyfikowana perspektywa społeczna:</u> dla proggu efektywności kosztowej 50 000 USD za QALY cena leku musiałaby wynosić 17 460 USD rocznie i 26 710 USD rocznie dla proggu 150 000 USD za QALY.</p>			

**wydatki out-of-pocket* – koszty, jakie ponosi pacjent dodatkowo, poza ubezpieczeniem zdrowotnym i innymi zorganizowanymi formami płacenia za zdrowie.

Skróty: evLYG – equal value life-years gained, ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio), LYG – zaoszczędzone lata życia (ang. Life Years Gained), LY – lata życia (ang. Life Years) QALY – długość życia skorygowana o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year),

WNIOSKI:

Z perspektywy płatnika stosowanie wokselotoru wiąże się z uzyskaniem ICER równego 1 100 000 USD/QALY (4 895 000 PLN/QALY) [43] w porównaniu ze standardową opieką nad pacjentem. Dla proggu 1 000 000 USD/QALY prawdopodobieństwo opłacalności wokselotoru wynosi 27%.

W raporcie ICER 2020 zwraca się uwagę, na brak danych pozwalających ocenić długoterminowe utrzymywanie się efektów zdrowotnych po terapii wokselotorem. Brak również długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, a wyniki analizy skuteczności oparte na zastępczych punktach końcowych mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Oxbryta.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Oxbryta (wokselotor) we wskazaniu: leczenie niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Oxbryta, voxelotor. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów dotyczących rekomendacji refundacyjnych, w tym 2 rekomendacje pozytywne, 1 dokument oceniający wiarygodność kosztów terapii przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, 1 dokument informujący o toczącym się procesie oceny produktu leczniczego oraz 1 dokument zmieniający treść pozytywnej opinii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Oxbryta (wokselotor).

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 (Haute Autorité de Santé) Francja	Decyzja nr 2022.0188/DC/SEM z 23 czerwca 2022 r. [44] dotycząca wezwożenia na wczesny dostęp do produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z hydroksymocznikiem w leczeniu ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej sierpowatokrwinkową u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy nie reagują wystarczająco na dobrze przeprowadzone leczenie hydroksymocznikiem oraz wymagają regularnych transfuzji	Pozytywna opinia ws. zezwolenia na wczesny dostęp do Oxbryta (wpisanie do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych)	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła niedokrwistość hemolityczna stanowi poważną chorobę powodującą niepełnosprawność. Szacowana populacja we Francji ww. wskazania wynosi od 19 800 do 32 400 pacjentów. Objawy choroby to m.in. nadmierne zmęczenie, gorączka, tachykardia, zawroty głowy i dezorientacja oraz uszkodzenie narządów, które mają znaczący wpływ na komfort życia, a także aktywność szkolną czy zawodową. • Aktualne leczenie niedokrwistości sierpowatokrwinkowej ogranicza się wyłącznie do zapobiegania przełomom naczyniowo-okluzyjnym: hydroksymocznikiem i kryzalizumabem. • Nie ma odpowiedniego leczenia wśród pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco dobrze na prowadzone leczenie hydroksymocznikiem oraz wymagają regularnych transfuzji, w rozważanym wskazaniu. Leczenie podtrzymujące nie jest wystarczające w porównaniu do potencjalnej skuteczności ocenianego leku. • Oxbryta jest pierwszym lekiem dopuszczonym do obrotu w analizowanym wskazaniu przez co jest uznawany za innowacyjny. Wypełnia lukę niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej a dostępne wyniki dotyczące skuteczności wskazują na znaczną poprawę parametrów hemoglobiny. • W badaniu rejestracyjnym HOPE nie wykazano zmniejszenia powikłań niedokrwistości sierpowatokrwinkowej ani mniejszej potrzeby transfuzji w grupie otrzymującej lek Oxbryta. Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi hemoglobiny definiowany jako wzrost jej poziomu o > 1 g/dl, który nie jest klinicznie istotnym punktem końcowym. • HAS wskazuje również, że podczas badania HOPE nie oceniono żadnego schematu zmniejszania dawki w przypadku nadmiernego wzrostu poziomu hemoglobiny a według ChPL zaleca się jedynie ustaloną dawkę wynoszącą 1500 mg/dobę. Biorąc pod uwagę dane z badania, stężenie > 10 g/dl po 24 tygodniach leczenia osiągnięto u ponad 40% pacjentów leczonych ww. dawką.

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
	<p>Decyzja nr 2022.0307/DC/SEM z dnia 22 września 2022 r. [45]</p>	<p>Zmiana treści decyzji wydanej 23 czerwca 2022 r.</p>	<p>• <u>Pomimo ww. ograniczeń, HAS rekomenduje zezwolenie na wczesny dostęp do produktu leczniczego z uwagi, iż aktualnie nie ma odpowiedniego leczenia niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.</u></p> <p>Zmiana decyzji z 23 czerwca 2022 r.</p> <p><u>„Udziela się zezwolenia na wczesny dostęp dla produktu leczniczego Oxbritya w skojarzeniu z hydroksymocznikiem w leczeniu ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy nie reagują wystarczająco na dobrze przeprowadzone leczenie hydroksymocznikiem oraz wymagają regularnych transfuzji”</u></p> <p>zastępuje się słowami:</p> <p><u>„Udziela się zezwolenia na wczesny dostęp dla produktu leczniczego Oxbritya we wskazaniu leczenie ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, po konsultacji z ośrodkiem specjalizującym się w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej:</u></p> <p>- <u>w połączeniu z hydroksymocznikiem u pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco na dobrze prowadzone leczenie tylko hydroksymocznikiem</u></p> <p>- <u>jako monoterapia u pacjentów nietolerujących lub niekwalifikujących się do leczenia hydroksymocznikiem”</u></p> <p>HAS przypomina również, że lek Oxbritya nie jest wskazany w zapobieganiu przełomom naczyniowo-okluzyjnym. W związku z tym, należy zwrócić szczególną uwagę na przestrzeganie zaleceń lekarskich (zwłaszcza w populacji nastolatków/młodych dorosłych) ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia przełomów naczyniowo-okluzyjnych, w związku z mechanizmem działania wkselatoru, przy czasowym przerwaniu leczenia.</p>
<p>IQWiG 2022 [46] (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) Niemcy Ocena dokumentacji z 15 maja 2022 r.</p>	<p>Wkselator w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem</p>	<p>Podane przez podmiot odpowiedzialny informacje dotyczące monoterapii wkselotorem są wiarygodne. W przypadku hydroksymocznika, w terapii skojarzonej z wkselotorem, firma nie przedstawiła żadnych informacji na temat rocznych kosztów terapii.</p> <p>Według podmiotu odpowiedzialnego leczenie wkselotorem powinno odbywać się w warunkach ambulatoryjnych.</p> <p>Wyłącznie w przypadku hospitalizacji należy rozważyć dalsze leczenie w warunkach szpitalnych.</p>	<p>IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej), która stanowi składową ogólniej procedury wczesnej oceny korzyści z leków sierocych. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczenia ocenia G-BA. Ponadto, dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (niem. gesetzlichen Krankenversicherung, GKV) wynosi maksymalnie 50 mln EUR w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych, nie trzeba przedstawiać dowodów korzyści medycznych lub dodatkowych korzyści medycznych w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą dla leków sierocych. Podmiot odpowiedzialny oszacował roczne koszty terapii wkselotorem na pacjenta w wysokości 100 281,02 EUR. Koszty te obejmują tylko koszt leku, ponieważ nie ma dodatkowych kosztów wynikających z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego.</p> <p>Przedstawiono koszty ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego dla ocenianego leku na pacjenta na rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Koszty leku:</u> 100 281,02 EUR (bez podatku), • <u>Koszty dodatkowych wymaganych świadczeń z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego:</u> 0 EUR, • <u>Koszty pozostałych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego:</u> 0 EUR, • <u>Roczne koszty terapii:</u> 100 281,02 EUR

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
GBA 2022 [47] (Gemeinsamer Bundesausschuss) Niemcy Decyzja z dnia 2 listopada 2022 r. [BAAnz W 15.12.2022 B3]	Procedura oceny korzyści dla substancji czynnej wokseltor w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową, u dorosłych i dzieci powyżej 12 lat, w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem	Pozytywna opinia - nowelizacja dyrektywy lekowej o nową substancję czynną na podstawie oceny dokumentacji IQWiG 2022 z 15 maja 2022 r.	Leczenie produktem wokseltor powinni rozpoczynać i monitorować lekarze mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Leczenie wokseltorem jest długofalowe, a lek podaje się raz na dobę w dawce 1500 mg (3 tabletki po 500 mg) <u>Roczne koszty terapii zostały oszacowane od 100 278,28 do 112 213,78 EUR w zależności od tego czy lek wokseltor będzie podawany w monoterapii czy w skojarzeniu z hydroksymocznikiem.</u> Monoterapia – 100 278,28 EUR W skojarzeniu z hydroksymocznikiem <u>Koszt hydroksymocznika: 3 914,26 - 11 935,50 EUR</u>
NICE [48] (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania Rozpoczęcie postępowania: 19 lutego 2021 r. [ID1403]	Wokseltor w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej	Opinia w trakcie przygotowywania. Przewidywana data publikacji: 22 sierpnia 2023 r.	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności klinicznej i opłacalności kosztowej wokseltoru w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. • NICE uznał, że istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznego leczenia osób z SCD ponieważ choroba nie jest dobrze poznana, powoduje niepełnosprawność i jest bardziej powszechna u osób pochodzenia afrykańskiego lub afrykańsko-karaibskiego, które doświadczają wyższego poziomu deprywacji społecznej niż inne grupy etniczne w Wielkiej Brytanii. Walka z nierównościami zdrowotnymi stanowi część długoterminowego planu National Health Services. (NHS). • Mimo, iż NICE nie wydał jeszcze oficjalnej opinii analizowanej technologii lekowej, w materiałach Komitetu Oceny NICE można odnaleźć opracowanie, w którym wskazano, że w przypadku leku wokseltor ICER mieści się w progu uznawanym przez NICE za opłacalny (tj. od 20 000 GBP do 30 000 GBP na uzyskaną QALY) dla leków stosowanych w ciężkich chorobach oraz stanowi klinicznie i ekonomicznie opłacalną opcję leczenia dla pacjentów z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną SCD. Istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna bezpiecznego i skutecznego leczenia w populacji pacjentów o znacznych nierównościami zdrowotnych i lek powinien być dostępny dla pacjentów w ramach NHS. [49]

WNIOSKI:

Pozytywna opinia HAS z 23 czerwca 2022 r. ws. zezwolenia na wczesny dostęp do Oxbryta oraz wpisanie do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych odnosi się do ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej. Aktualne leczenie SCD ogranicza się wyłącznie do zapobiegania przełomom naczyniowo-okluzyjnym poprzez leczenie hydroksymocznikiem i kryzanlizumabem. Oxbryta jest pierwszym lekiem dopuszczonym do obrotu w analizowanym wskazaniu przez co jest uznawany za innowacyjny oraz wypełnia lukę niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej. HAS wskazuje, że w badaniu rejestracyjnym HOPE pierwszorzędnym punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi hemoglobiny, który nie jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Podczas badania nie oceniono również schematu zmniejszania dawki w przypadku nadmiernego wzrostu poziomu hemoglobiny, a według ChPL zaleca się jedynie ustaloną dawkę wynoszącą 1500 mg/dobę. Pomimo ww. ograniczeń, HAS rekomenduje zezwolenie na wczesny dostęp do produktu leczniczego z uwagi, iż aktualnie nie ma odpowiedniego leczenia niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

W dniu 22 września 2022 r. HAS zmienił treść decyzji z 23 czerwca 2022 r. dodając zalecenie, że przed rozpoczęciem leczenia Oxbryta należy przeprowadzić konsultację z ośrodkiem specjalizującym się w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Zmieniono również treść zdania dotyczącego wskazania – z: *pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydroksymocznikiem i wymagają regularnych transfuzji na: pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco na dobrze prowadzone leczenie tylko hydroksymocznikiem (terapia skojarzona wokseltor z hydroksymocznikiem) oraz którzy nie tolerują lub nie kwalifikują się do leczenia*

hydroksymocznikiem w monoterapii. HAS przypomina również, że lek Oxbryta nie jest wskazany w zapobieganiu przełomom naczyniowo-okluzyjnym.

IQWiG 2022 ocenił, że roczne koszty monoterapii wokselotorem przedstawione przez podmiot odpowiedzialny są wiarygodne i wynoszą 100 281,02 EUR (co odpowiada 480 346 PLN). Leczenie powinno odbywać się w warunkach ambulatoryjnych, a tylko w przypadku hospitalizacji należy rozważyć dalsze leczenie w warunkach szpitalnych. G-BA znowelizowało dyrektywę lekową o nową substancję czynną na podstawie oceny dokumentacji IQWiG 2022 z 15 maja 2022 r. G-BA dokonało wyliczeń rocznych kosztów terapii w przedziale od 100 278,28 do 112 213,78 EUR w zależności od tego czy lek wokselotor będzie podawany w monoterapii czy w skojarzeniu z hydroksymocznikiem.

Opinia NICE jest w trakcie opracowywania, a termin opublikowania decyzji przewidziany jest na 22 sierpnia 2023 r. Z dokumentów przygotowanych przez Komitet Oceniający wynika, że w przypadku leku wokselotor ICER mieści się w progu uznawanym przez NICE za opłacalny dla leków stosowanych w ciężkich chorobach, a terapia stanowi klinicznie i ekonomicznie opłacalną opcję leczenia pacjentów z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną SCD.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

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

Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują, że koszt płatnika rocznej terapii lekiem Oxbryta na 1 pacjenta wyniesie 410 652,85 zł, bez względu na populację (zalecana dawka to 1500 mg leku zarówno dla dzieci > 12 lat, jak i dorosłych).

Szacowane roczne koszty netto leczenia wokselotorem na pacjenta określone w raporcie ICER 2020 to 407 367 zł, natomiast niemiecki IQWiG ocenił, że roczne koszty monoterapii wokselotorem przedstawione przez podmiot odpowiedzialny są wiarygodne i wynoszą 480 346 zł.

Brak dowodów na długoterminowe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a także brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w dłuższym horyzoncie czasowym mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Oxbryta.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Wskazanie rejestracyjne zostało sformułowane w sposób ogólny, natomiast kryteria kwalifikacji do badania HOPE są bardziej szczegółowe (w badaniu rejestracyjnym węższa populacja niż we wskazaniu rejestracyjnym);
- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów (populacja badania rejestracyjnego obejmuje w większości pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów, niski odsetek pacjentów w wieku 12-18 lat);
- Większość pacjentów w badaniu HOPE miała genotyp SCD HbSS lub talasemię HbS/β0. Z tego względu dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w odniesieniu do innych genotypów niedokrwistości sierpowatokrwinkowej są ograniczone;
- Brak szczegółowych informacji odnośnie stosowanego leczenia dodatkowego (*best clinical standard of care*);
- Zmiany w protokole badania:
 - po wynikach otrzymanych w analizie okresowej nastąpiło odśledzenie zespołowi badawczemu 1 grupy uczestników badania (N=62) po 12 tygodniach w celu określenia odpowiedzi na dawkę, a także wyboru drugorzędowych punktów końcowych; na podstawie niniejszej analizy okresowej potencjalny drugorzędowy punkt końcowy (oceniany przez pacjenta – *patient reported*) został przeniesiony do eksploracyjnych punktów końcowych;
 - dodano punkt końcowy CGIC dla oceny jakości życia (tylko część pacjentów, N=162, została poddana ocenie – powyższe utrudnia interpretację wyników);
 - kilka ważnych drugorzędowych punktów końcowych określono jako eksploratory outcome - wyniki traktuje się jako wspierające a nie potwierdzające skuteczność kliniczną leczenia.
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.
- W badaniu rejestracyjnym nie wykazano czy obserwowany wzrost stężenia Hb przekłada się na lepsze dotlenienie tkanek. W badaniu nie przedstawiono dowodów wskazujących na znaczenie kliniczne obserwowanego wzrostu stężenia Hb i spadku parametrów hemolizy oraz długoterminowych korzyści z leczenia. Co prawda dane literaturowe wskazują, na zależność pomiędzy stężeniem Hb u pacjentów z SCD, a efektem klinicznym, jednak nie zostało to wykazane w badaniu HOPE.
- Badanie HOPE nie było zaprojektowane w celu oceny wpływu leczenia na VOC. Zgodnie z kryteriami włączenia kwalifikowano pacjentów, którzy mieli co najmniej 1 VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Wymagana minimalna wyjściowa wartość VOC jest za niska do oceny wpływu wokseltoru na ryzyko VOC. Wśród osób włączonych do badania 39% pacjentów z grupy otrzymującej wokseltor i 42% z grupy placebo miało historię tylko 1 VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy, co utrudnia wnioskowanie o skuteczności w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia VOC.
- Pomimo wykazania znamienych statystycznie różnic w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (surogatowy punkt końcowy - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wzrost stężenia Hb o >1g/dl), nie wykazano znamienych różnic w zakresie punktów końcowych odzwierciedlających ciężkość choroby i jakość życia.
- Zgłoszone przez pacjentów wyniki wyjściowe (PRO) wskazują, że większość pacjentów w badaniu miała stosunkowo niewiele ograniczeń, co utrudnia wykrycie jakiegokolwiek poprawy w stosunku do wartości wyjściowych.
- Dane dotyczące długoterminowej skuteczności powyżej 72 tygodni są ograniczone. Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Badanie nie było przeprowadzone w warunkach polskich. Opisane badanie było wielośrodkowe przeprowadzone na zróżnicowanej populacji pochodzącej z różnych kontynentów (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa), przez co włączona populacja jest zróżnicowana pod względem etnicznym. Większość pacjentów w badaniu rejestracyjnym stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Prawdopodobne przeszacowanie populacji docelowej (szacowani dla wszystkich grup wiekowych, brak oszacowań dot. przeciwwskazania do terapii oraz estymacji udziału w rynku – wartość maksymalna).
- Szacowane wartości wskaźnika YLL oraz DALY przedstawiono dla wszystkich problemów zdrowotnych przynależny do kategorii anemii sierpowata – (ICD 10 - D57: D57.0 - D57.8) oraz wszystkich grup wiekowych.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

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

9.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem.

Brak jest dowodów dotyczących bezpieczeństwa stosowania przez pacjentów w wieku > 65 lat, pacjentów z ESRD wymagających dializoterapii, pacjentów z obniżoną odpornością, w tym pacjentów z HIV oraz ESRD, a także bezpieczeństwa stosowania przez kobiety w ciąży oraz karmiące.

Zgodnie z badaniem GBD 2019 w Polsce w 2019 roku z powodu anemii sierpowatej odnotowano łącznie 0,09/100 tys. (0,07 – 0,012) nowych przypadków, chorobowość związana w/w rozpoznaniem wynosiła odpowiednio 1,62/100 tys. (1,2 – 2,11) u obu płci. Do szacunków dla Polski przyjęto liczbę osób w wieku 12 i więcej stan na dzień 31.12.2021 w wysokości 33 619 760 wg danych GUS.

Szacowana liczebność:

- W pierwszym roku (2023) w wariancie minimalnym wynosi 451, w wariancie maksymalnym wynosi 789
- W drugim roku (2024) w wariancie minimalnym wynosi 475, w wariancie maksymalnym wynosi 829

Szczegółowe warunki stosowania:

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

- Zgodnie z informacjami zawartymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z HU należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą HU.

Monitorowanie

- W ChPL nie przedstawiono informacji na temat badań diagnostycznych przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania podczas leczenia. W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z HU należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą HU.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiany stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej.
- Zmiany stężenia markerów hemolizy w stosunku do wartości wyjściowej.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wzrost stężenia hemoglobiny u pacjentów o więcej niż 1,0 g/dl.
- Poprawa parametrów wybranych markerów laboratoryjnych hemolizy.

10. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach konsultacji eksperckich zwrócono się z prośbą o opinię ekspercką w sprawie technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności: Oxbryta (wokselotor). Zapytanie wraz z załącznikami wysłano do 2 Ekspertów:

- prof. dr hab. Jana Styczyńskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej,
- prof. dr hab. Ewy Lech-Marańdy - Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii.

Ekspertów poproszono o wypełnienie formularza, w którym znajdowały się pytania dotyczące:

- szacowanej wielkości populacji w Polsce, w której stosowana wnioskowana technologia medyczna byłaby stosowana po objęciu refundacją,
- aktualnie stosowanych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetka pacjentów je stosujących (aktualnie oraz w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii),
- krajowych wytycznych/standardów postępowania klinicznego w SCD,
- problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia,
- subpopulacji, które mogą bardziej skorzystać bądź nie skorzystać ze stosowania ocenianej technologii.

Agencja otrzymała opinię prof. dr hab. Jana Styczyńskiego. Ekspert wyraźnie zaznaczył, że niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest wielką rzadkością u dzieci w Polsce, w związku z tym praktycznie brak danych krajowych. Aktualnie nie istnieją krajowe wytyczne/standardy postępowania klinicznego w tej jednostce chorobowej. Ekspert wskazał, że aktualnie stosowanymi u większości pacjentów technologiami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu są hydroksymocznik oraz transfuzje preparatów krwi. Jednocześnie wskazał HU jako technologię najtańszą i najskuteczniejszą. Ekspert zidentyfikował problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, a mianowicie wskazał na ich ograniczoną skuteczność oraz występowanie objawów niepożądanych (np. związanych z przeładowaniem organizmu żelazem po transfuzjach preparatów krwinek czerwonych). Nie zostały wskazane subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej skorzystać lub nie skorzystać ze stosowania ocenianej technologii.

Zestawienie szczegółowych pytań i odpowiedzi prof. dr hab. Jana Styczyńskiego na poszczególne pytania zamieszczono w Załączniku 4 do niniejszego opracowania.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1 Załącznik 1 - Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Oxbryta (wokselotor)

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed data wyszukiwania: 23.02.2023 r.

ID	Słowa kluczowe	Wynik
1	Oxbryta	123
2	Voxelotor	122
3	GBT440	131
4	"sickle cell disease"	17 941
5	SCD	18 850
6	((Oxbryta) OR (Voxelotor)) OR (GBT440)	132
7	("sickle cell disease") OR (SCD)	30 044
8	((Oxbryta) OR (Voxelotor)) OR (GBT440) AND ("sickle cell disease") OR (SCD)	105

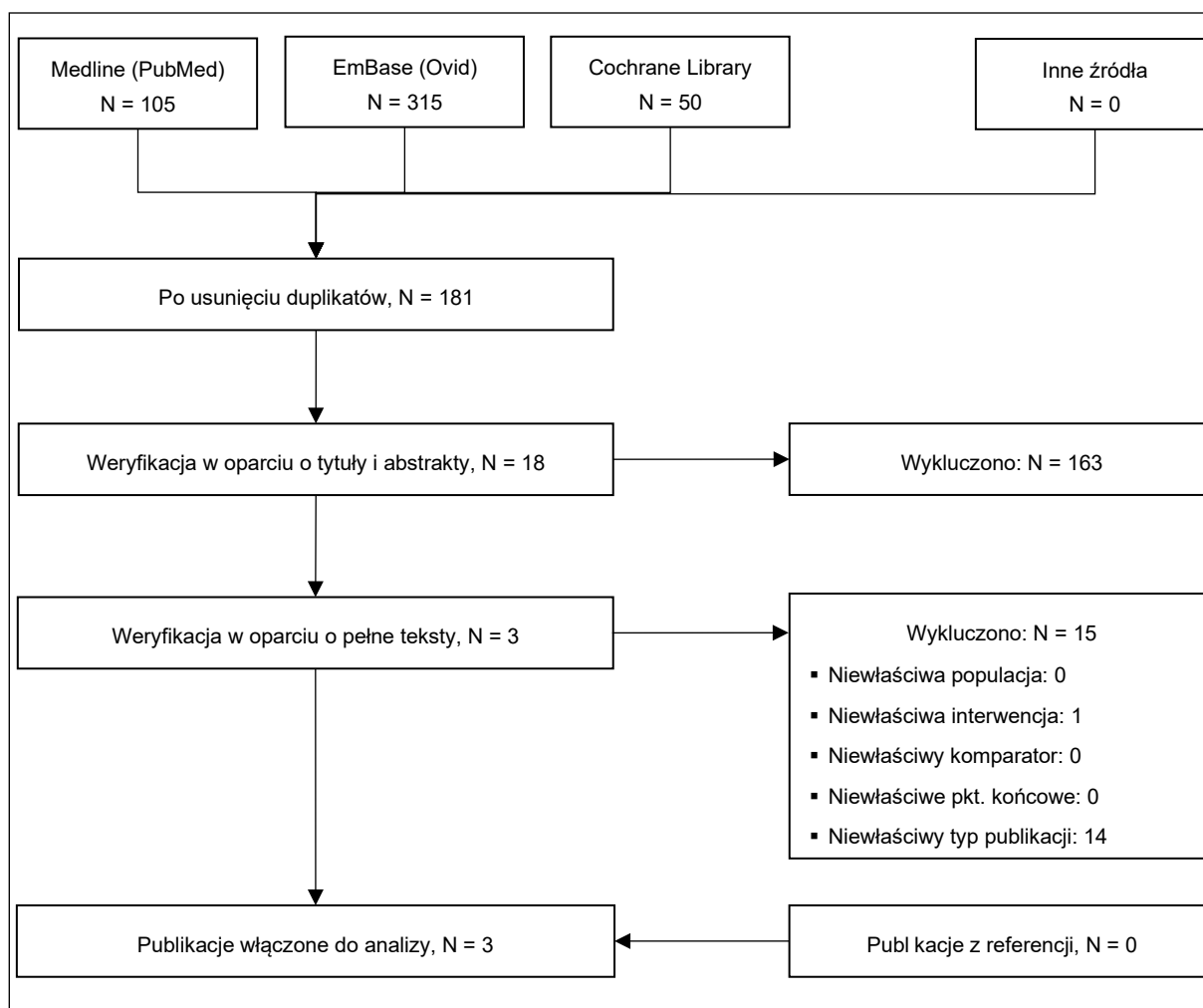
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid data wyszukiwania: 23.02.2023 r.

ID	Słowa kluczowe	Wynik
1	Oxbryta	60
2	Voxelotor	367
3	GBT440	73
4	1 OR 2 OR 3	386
5	"sickle cell disease"	29 904
6	SCD	3209
7	5 OR 6	48 746
8	4 AND 7	315

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library data wyszukiwania: 23.02.2023 r.

ID	Słowa kluczowe	Wynik
1	Oxbryta	7
2	Voxelotor	46
3	GBT440	22
4	1 OR 2 OR 3	58
5	"sickle cell disease"	1 549
6	SCD	1 524
7	5 OR 6	2 274
8	4 AND 7	50

11.2. Załącznik 1 - Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Oxbryta (wokselotor)



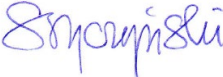
11.3. Załącznik 3 - Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 27. Wyszukiwanie PubMed dnia 23.02.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxbryta	123
#2	Voxelotor	122
	GBT440	131
#3	cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)	1,406,726

#4	((Oxbryta OR (Voxelotor)) OR (GBT440))	132
#5	((Oxbryta OR (Voxelotor)) OR (GBT440)) AND ((cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA))	8

11.4. Załącznik 4 – Opinie Ekspertów

Stanowisko w sprawie oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego	
Ekspert (imię i nazwisko)	prof. dr hab. Jan Styczyński
Pełniona funkcja / specjalizacja	Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Instytucja / Miejsce zatrudnienia (adres pocztowy, adres e-mail, tel./fax)	Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr Jurasza Ul. Curie-Skłodowskiej 9 85-094 Bydgoszcz Tel. (52) 585 48 60 ; e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl
Data wypełnienia (DD-MM-RRRR)	23-02-2023
Podpis	
Wnioskowana technologia medyczna:	Oxbryta (wokselotor)
we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny):	leczenie niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem
proponowany sposób finansowania:	wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

UWAGA

Przesłanie stanowiska jest równoznaczne z wyrażeniem zgody na jego wykorzystanie w zakresie ustawowych zadań Agencji oraz na publikację treści merytorycznej w ramach dokumentów zamieszczanych w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji.

W związku z faktem, iż Agencja ma obowiązek publikowania swoich dokumentów w Biuletynie Informacji Publicznej oraz na stronie internetowej Agencji, w których zamieszczone zostanie przesłane stanowisko, proszę o podpisanie poniższego oświadczenia, umożliwiającego opublikowanie w przedmiotowych dokumentach Pani danych osobowych, tj. imienia i nazwiska, tytułu naukowego oraz pełnionej funkcji.

W związku z faktem, iż jest Pan osobą pełniącą funkcję publiczną w rozumieniu art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764), tj. Konsultantem Krajowym, Pana dane osobowe nie będą zakreślone w publikowanych (udostępnianych) dokumentach.

Wyrażam zgodę na publikowanie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, moich danych osobowych w zakresie imienia i nazwiska, tytułu naukowego oraz pełnionej przeze mnie funkcji w związku z publikacją treści merytorycznej mojego stanowiska w ramach dokumentów zamieszczonych w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji oraz na stronie internetowej Agencji, w celu realizacji ustawowych obowiązków Agencji, zgodnie z art. 6 ust. 1 lit. a rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz.U.UE.L.2016.119.1).

23-02-2023

/data/



/podpis/

1. Proszę oszacować liczebność populacji w Polsce, w której stosowana wnioskowana technologia medyczna byłaby stosowana po objęciu refundacją (na podstawie zapadalności i chorobowości).

Uprzejmie proszę o uzupełnienie poniższej tabeli.

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dzieci w wieku 12 lat i starsze; Dorośli	Dzieci – pojedyncze osoby	Dzieci – pojedyncze osoby	Wszystkie	Szacunki własne

2. Proszę podać technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nier refundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Hydroksymocznik	większość	większość	x	x	Skuteczność ograniczona. PMID: 36569706
Transfuzje preparatów krwi	większość	Częstość transfuzji zmniejszy się	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PMID: 36569706

3. Czy aktualnie istnieją krajowe wytyczne/standardy postępowania klinicznego w tej jednostce chorobowej?

NIE

4. Jakie widzi Pani problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Ograniczona skuteczność, występowanie objawów niepożądanych (np. związanych z przeładowaniem organizmu żelazem po transfuzjach preparatów krwinek czerwonych).

5. Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?

Wszyscy pacjenci mogą skorzystać.

6. Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?

Wszyscy pacjenci mogą skorzystać.

SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	10
Tabela 2. Wagi niesprawności w poszczególnych stanach ciężkości oraz zespołach niedokrwistości sierpowatokrwinkowej wg GBD 2019.....	13
Tabela . Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z powodu anemii sierpowatej	14
Tabela . Kryteria populacji docelowej porównanie Badanie rejestracyjne vs. CHPL.....	17
Tabela . Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	19
Tabela . A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.....	23
Tabela . C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.....	24
Tabela . Populacja osób z SCD w wieku co najmniej 12 lat w Polsce.....	28
Tabela . Liczba nowych przypadków osób z SCD w wieku co najmniej 12 lat w Polsce	28
Tabela . Prognozowana liczba osób z SCD w wieku co najmniej 12 lat w Polsce w kolejnych latach.....	28
Tabela . Kryteria włączenia publikacji do analizy	30
Tabela . Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego	31
Tabela . Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	32
Tabela . Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	38
Tabela 16. Istotność wyniku badania pierwotnego	42
Tabela . Wyniki analizy ITT punktów końcowych badania HOPE	44
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane nie związane z SCD, których częstość występowania $\geq 10\%$	46
Tabela 19. Przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych grupach.	47
Tabela 20. Działania niepożądanych w badaniu HOPE (na podstawie ChPL).....	48
Tabela 21. Dane dotyczące kosztów leku Oxbryta na podstawie danych z bazy EURIPID (w zł)	51
Tabela 22. Dane dotyczące kosztów leczenia produktem leczniczym Oxbryta w rocznym oraz dwuletnim horyzoncie czasowym.	51
Tabela 23. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analiz ekonomicznych	52
Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Oxbryta (wokselotor).	54
Tabela 25.Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed data wyszukiwania: 23.02.2023 r.	62
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid data wyszukiwania: 23.02.2023 r.....	62
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library data wyszukiwania: 23.02.2023 r.	62
Tabela 28. Wyszukiwanie PubMed dnia 23.02.2023 r.	63

SPIS RYSYŃKÓW

Rysunek 1. Wykres trendu dla DALY w latach 1990-2019	12
Rysunek 2. Wykres trendu dla YLL w latach 1990-2019	13
Rysunek 3. Różnice pomiędzy odsetkiem uczestników, u których wykazano odpowiedź hemoglobiny w grupie pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru w porównaniu do grupy placebo według podgrup (populacja zgodna z ITT) []	43
Rysunek 4. Zmiana stężenia Hb od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia – analiza PP.	43
Rysunek 5. Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2). Ocena ryzyka błędu systematycznego: niskie ryzyko (+), pewne zastrzeżenia (!), wysokie ryzyko (-) [].....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Vichinsky 2019** Vichinsky E, et.al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):509-519. doi: 10.1056/NEJMoa1903212. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31199090.
- Howard 2021** Howard J, et.al. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021 May;8(5):e323-e333. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00059-4. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838113.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Qureshi 2018** Qureshi A, et.al.. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2018 May;181(4):460-475. doi: 10.1111/bjh.15235. Epub 2018 May 6. PMID: 29732531.
- Davis 2017** Davis BA, et.al. British Society for Haematology. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. Br J Haematol. 2017 Jan;176(2):192-209. doi: 10.1111/bjh.14383. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27858994.
- Chou 2020** Chou ST, et.al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):327-355. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001143. PMID: 31985807; PMCID: PMC6988392.
- Kanter 2021** Kanter J, et.al.. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. Blood Adv. 2021 Sep 28;5(18):3668-3689. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004394C. PMID: 34581773; PMCID: PMC8945587.

Pozostałe publikacje

- EPAR Oxbryta** https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxbryta-epar-public-assessment-report_en.pdf
- CHPL Oxbryta** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information_pl.pdf

-
- ¹ Interna Szczeklika, M, Podolak-Dawidziak, B. Ochrem, Niedokrwistości (2022), pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.>, dostęp z 17.02.2023
- ² Interna Szczeklika, M. Podolak-Dawidziak, B. Ochrem, Niedokrwistości hemolityczne (2022). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.6.>, dostęp 17.02.2023
- ³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/oxbryta-epar-medicine-overview_pl.pdf, dostęp z 16.02.2023
- ⁴ K. Albrecht, M. Podolak-Dawidziak, Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa Pozyskano z: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.11.3.1.4.>, dostęp z 17.02.2023
- ⁵ European Medicines Agency. Oxbryta: EPAR - Public Assessment Report. 2022. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxbryta-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 16.02.2023
- ⁶ Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sick cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):1-22.
- ⁷ Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, et al. Sick cell disease. *The Lancet*. 2017;390(10091):311-23.
- ⁸ Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 2017;127(3):750-60.
- ⁹ Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama*. 2005;293(13):1653-62.
- ¹⁰ National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowledge Summaries - Sick Cell Disease. 2021.
- ¹¹ Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick cell disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(16):1561-73.
- ¹² Gardner K, Douiri A, Drasar E, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016;128(10):1436-8.
- ¹³ Lubeck, D., Agodoa, I., Bhakta, N., Danese, M., Pappu, K., Howard, R., ... & Lanzkron, S. (2019). Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sick Cell Disease Compared With Those Without Sick Cell Disease. *JAMA network open*, 2(11), e1915374-e1915374.
- ¹⁴ Andra H. (2015). Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w czasie ciąży. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/ginekologia/17705.niedokrwistosc-sierpowatokrwinkowa-w-czasie-ciazy>, dostęp z 21.02.2023 r.
- ¹⁵ Andra H. (2015). Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w czasie ciąży. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/ginekologia/17705.niedokrwistosc-sierpowatokrwinkowa-w-czasie-ciazy>, dostęp z 21.02.2023 r.
- ¹⁶ Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular Accidents in Sick Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94.
- ¹⁷ Reggiani G, Coppadoro B, Munaretto V, et al. The Role of Hemoglobin and Hemolysis on Transcranial Doppler Velocities in Children with Sick Cell Disease: Data from a Natural History Cohort. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3092-.
- ¹⁸ Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality In Sick Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(23):1639-44.
- ¹⁹ Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, et al. Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and mortality in sickle cell disease: A systematic literature review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(4):e022995
- ²⁰ Telfer P, Carvalho S, Ruzangi J, et al. Association Between Hemoglobin Levels and End-Organ Damage in Sick Cell Disease: A Retrospective Linked Primary and Secondary Care Database Analysis in England. *European Hematology Association 2022 Hybrid Congress, June 2022; Vienna and virtual2022*.
- ²¹ Ershler W, et al. The impact of hemoglobin level on risk of end-organ damage (eod) among patients with sickle cell disease – a large-scale, longitudinal analysis. Abstract 1724. *ASH 2020 Virtual Meeting2020*.
- ²² Qureshi A, Kaya B, Panchar S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, Howard J; British Society for Haematology. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018 May;181(4):460-475. doi: 10.1111/bjh.15235. Epub 2018 May 6. PMID: 29732531.

-
- ²³ Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, Cho G, Ryan K; British Society for Haematology. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017 Jan;176(2):192-209. doi: 10.1111/bjh.14383. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27858994.
- ²⁴ Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, Kameka M, Kwiatkowski JL, Pirenne F, Shi PA, Stowell SR, Thein SL, Westhoff CM, Wong TE, Akl EA. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):327-355. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001143. PMID: 31985807; PMCID: PMC6988392.
- ²⁵ Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, Murad MH, Panepinto JA, Rondelli D, Shenoy S, Wagner J, Walters MC, Woolford T, Meerpohl JJ, Tisdale J. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2021 Sep 28;5(18):3668-3689. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004394C. PMID: 34581773; PMCID: PMC8945587.
- ²⁶ National institute for Health and Care Excellence. Sickle cell disease: managing acute painful episodes in hospital. 2012. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg143>, dostęp z :02.03.2023.
- ²⁷ National institute for Health and Care Excellence. Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in people with sickle cell disease. 2016. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg28>, dostęp z :02.03.2023.
- ²⁸ National Institute for Health and Care Excellence. Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease. 2021. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta743/chapter/1-Recommendations>, dostęp z :02.03.2023.
- ²⁹ Liem RI, Lanzkron S, D Coates T, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, Cohen RT, Haynes J, Osunkwo I, Lebensburger JD, Lash JP, Wun T, Verhovsek M, Ontala E, Blaylark R, Alahdab F, Katabi A, Mustafa RA. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3867-3897. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000916. PMID: 31794601; PMCID: PMC6963257.
- ³⁰ DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, McKinstry RC, Telfer P, Kraut MA, Daraz L, Kirkham FJ, Murad MH. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv*. 2020 Apr 28;4(8):1554-1588. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001142. PMID: 32298430; PMCID: PMC7189278.
- ³¹ Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, Kutlar A, Seisa M, Stinson J, Strouse JJ, Yusuf F, Zempsky W, Lang E. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv*. 2020 Jun 23;4(12):2656-2701. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001851. PMID: 32559294; PMCID: PMC7322963.
- ³² Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018;181(4):460-75.
- ³³ Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *British journal of haematology*. 2017;176(2):179-91.
- ³⁴ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/>
- ³⁵ Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, Hassab H, Achebe MM, Alkindi S, Brown RC, Diuguid DL, Telfer P, Tsitsikas DA, Elghandour A, Gordeuk VR, Kanter J, Abboud MR, Lehrer-Graiwer J, Tonda M, Intondi A, Tong B, Howard J; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):509-519. doi: 10.1056/NEJMoa1903212. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31199090.
- ³⁶ Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, Hassab H, Agodoa I, Tonda M, Gray S, Lehrer-Graiwer J, Vichinsky E. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021 May;8(5):e323-e333. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00059-4. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838113.
- ³⁷ Achebe M, Hassab H, Alkindi S, Brown RCC, Telfer P, Biemond BJ, et al. Long-term safety and efficacy of voxelotor for patients with sickle cell disease: results from an open-label extension of the phase 3 HOPE trial (Poster). American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition 2021; December 11-14 2021.
- ³⁸ Global Blood Therapeutics. GBT440-031 A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study of voxelotor administered orally to patients with sickle cell disease: final clinical study report. 2020.
- ³⁹ Supplement to: Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell

disease. N Engl J Med 2019;381:509-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1903212

⁴⁰ Oxbryta: EPAR - Risk management plan summary, [oxbryta-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf \(europa.eu\)](#) dostęp: 02.03.2023

⁴¹ Średni kurs walut obcych NBP stan na 09.01.2023 r. (<https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-005-a-nbp-2023-z-dnia-2023-01-09/>) dostęp: 01.03.2023 r.

⁴² ICER: Crizanlizumab, Voxelotor, and L-Glutamine for Sickle Cell Disease: Effectiveness and Value https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SCD_Research-Protocol_110519.pdf) dostęp: 22.02.2023 r.

⁴³ Średni kurs walut obcych NBP stan na 28.02.2023 r. (<https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>) dostęp: 01.03.2023 r.

⁴⁴ Decyzja HAS z 23 czerwca 2022 r. (https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/decision_n2022.0188_dc_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_autorisation_de_la_demande_dacce.pdf) dostęp: 22.02.2023 r.

⁴⁵ Decyzja HAS z 22 września 2022 r. (https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/dc_2022_0307_sem_ap81_aap_oxbryta_cd_20220922_vd.pdf) dostęp: 22.02.2023 r.

⁴⁶ Raport IQWiG 2022 ws. oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5743/2022-05-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Voxelotor_D-813.pdf) dostęp: 22.02.2023 r.

⁴⁷ Decyzja G-BA z 2 listopada 2022 r. (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5700/2022-11-03_AM-RL-XII_Voxelotor_D-813_BAnz.pdf) dostęp: 22.02.2023 r

⁴⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10505> dostęp: 22.02.2023 r

⁴⁹ Opracowanie komitetu oceniającego NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10505/documents/committee-papers>) dostęp: 22.02.2023 r