



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Revolade (eltrombopag)
we wskazaniu:
anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.27.2018

Data ukończenia: 31 lipca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (**Novartis Europharm Limited**).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: **Novartis Europharm Limited**.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem 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. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AA	Anemia aplastyczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ALG	Globulina antylimfocytowa
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATG	Globulina antytymocytowa
B-CLL	białaczka limfatyczna B-komórkowa
BMF	Niewydolność szpiku kostnego (ang. <i>Bone marrow failure</i>)
BMT	Przeszczepienie szpiku kostnego (ang. <i>Bone marrow transplantation</i>)
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>Best supportive care</i>).
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CsA	Cyklosporyna
Cy200	Cyklofosfamid 200 mg/kg
EBMT	The European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group;
EKG	Elektrokardiografia
Eksp. IS	Eksperymentalna terapia immunosupresyjna
ELT	Etrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FluCy	Fludarabina i cyklofosfamid w niskich dawkach
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GvHD	Graft versus Host Disease
HLA	Ludzki antygen leukocytowy (ang. <i>Human leukocyte antigen</i>)
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy
IST	Terapia immunosupresyjna
ITP	Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych
KKP	Koncentrat krwinek płytkowych
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>Myelodysplastic syndromes</i>)
MTX	Metotreksat
MUD	Dawca niespokrewniony (ang. <i>Matched unrelated donor</i>)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia
PLT	Płytki krwi
PNH	Napadową nocną hemoglobinuria (ang. <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>)
PO	Poziom odpłatności
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic safety update report</i>)
RRMS	Aktywna rzutowo-ustępująca postać stwardnienia rozsianego
SAA	Ciężka postać niedokrwistości aplastycznej (ang. <i>Severe aplastic anaemia</i>),
SGPT	Transferaza glutaminowo-pirogronowa surowicy
SM	Stwardnienie rozsiane
SVR	Odpowiedź wirusologiczna
TBI	Radioterapia całego ciała (ang. <i>Total body irradiation</i>),
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
UZB	Urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World's Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	14
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.3 Wyniki analizy skuteczności	18
7. Bezpieczeństwo stosowania	19
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	22
9. Konkurencyjność cenowa	23
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	26
12. Piśmiennictwo	31
13. Załączniki.....	32
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32
13.2. Diagram selekcji badań	34

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

11.07.2018 r., znak pisma: PLD.46434.3257.2018.1.SK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- **Revolade (eltrombopag), tabletki á 25 mg oraz 50 mg,**

Wnioskowane wskazanie: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD-10: D61.3)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Koszt jednego opakowania 25 mg: ██████████

Koszt wnioskowanej terapii: ██████████

Koszt jednego opakowania 50 mg: ██████████

Koszt wnioskowanej terapii: ██████████

Koszt wnioskowanej terapii łącznie: : ██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 2.07.2018 r., znak PLD.46434.3257.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 11.07.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD-10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Kod rozpoznania ICD-10 wskazany w zleceniu oznacza niedokrwistość aplastyczną idiopatyczną, która stanowi 70-80% przypadków anemii aplastycznej (BCSH 2016). Wnioskowane wskazanie, tj. anemia aplastyczna postać ciężka, jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. ChPL Revolade doprecyzowuje wskazanie w następujący sposób: leczenie dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Problem zdrowotny

Anemia aplastyczna (niedokrwistość aplastyczna; aplastic anaemia) to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii. Zapadalność roczną szacuje się na 2-6/1 mln. Anemia aplastyczna może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań około 30 r.ż.), obserwuje się nieznaczną przewagę płci męskiej. Wyróżnia się postaci pierwotne, wrodzone (20% przypadków) i wtórne, nabyte (80% przypadków). Najczęstsza postać wrodzona to niedokrwistość Fanconiego (1/100 000 urodzeń) dziedziczona autosomalnie recesywnie. Postacie nabyte występują najczęściej między 15. i 25. r.ż. i u osób >60 r.ż. Jedną z przyczyn wystąpienia postaci wtórnej anemii aplastycznej są zespoły mielodysplastyczne. Nabyta anemia aplastyczna jest natomiast skutkiem reakcji autoimmunologicznej. Leczenie przyczynowe polega na alogenicznym przeszczepieniu szpiku, leczeniu immunosupresyjnym z zastosowaniem globuliny antylimfocytowej (ALG) lub antytymocytowej (ATG), zwykle razem z cyklosporyną (CsA), zastosowaniu cyklofosfamidu w dużych dawkach oraz na zastosowaniu androgenów.

Technologie alternatywne

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje, że po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, tj. terapii immunosupresyjnej ATG+CsA, przy równoczesnym braku możliwości wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (HSCT), można zastosować kolejny kurs ATG+CsA, a następnie alternatywną/eksperymentalną terapię immunosupresyjną w postaci eltrombopagu (SYRHON 2018, BCSH 2016), alemtuzumabu (SYRHON 2018, DGHO 2012) albo wdrożyć terapię androgenową, np. danazolem (SYRHON 2018, DGHO 2012). Polskie wytyczne Praktyka Hematologiczna 2016 w przypadkach opornych na leczenie zalecają leczenie zachowawcze. W polskich wytycznych nie odniesiono się do eltrombopagu.

Obecnie spośród technologii lekowych wskazywanych w wytycznych jako terapie alternatywne/eksperymentalne jedynie eltrombopag jest zarejestrowany w leczeniu anemii aplastycznej. Wymieniany w wytycznych alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada, Novartis) jest obecnie zarejestrowany jedynie do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Ponadto wg ChPL Lemtrada zawarto informację, że u pacjentów nie chorujących na SM, stwierdzono ciężkie i czasem śmiertelne zdarzenia autoimmunologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną.

Wytyczne kliniczne w ramach kolejnych linii leczenia wymieniają również należące do steroidów androgeny (np. danazol). Zdaniem ekspertów z The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) stosowanie steroidów jako leczenia wspomagającego w ciężkiej anemii aplastycznej (AA) nie jest poparte klinicznymi dowodami na ich skuteczność w tej jednostce chorobowej. Wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem ciężkich powikłań związanych z infekcjami i ze zwiększoną toksycznością leczenia (EBMT Risitano 2017). Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak wskazując jako potencjalną najtańszą technologię stosowaną w Polsce w ocenianym wskazaniu, tj. należące do androgenów oksymetolon i metyltestosteron, równocześnie zaznaczył, że ta grupa leków jest marginalnie skuteczna, a podawanie ich wynika z braku innych opcji terapeutycznych. Wspomniany w wytycznych danazol nie jest zarejestrowany w leczeniu anemii aplastycznej, zarejestrowane wskazania dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce obejmują endometriozę i dysplazję gruczołu sutkowego.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Mając na uwadze powyższe, jak również charakter zlecenia MZ (zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), analitycy Agencji za technologię alternatywną uznali leczenie zachowawcze, czyli najlepszą terapię wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności włączono 3 badania jednoramienne, w których eltrombopag stosowany był u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie (tj. liczba płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek przekraczała wcześniej określone poziomy). W badaniach Olnes 2012 (N=25) i w badaniu Desmond 2014 (N=43, będącym kontynuacją pierwszego z nich) raportowano hematologiczną odpowiedź na leczenie u ponad 40% badanych w okresie 12-16 tygodni. Z kolei w badaniu Lengline 2017 (N=35 – kohorta B) odsetek ten był jeszcze wyższy: 74% pacjentów odpowiedziało na leczenie, aczkolwiek należy zauważyć, że w badaniu tym okres leczenia był dłuższy – mediana czasu leczenia wynosiła 8 miesięcy. Z dodatkowych publikacji wynika, iż u pacjentów z anemią aplastyczną (AA) oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, u których przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest możliwe ze względu na brak zgodnego dawcy, zaleca się rozważenie powtórzenia immunosupresji ATG+CsA, jednakże odpowiedź na leczenie wynosi jedynie 30-35% (Marsh 2013). W badaniu RCT Scheinberg 2012 6-miesięczny odsetek odpowiedzi u pacjentów przyjmujących alemtuzumab (N=27) wyniósł 37% i był porównywalny do ramienia ATG+CsA. W prospektywnym badaniu Chuchjo 2008 (N=16) oceniającym skuteczność danazolu, syntetycznego sterydu anabolicznego, odpowiedź na trwające 12 tygodni leczenie zaobserwowano u 31% pacjentów (Marsh 2013).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniach eltrombopag był dobrze tolerowany u pacjentów. Raportowano występowanie zakażenia górnych dróg oddechowych, bólów mięśniowo-szkieletowych, półpaśca, zapalenia tkanki łącznej, nudności i wymiotów, wirusowego zapalenia wątroby, wzrostu poziomu enzymów wątrobowych, depresji, osłabienia oraz zapalenia mięśni (Olnes 2012). W publikacji Desmond 2014 stwierdzono porównywalny profil bezpieczeństwa jak w badaniu pierwotnym, tj. Olnes 2012. W badaniu Lengline 2017 większość zdarzeń niepożądanych była związana z dysfunkcją szpiku kostnego, infekcjami (głównie gorączka neutropeniczna) i krwotokami. W powyższych publikacjach odnoszono się także do ewolucji klonalnej: w badaniu Olnes 2012 odnotowano u dwóch pacjentów zmiany w chromosomie 7 (pacjenci nie odpowiadali na leczenie eltrombopagiem), w badaniu Desmond 2014 wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 19% pacjentów (8/43), z których 5 miało zmiany w chromosomie 7 (sześćoro z tych pacjentów nie odpowiedziało na leczenie eltrombopagiem), natomiast w badaniu Lengline 2017 wśród pacjentów, u których dokonano oceny rozmiaru klonu PNH (napadowa nocna hemoglobinuria) po leczeniu eltrombopagiem, stwierdzono nieistotny statystycznie wzrost wielkości o 45%, co jest zgodne z naturalnym przebiegiem opornej na leczenie AA. Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym Winkler 2017, zwrócono uwagę na zaobserwowany związek w czasie między wystąpieniem ewolucji klonalnej a ekspozycją na lek – w pewnej grupie pacjentów eltrombopag może promować ekspansję wcześniej już istniejących, nieaktywnych do tej pory klonów z nieprawidłowym kariotypem.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowany koszt brutto dla płatnika publicznego związany z refundacją 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Revolade wynosi [REDAKTOWANE] dla jednego pacjenta. Przy założeniu, że populacja docelowa mogłaby wynieść ok. 15 osób, koszt refundacji 3-miesięcznej terapii to ok. [REDAKTOWANE] zł

Oszacowana cena hurtowa brutto 1 opakowania 25 mg leku Revolade wynosi [REDAKTOWANE] zł, a cena hurtowa brutto 1 opakowania 50 mg leku Revolade wynosi [REDAKTOWANE] zł.

Uwagi dodatkowe

Brak.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 2.07.2018 r., znak PLD.46434.3257.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 11.07.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Revolade (eltrombopag), tabletki á 25 mg oraz 50 mg

we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD-10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Kod rozpoznania ICD-10 wskazany w zleceniu oznacza niedokrwistość aplastyczną idiopatyczną, która stanowi 70-80% przypadków anemii aplastycznej (BCSH 2016). Wnioskowane wskazanie, tj. anemia aplastyczna postać ciężka, jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. ChPL Revolade doprecyzowuje wskazanie w następujący sposób: leczenie dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Anemia aplastyczna (AA, ang. aplastic anaemia, inaczej niedokrwistość aplastyczna), to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii.

Źródło: Raport AOTMiT-BOR-434-14, Szczeklik 2015

Etiologia i patogenez

Zaburzenie komórki macierzystej powoduje zmniejszenie liczby krwiotwórczych komórek macierzystych, wady pozostałych lub reakcje immunologiczne skierowane przeciwko nim. Skutkiem jest zahamowanie dzielenia się i różnicowania komórek.

Wyróżnia się anemię aplastyczną: pierwotną (wrodzona, niedokrwistość Fanconiego, inne dziedziczne niedokrwistości np. zespół Diamonda i Blackfana dziedziczony autosomalnie recesywnie, idiopatyczna nabyta) oraz wtórną (nabytą) powstałą na skutek ekspozycji na promieniowanie jonizujące, substancje chemiczne, leki o silnym działaniu mielosupresyjnym, lub na skutek zakażeń wirusowych, układowej choroby tkanki łącznej, grasiczaka, chorób krwi, ciąży. Postać wrodzona dziedziczy się najczęściej jako cecha autosomalna recesywna (niedokrwistość Fanconiego) i wiąże się z predyspozycją do rozwoju zespołów mielodysplastycznych, białaczki i innych nowotworów w dzieciństwie. Nabyta niedokrwistość aplastyczna jest skutkiem reakcji autoimmunologicznej przeciwko krwiotwórczym komórkom macierzystym (wzrost aktywności cytotoksycznej limfocytów T i zwiększenie produkcji cytokin hamujących hematopoezę przez limfocyty Th1) i pobudzenia apoptozy przez system Fas/Fas-ligand.

Typowe dla tej choroby jest upośledzenie wszystkich linii hematopoetycznych, co powoduje w większości przypadków współistnienie z niedokrwistością leukopenii i małopłytkowości.

Źródło: Raport AOTMiT-BOR-434-14, Szczeklik 2015

Epidemiologia

Zapadalność roczną szacuje się na 2-6/1 mln osób. Anemia aplastyczna może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań około 30 r.ż.), obserwuje się nieznaczną przewagę u płci męskiej. Postacie nabyte występują najczęściej między 15. i 25. r.ż. i u osób >60 r.ż.

Źródło: Raport AOTMiT-BOR-434-14, Szczeklik 2015

Objawy

Rozwój choroby może być szybki (w ciągu kilku dni) lub wolny (kilka tygodni lub miesięcy). Objawy podmiotowe i przedmiotowe zależą od stopnia cytopenii krwi obwodowej:

- 1) objawy niedokrwistości i niedotlenienia narządów - zwykle duszność przy wysiłku fizycznym, osłabienie;
- 2) objawy neutropenii z gorączką, zwiększona skłonność do zakażeń;
- 3) objawy małopłytkowości.

Stwierdza się nieprawidłowości w badaniach morfologicznych:

- 1) krwi obwodowej – niedokrwistość normocytowa, normochromiczna; bardzo mała liczba retikulocytów (<10 000/ μ l); leukopenia z neutropenią (zazwyczaj <1500/ μ l); małopłytkowość (w ciężkich przypadkach <10 000/ μ l)
- 2) szpiku:
 - a) biopsja aspiracyjna – znacznie zmniejszona liczba komórek krwiotwórczych (<30%), zwiększone przestrzenie zawierające tkankę tłuszczową (stosunek liczby komórek tłuszczowych do krwiotwórczych >3), bez zmian nowotworowych; pozostałe komórki krwiotwórcze (głównie limfocyty i plazmocyty) o prawidłowym wyglądzie, znaczne zmniejszenie liczby megakariocytów
 - b) trepanobiopsja – obraz pstry, tj. nieliczne pola komórkowe na ubogokomórkowym tle.

Nasilenie AA klasyfikuje się zależnie od wartości parametrów hematologicznych krwi obwodowej. Ciężką niedokrwistość aplastyczną (SAA, severe aplastic anemia) rozpoznaje się, gdy są spełnione co najmniej 2 z 3 następujących kryteriów: liczba retikulocytów poniżej 20 G/l, liczba płytek krwi poniżej 20 G/l, liczba neutrofilii poniżej 0,5 G/l.

Źródło: Raport AOTMiT-BOR-434-14, Szczeklik 2015, Hałaburda 2013

Leczenie i rokowanie

Rokowanie oraz sposób leczenia bezpośrednio zależą od stopnia nasilenia zmian. Choroba może się rozwijać szybko, ale u wielu chorych przebieg jest stabilny przez wiele lat, a nawet może nastąpić samoistna poprawa.

Chorzy z AA w postaci nieciężkiej zwykle nie wymagają leczenia, a choroba nie stanowi zagrożenia dla ich życia. W ciężkich przypadkach obserwowana jest duża śmiertelność w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy (bez leczenia). Ryzyko powikłań i zgonu koreluje ze stopniem cytopenii oraz słabo z komórkowością szpiku. Bez swoistego leczenia można się spodziewać, że u 80% chorych z ciężką lub bardzo ciężką AA w ciągu 2 lat nastąpi zgon. Najczęstsze przyczyny zgonu to ciężkie zakażenia grzybicze lub sepsa bakteryjna. Dodatkowo AA może przejść w zespół mielodysplastyczny, ostrą białaczkę lub napadową nocną hemoglobinurię (zespół Marchiafavy-Micheliego, PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*). Postać ciężka i bardzo ciężka AA wymagają natychmiastowego specjalistycznego leczenia hematologicznego. Stosuje się leczenie przyczynowe oraz wspomagające.

Leczenie przyczynowe polega na alogenicznym przeszczepieniu szpiku, leczeniu immunosupresyjnym z użyciem globuliny antylimfocytowej (ALG) lub antytymocytowej (ATG), zazwyczaj w skojarzeniu z cyklosporyną, zastosowaniu cyklofosfamidu w dużych dawkach oraz na zastosowaniu androgenów.

Leczenie wspomagające opiera się na przetoczeniach koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i koncentratu krwinek płytkowych (KKP), profilaktyce zakażeń bakteryjnych i grzybiczych w wybranych przypadkach (nie jest konieczna u wszystkich chorych; przy neutropenii <200/μl uzasadnione jest podawanie p.o. chinolonu i azolowego leku przeciwgrzybiczego) oraz podawaniu czynników wzrostu G-CSF, które w ciężkich zakażeniach opornych na antybiotyki i leki przeciwgrzybicze przejściowo zwiększają liczbę neutrofilów. Nie zaleca się stosowania erytropoetyny.

Źródło: Raport AOTMiT-BOR-434-14, Szczeklik 2015

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Revolade tabletki powlekane à 25 mg, 28 szt., EAN 5909990748204 à 50 mg, 28 szt., EAN 5909990748235
Kod ATC	B02BX05 - Inne leki hemostatyczne działające ogólnie
Substancja czynna	Eltrombopag
Wnioskowane wskazanie	Anemia aplastyczna postać ciężka (ICD-10: D61.3)
Dawkowanie	<p><i>Wstępny schemat dawkowania</i></p> <p>Leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od dawki 50 mg raz na dobę. U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki wynoszącej 25 mg raz na dobę (...). Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli u pacjenta występują nieprawidłowości cytogenetyczne dotyczące chromosomu 7.</p> <p><i>Monitorowanie i dostosowanie dawki</i></p> <p>Osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej wymaga stopniowego zwiększania dawki, na ogół do wysokości 150 mg, co może zająć do 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem (...). Dawkę eltrombopagu należy dostosowywać, w razie konieczności zwiększając ją o 50 mg co 2 tygodnie, aby uzyskać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę. Nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę. Należy regularnie monitorować parametry hematologiczne i czynność wątroby przez cały czas trwania leczenia eltrombopagiem i modyfikować dawkowanie eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi (...).</p>

	<p><i>Stopniowe zmniejszanie dawki u pacjentów z odpowiedzią trójliniową (leukocyty, erytrocyty i płytki krwi)</i></p> <p>U pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź trójliniową, w tym niezależnie od transfuzji, trwającą przynajmniej 8 tygodni: dawkę eltrombopagu można zmniejszyć o 50%.</p> <p>Jeśli liczba komórek nie zmieni się po 8 tygodniach przy zmniejszonej dawce leku, eltrombopag trzeba odstawić i monitorować liczbę komórek krwi (morfologię krwi). Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości < 30 000/μl, stężenie hemoglobiny zmniejszy się do < 9 g/dl lub całkowita liczba neutrofilii (ANC – absolute neutrophil count) wyniesie < 0,5 x 10⁹/l, można wznowić leczenie eltrombopagiem we wcześniej stosowanej skutecznej dawce.</p> <p><i>Przerwanie stosowania</i></p> <p>Jeśli po 16 tygodniach leczenia eltrombopagiem nie uzyskano żadnej odpowiedzi hematologicznej, leczenie należy przerwać. Jeśli wystąpią nowe nieprawidłowości cytogenetyczne, trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa (...). Nadmierne odpowiedzi dotyczące liczby płytek krwi (...) lub istotne nieprawidłowości w wynikach badań wątroby również wymagają przerwania leczenia eltrombopagiem (...).</p>
Droga podania	Podanie doustne
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	12 tygodni
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

Źródło: ChPL Revolade

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 11 marca 2010 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2015 r.</p> <p>Data rozszerzenia zarejestrowanych wskazań o wskazanie zgodne z ocenianym: 25 sierpnia 2015 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Revolade* jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP – immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) ▪ u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie ▪ w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

*W USA eltrombopag zarejestrowany jest pod nazwą Promacta w leczeniu pacjentów z ciężką anemią aplastyczną, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie immunosupresyjne

Źródło: ChPL Revolade,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001110/WC500107462.pdf

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii	[REDACTED]
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		X
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		X

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii		[REDACTED]	
		stan „przed”	stan „po”	stan „przed”	stan „po”
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	Nie wybrano odpowiedzi	X	X	
	Jakieś problemy z chodzeniem		X		
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		X	X	
	Jakieś problemy z samoopieką		X		
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności			X	
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych		X		
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		X		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu			X	
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		X		
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		X		
	Umiarkowany niepokój i	X			

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii		[REDACTED]	
		stan „przed”	stan „po”	stan „przed”	stan „po”
	przygnębiecie				
	Krańcowy niepokój lub przygnębiecie			X	

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii	[REDACTED]
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano 18 lipca 2018 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania zastosowano filtry językowe (opracowania w języku polskim i angielskim). 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.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nabytą ciężką postacią anemii aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne.	-
Interwencja	Eltrombopag.	-
Komparatory	Nie ograniczono.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Nie ograniczono.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - Metaanalizy; - Przeglądy systematyczne badań pierwotnych; - Randomizowane badania kliniczne; - Badania prospektywne; - Badania retrospektywne; - Badania dotyczące skuteczności praktycznej; 	Inne typy badań.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> - Przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim; - Badania przeprowadzone u ludzi. 	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 pełnotekstowe publikacje dotyczące stosowania eltrombopagu u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. W publikacjach Olnes 2012 i Desmond 2014 przedstawiono wyniki prospektywnego badania jednoramiennego NCT0092283 (Olnes 2012 - wyniki dla 25 pacjentów w 12-tygodniowym okresie obserwacji, Desmond 2014 - wyniki dla 43 pacjentów w 12-14-tygodniowym okresie obserwacji). W publikacji Lengline 2017 przedstawiono retrospektywną analizę historii choroby pacjentów z ciężką anemią aplastyczną leczonych eltrombopagiem w 15 ośrodkach we Francji. Charakterystykę badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Ponadto w ramach dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zdecydowano się przedstawić wyniki dotyczące występowania ewolucji klonalnej u pacjentów przyjmujących eltrombopag przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Winkler 2017, zaprezentowanym na 2017 ASH Annual Meeting.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Olnes 2012 (NCT0092283) <u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, 2 fazy - jednoramienne - okres obserwacji: 12 tyg. - interwencja: ELT (eltrombopag): 50 mg na dzień (po 2 tyg. w przypadku braku podwyższenia liczby komórek krwi o 20 000/mm³ względem wartości wyjściowej lub w przypadku braku spadku koniecznych transfuzji płytek krwi, dawkę zwiększono do max 150 mg na dzień). Pacjenci otrzymywali transfuzje w ramach terapii wspomagającej w celu utrzymania poziomu płytek krwi powyżej 10 000/mm³ oraz poziomu hemoglobiny powyżej 10 g/dl 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z ciężką anemią aplastyczną, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, potwierdzoną badaniem szp ku i badaniem cytogenetycznym - trombocytopenia (liczba płytek krwi ≤30 000/mm³) - wcześniejsze leczenie antytymocytową surowicą końską lub króliczą z cyklosporyną (≥6 miesięcy przed włączeniem do badania) <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - niedokrwistość Fanconiego - odsetek neutrofilii z klonem PNH (nocna napadowa hemoglobinuria, ang. <i>paroxymal nocturnal hemoglobinuria</i>) ≥50% - pacjenci HIV-pozytywni - poziom kreatyniny >2,5 oraz bilirubiny >2,0 - poziom transferazy glutaminowo-pirogronowej surowicy (SGPT) większy niż 5-krotność górnej granicy normy - skala sprawności ECOG ≥3 - zakrzepica tętnicza lub żylna w ciągu ostatniego roku - zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy - zastoinowa niewydolność serca lub arytmia wymagająca długotrwałego leczenia 	<u>Główny punkt końcowy:</u> Hematologiczna odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź płytek krwi (ang. <i>platelet response</i>) definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o 20 000/mm³ lub więcej względem wartości wyjściowej lub brak konieczności przeprowadzania transfuzji płytek krwi przez min. 8 tyg. u pacjentów, u których wcześniej transfuzje były konieczne - odpowiedź erytroidalna (ang. <i>erythroid response</i>) definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o >1,5 g/dl lub zmniejszenie o ≥4 jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwonych przez 8 kolejnych tygodni; - odpowiedź neutrofilów (ang. <i>neutrophil response</i>) definiowana jako bezwzględny wzrost liczby neutrofilów powyżej 500/mm³ - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> – aktywna infekcja nie odpowiadająca na odpowiednie leczenie – niemożność udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu – kobiety ciężarne lub karmiące – kobiety w wieku rozrodczym nie wyrażające zgody na przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych <p>Liczba pacjentów: 25</p>	
<p>Desmond 2014 (kontynuacja NCT0092283) <u>Źródło finansowania:</u> Intramural Research Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health, Bethesda, MD</p>	<p>Kontynuacja badania NCT0092283 opisanego w publ. kacji Olnes 2012 (przedstawione powyżej), w związku z czym metodyka, populacja oraz oceniane punkty końcowe są tożsame.</p> <p>Różnice w charakterystyce badania dotyczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> – okresu obserwacji: 3-4 miesiące (12-16 tyg.) – wieku pacjentów w chwili włączenia do badania: możliwe było włączenie pacjentów od 12 r.ż., aczkolwiek najmłodszy uczestnik badania miał 17 lat – liczby pacjentów: w badaniu uczestniczyło 43 pacjentów (25 z badania Olnes 2012 oraz 18 nowych pacjentów) 		
<p>Lengline 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> – retrospektywne (2012-2016) – wieloośrodkowe (15 ośrodków we Francji) – dwie kohorty – czas leczenia (mies.) – mediana (IQR): <ul style="list-style-type: none"> o kohorta A (ELT jako I. linia leczenia) – 5,3 (3,6; 10,4) o kohorta B (ELT jako kolejna linia leczenia) – 6,1 (4,4; 11,5) – stosowana dawka (mg/d) – mediana (IQR) <ul style="list-style-type: none"> o kohorta A – 150 (150; 175) o kohorta B – 150 (100; 150) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z ciężką anemią aplastyczną (AA), potwierdzoną biopsją szpiku kostnego, niezależnie od wieku i pierwotnej etiologii, jeśli przez co najmniej 2 miesiące otrzymywali eltrombopag, niezależnie od wskazania do leczenia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z umiarkowaną AA wymagający transfuzji krwi rzadziej niż co 4 tygodnie – wcześniejsze rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki lub małopłytkowości immunologicznej. – terapia eltrombopagiem w warunkach małopłytkowości po transplantacji komórek macierzystych <p><u>Liczba pacjentów: 46</u> Kohorta A: 11</p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci uprzednio nieleczeni globuliną antytymocytową (ATG), z powodu przeciwwskazań (82% wiek >65 lat, 18% choroby współistniejące), – wiek (mediana): 74,1 (IQR: 67,4-78,0) – idiopatyczna AA u 90,9% <p>Kohorta B: 35</p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z oporną na leczenie (70%) lub nawrotową AA (30%), definiowane jako trwała bądź nawracająca konieczność transfuzji lub liczba neutrofilów <0,5x10⁹/L po co najmniej 6 miesiącach od leczenia ATG – wiek (mediana): 53 (IQR: 26-63) – idiopatyczna AA u 97,1% – wcześniejsze cykle ATG: <ul style="list-style-type: none"> o 1 cykl: 48% o 2 cykle: 37% o 3 cykle: 11% 	<p>Odpowiedź hematologiczna zgodna z kryteriami Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH):</p> <ul style="list-style-type: none"> – odpowiedź płytek krwi (ang. <i>platelet response</i>) definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o 20x10⁹/L względem wartości wyjściowej lub stabilna liczba płytek krwi i brak konieczności przeprowadzania transfuzji płytek krwi przez min. 8 tyg. – odpowiedź erytroidalna (ang. <i>erythroid response</i>) definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o >1,5 g/dl lub zmniejszenie o ≥4 jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwonych przez 8 kolejnych tygodni; – odpowiedź leukocytów (ang. <i>leukocyte response</i>) definiowana jako całkowity wzrost liczby neutrofilów o 100% lub całkowity wzrost liczby neutrofilów >0,5x10⁹/L – silna odpowiedź (ang. <i>robust response</i>) definiowana jako liczba płytek krwi >50x10⁹/L, hemoglobina >10 g/dL, neutrofile >1x10⁹/L przez okres dłuższy niż 8 tygodni bez wsparcia transfuzji. <p>Brak osiągnięcia co najmniej jednego z powyższych kryteriów podczas leczenia eltrombopagiem uznawane było za niepowodzenie leczenia</p>

Skróty: AA – anemia aplastyczna; ATG – globulina antytymocytowa; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; ELT – eltrombopag; HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; NIH – Narodowy Instytut Zdrowia; PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; SGPT – transferaza glutaminowo-pirogronowa surowicy

Ograniczenia badań dotyczących skuteczności klinicznej:

1. Włączone badania nie zawierają porównania z wybranym komparatorem, tj. leczeniem objawowym (BSC). Badanie NCT0092283 przedstawione w publikacjach Olnes 2012 i Desmond 2014 to próba kliniczna drugiej fazy, nie zawiera porównania z komparatorem. W publikacji Lengline 2017 przedstawiono natomiast retrospektywną analizę historii choroby pacjentów z ciężką anemią aplastyczną leczonych eltrombopagiem w 15 ośrodkach we Francji.

2. Populacja z odnalezionych badań nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną w zakresie liczby wcześniejszych schematów terapeutycznych. Odnalezione badania dotyczą pacjentów z anemią aplastyczną oporną na leczenie, co definiuje się jako brak odpowiedzi na leczenie z utrzymującą się ciężką pancytopenią w 6 miesięcy po 1 cyklu leczenia immunosupresyjnego (Marsh 2013). Wspomniane leczenie immunosupresyjne zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi opiera się na ATG, a większość odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje, że po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, tj. terapii immunosupresyjnej ATG+CsA, przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, można zastosować kolejny kurs ATG+CsA. (Rozdz. 11 niniejszego opracowania).

Biorąc pod uwagę, że wnioski składane w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczą pacjentów, dla których wyczerpano dostępne refundowane opcje terapeutyczne, można założyć, że pacjenci stanowiący populację docelową będą wcześniej leczeni większą liczbą cykli leczenia immunosupresyjnego niż jeden cykl. Tymczasem w publikacji Lengline 2017 w kohorcie B obejmującej pacjentów z oporną na leczenie (70%) lub nawrotową AA (30%), jedynie połowa pacjentów było wcześniej leczona więcej niż 1 cyklem ATG. Pacjenci opisani w publikacji Olnes 2012 mieli wcześniej od 1 do 4 cykli immunosupresji, mediana wyniosła 2 cykle (brak informacji o odsetkach pacjentów). W publikacji Desmond 2014 podano jedynie informację, że pacjenci mieli przynajmniej jeden cykl IST.

Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z publikacją Desmond 2014 liczba wcześniejszych cykli leczenia nie wpływała na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem u pacjentów z ciężką AA.

3. Włączone badania obejmują niewielką liczbę chorych: Olnes 2012 – 25 chorych, Desmond 2014 – 43 chorych, Lengline 2017 – 35 chorych w kohorcie B (pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową AA).

6.3 Wyniki analizy skuteczności

Olnes 2012 (NCT0092283)

Po 12 tygodniach obserwacji 11 z 25 pacjentów z ciężką anemią aplastyczną (44%) wykazywało odpowiedź hematologiczną w co najmniej jednej linii komórkowej krwi (tj. erytrocyty, leukocyty lub płytki krwi), przy minimalnych efektach toksycznych. U 9 pacjentów odnotowano brak konieczności kolejnych transfuzji płytek krwi (mediana wzrostu liczby płytek wyniosła 4400/mm³). Poprawę poziomu hemoglobiny zaobserwowano u 6 pacjentów (mediana wzrostu wyniosła 4,4g/dl), wśród których 3 pacjentów było zależnych od transfuzji czerwonych krwinek przed leczeniem, a po zastosowaniu eltrombopagu nie były one konieczne. U dziewięciu pacjentów odnotowano zwiększenie liczby neutrofilów (mediana wzrostu wyniosła 1 350/mm³). Odpowiedź na leczenie uzyskana u 44% pacjentów była istotna klinicznie, a otrzymane wyniki zdaniem autorów publikacji świadczą o skuteczności eltrombopagu w stymulacji hematopoezy na poziomie prymitywnych komórek krwiotwórczych.

Desmond 2014 (kontynuacja NCT0092283)

Lek Revolade badano u 43 pacjentów w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, nie porównując go z żadnym innym lekiem. Głównym kryterium oceny skuteczności była liczba pacjentów, u których po 12-16 tygodniach leczenia wystąpiła odpowiedź na eltrombopag (liczba płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek przekraczała wcześniej określone poziomy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi leczenia wyniosła 12 tygodni (zakres: 8-14). W tym badaniu 40% pacjentów (17 z 43) zareagowało na leczenie po 12 tygodniach, a u 65% tych pacjentów (11 z 17) liczba płytek krwi wzrosła o co najmniej 20 000 w mikrolitrze lub osiągnięto stabilną liczbę płytek krwi bez potrzeby przeprowadzania transfuzji krwi. Dane z badania Desmond 2014 są zgodne z wynikami badania głównego, tj. Olnes 2012: po 12 tygodniach odpowiedź na leczenie wystąpiła u 46% pacjentów. U 5-ciu pacjentów, u których uzyskano normalizację morfologii krwi, lek odstawiono po okresie, dla którego mediana (Me) wyniosła 28,5 miesiąca (zakres 9-37 m-cy), z czego efekt terapeutyczny utrzymywał się przez okres Me=13 miesięcy (zakres 1-15 m-cy).

Lengline 2017

Badanie opierało się na analizie historii choroby pacjentów leczonych eltrombopagiem w 15 ośrodkach we Francji w latach 2012-2016. Do badania włączono 46 pacjentów, których podzielono na dwie kohorty w zależności od momentu włączenia leczenia eltrombopagiem, tj. jako leczenie pierwszej albo kolejnych linii. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odpowiedzi hematologicznej, w oparciu o definicje Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH), dotyczące liczby płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek. Kohorta B objęła 35 pacjentów uprzednio leczonych ATG. Mediana czasu leczenia eltrombopagiem w tej kohorcie wyniosła 6 miesięcy (zakres: 2-39), natomiast u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź hematologiczną – 8 miesięcy (IQR: 5-18). Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci poddawani byli transfuzjom: 34 pacjentów otrzymywało transfuzje czerwonych krwinek (Me=4 jednostki miesięcznie), a 33 otrzymywało płytki krwi (Me= 3 jednostki koncentratu 0,5x10¹¹x kg miesięcznie). Po 3 miesiącach leczenia 44% pacjentów nie wymagało transfuzji (49% przy ostatnim *follow-up*), a poziom hemoglobiny wyniósł 2,75 g/dL (IQR: 1,15-4,03).

Odpowiedź hematologiczną zgodnie z definicją NIH (spełnienie co najmniej jednego z trzech kryteriów) osiągnięto u 26 (74%) pacjentów, natomiast odpowiedź trójkierunkową osiągnięto u 12 (34%) pacjentów. Silną odpowiedź (ang. *robust response*) osiągnięto u 7 (20%) pacjentów.

Komentarz analityków Agencji

W trzech jednoramiennych badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego brali udział pacjenci z ciężką anemią aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. W badaniu prospektywnym Olnes 2012 i w badaniu Desmond 2014 (będącym kontynuacją pierwszego z nich) raportowano hematologiczną odpowiedź na leczenie u ponad 40% badanych w okresie 12-16 tygodni. Z kolei w badaniu Lengline 2017 – retrospektywnej analizie historii choroby pacjentów leczonych w 15 ośrodkach we Francji, odsetek ten był jeszcze wyższy: 74% pacjentów odpowiedziało na leczenie, aczkolwiek należy zauważyć, że w badaniu tym okres leczenia był dłuższy – mediana czasu leczenia wyniosła 8 miesięcy.

Zgodnie z danymi literaturowymi odnalezionymi przez analityków Agencji u pacjentów z AA oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, u których przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest możliwe ze względu na brak zgodnego dawcy, zaleca się rozważenie powtórzenia immunosupresji

ATG+CsA, jednakże odpowiedź na leczenie wynosi jedynie 30-35% (Marsh 2013). Badania kliniczne dotyczące terapii niezarejestrowanych w leczeniu anemii aplastycznej wskazują na podobny odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z oporną AA. W badaniu RCT Scheinberg 2012 6-miesięczny odsetek odpowiedzi u pacjentów przyjmujących alemtuzumab (N=27) wyniósł 37% i był porównywalny do ramienia ATG+CsA. W prospektywnym badaniu Chuchjo 2008 (N=16) oceniającym skuteczność danazolu, syntetycznego sterydu anabolicznego, odpowiedź na trwające 12 tygodni leczenie zaobserwowano u 31% pacjentów (Marsh 2013).

7. Bezpieczeństwo stosowania

Olnes 2012

Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do hospitalizacji były bóle brzucha i niedociśnienie ortostatyczne, ciężka wysypka, ciężkie krwawienie z dziąseł oraz epizody gorączki z neutropenią. Oprócz powyższych zdarzeń niepożądanych raportowano także występowanie zakażenia górnych dróg oddechowych (3/26), bólów mięśniowo-szkieletowych (2/26), półpaśca (1/26), zapalenia tkanki łącznej (1/26), nudności i wymiotów (1/26), wirusowego zapalenia wątroby (1/26), wzrostu poziomu enzymów wątrobowych (1/26), depresji (1/26), osłabienia (1/26) oraz zapalenia mięśni (1/26).

U dwóch pacjentów nieodpowiadających na leczenie, w wyniku ewolucji klonalnej, doszło do zmian w chromosomie 7. Jeden pacjent zmarł z powodu progresji do białaczki szpikowej, natomiast drugi został zakwalifikowany do HSCT (transplantacja komórek krwiotwórczych). U pacjentów, u których zaobserwowano hematologiczną odpowiedź na leczenie nie odnotowano przypadków rozwoju syndromu mielodysplastycznego lub ewolucji klonalnej. Po okresie obserwacji w badaniu odnotowano jeszcze 2 zgony spowodowane zakażeniem u pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

Desmond 2014

W publikacji Desmond 2014 stwierdzono porównywalny profil bezpieczeństwa jak w badaniu pierwotnym, tj. Olnes 2012. Wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 19% pacjentów (8/43), z których 5 miało zmiany w chromosomie 7. Sześcioro z tych pacjentów nie odpowiedziało na leczenie eltrombopagiem. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w badaniu wyniosła 2,9 miesiący.

Lengline 2017

Ocenę bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu wykonano dla okresu follow-up, którego mediana wyniosła 9 miesięcy dla kohorty A (ELT jako I. linia leczenia) i 13 miesięcy dla kohorty B (ELT jako kolejna linia leczenia). Większość zdarzeń niepożądanych była związana z dysfunkcją szpiku kostnego, infekcjami (głównie gorączka neutropeniczna) i krwotokami, które zaraportowano łącznie u 13 pacjentów z kohorty A i 6 pacjentów z kohorty B. U 13 pacjentów stwierdzono podwyższony poziom transaminaz (stopień 1, n=9, stopień 2, n=2, stopień 3, n=2), od 1,5 do 8 razy wyższy względem normy bez zaburzeń czynności wątroby, u jednego pacjenta wystąpiła hiperbilirubinemia drugiego stopnia, jeden pacjent cierpiał na bezsenność stopnia 2, u jednego pacjenta rozwinął się zlokalizowany rak płuca wymagający operacji. W żadnej z kohort nie obserwowano zdarzeń zakrzepowych ani trombocytozy (maksymalna liczba płytek: $250 \times 10^9/L$). Wśród pacjentów, u których dokonano oceny rozmiaru klonu PNH (napadowa nocna hemoglobinuria) po leczeniu eltrombopagiem, stwierdzono nieistotny statystycznie wzrost wielkości o 45%, co jest zgodne z naturalnym przebiegiem odpornej na leczenie AA.

Zaraportowano łącznie 6 zgonów – wszystkie wystąpiły u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Przyczyny zgonów w badaniu były następujące: wylew krwi do mózgu (u dwóch pacjentów z małopłytkowością i u jednego pacjenta z ostrą białaczką szpikową), nagły zgon spowodowany prawdopodobnie zatorowością płucną powstałą 6 miesięcy po zakończeniu stosowania eltrombopagu, wstrząs septyczny, zgon po przeszczepieniu krwi pępowinowej.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Winkler 2017 (abstrakt konferencyjny)

W doniesieniu konferencyjnym Winkler 2017, zaprezentowanym na 2017 ASH Annual Meeting, przeanalizowano związek między wynikami skuteczności leczenia eltrombopagiem oraz cytogenetyczną progresją choroby łącznie dla populacji pacjentów z badania NCT0092283 (Olnes 2012, Desmond 2014) – opisanego w Rozdz. 6 i 7 niniejszej AWA, oraz populacji z badania II fazy NCT01891994, które obejmowało 39 pacjentów z rSAA przyjmujących eltrombopag w dawce 150 mg dziennie przez 6 m-cy. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego do 8 lat. Ewolucja klonalna wystąpiła u 18% pacjentów (16/83) i była wczesnym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem. Ryzyko wystąpienia klonalnej ewolucji 24 miesiące po leczeniu było porównywalne z danymi historycznymi dla pacjentów z rSAA. Zdaniem autorów publikacji zaobserwowany związek w czasie między wystąpieniem ewolucji klonalnej a ekspozycją na lek sugeruje, że w pewnej grupie pacjentów eltrombopag może promować ekspansję wcześniej już istniejących, nieaktywnych do tej pory klonów z nieprawidłowym kariotypem. W trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia eltrombopagiem wskazane jest ostrożne monitorowanie pacjentów z rSAA.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Revolade

Do bardzo często występujących ($\geq 1/10$) działań niepożądanych przy stosowaniu eltrombopagu w populacji pacjentów z ciężką postacią anemii aplastycznej (SAA, ang. *severe aplastic anaemia*)¹ należą: bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, duszność, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa, ból brzucha, biegunka, nudności, wzrost aktywności transaminaz, krwawe wylewy podskórne, bóle stawów, skurcze mięśni, ból w kończynie, uczucie zmęczenia, gorączka neutropeniczna, gorączka.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Revolade

U pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby, zdefiniowaną jako małe stężenie albumin ≤ 35 g/l lub wynik ≥ 10 w skali MELD (ang. model for end stage liver disease), leczonych eltrombopagiem w skojarzeniu z terapią opartą na interferonie, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby potencjalnie prowadzącej do zgonu oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin ≤ 35 g/l) w porównaniu z całą grupą. Leczenie eltrombopagiem u tych pacjentów powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanego WZW C i tylko wtedy, gdy ryzyko małopłytkowości lub wstrzymania leczenia przeciwwirusowego wymaga interwencji. Jeżeli leczenie zostanie uznane za wskazane klinicznie, wymagane jest ścisłe monitorowanie tych pacjentów.

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby i ciężką hepatotoksyczność, która może stanowić zagrożenie życia. Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy. Trzeba ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania tego leku.

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby.

Eltrombopag może zwiększać ryzyko powstawania lub progresji włókien retykulinowych w szpiku kostnym. Przed rozpoczęciem podawania eltrombopagu należy dokładnie zbadać rozmaz krwi obwodowej w celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi.

U pacjentów z SAA opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie immunosupresyjne, zaleca się wykonanie badania szpiku kostnego z aspiracją materiału do badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie po 6 miesiącach. W przypadku stwierdzenia nowych nieprawidłowości cytogenetycznych trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa.

¹ W ChPL Revolade działania niepożądane zostały przedstawione odrębnie dla poszczególnych populacji biorących udział w badaniach klinicznych: pacjenci z małopłytkowością immunologiczną u dorosłych, pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną u dzieci, pacjenci zakażeni wirusem WZW C, pacjenci z ciężką postacią anemii aplastycznej.

WHO

Przeszukano stronę internetową *VigiAccess*, dzięki której odnaleziono zestawienie działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego eltrombopag. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania oraz zaburzenia układu nerwowego. Należy jednak wskazać, że w bazie WHO nie funkcjonuje podział na poszczególne populacje, w których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Revolade, w odróżnieniu od ChPL.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego eltrombopag wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	3024
Zaburzenia układu nerwowego	1028
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	853
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	715
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	635
Zaburzenia naczyniowe	630
Infekcje	626
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	623
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	601
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	565
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	497
Zaburzenia ucha i błędnika	345
Zaburzenia kardiologiczne	335
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	322
Procedury chirurgiczne i medyczne	305
Zaburzenia psychiczne	272
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	239
Zaburzenia oka	232
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	200
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	118
Zaburzenia ucha i błędnika	74
Zaburzenia systemu immunologicznego	58
Zaburzenia układu rozrodczego i zaburzenia piersi	50
Zaburzenia endokrynologiczne	32
Zaburzenia ciąży	28
Funkcjonowanie społeczne	23
Problemy z produktem	10

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/>, data dostępu 19.07.2018 r.

Pozostałe źródła informacji

Na stronie EMA, URPL i FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Revolade, ani dla innych produktów zawierających eltrombopag.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Revolade jest wskazany:

- do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP – immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami)
- u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Revolade w powyższych wskazaniach za pozytywny.

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001110/WC500196345.pdf
[data dostępu: 18.07.2018]

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r., produkt leczniczy Revolade jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1172.0, Eltrombopag” w dwóch programach lekowych: B.97 „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną” oraz B.98 „leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną”.

Wysokość limitu finansowania produktu leczniczego Revolade á 25 mg wynosi obecnie 4 505,53 zł, natomiast á 50 mg – 9 011,06 zł. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Refundacja produktu leczniczego Revolade

Nazwa, postać, dawka, opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Revolade, tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl.	4 290,98	4 505,53	4 505,53	bezpłatny
Revolade, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl.	8 581,96	9 011,06	9 011,06	bezpłatny

Skróty: **UCZ** – Urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto, **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

Cena za 1 opakowanie produktu leczniczego Revolade zgodnie ze zleceniem MZ wynosi: á 25 mg [REDACTED] zł (UCZ); [REDACTED] zł (CHB); á 50 mg [REDACTED] zł (UCZ); [REDACTED] zł (CHB) Cena zbytu netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu jest [REDACTED] od ceny widniejącej na aktualnym Obwieszczeniu MZ, jednak [REDACTED]

[REDACTED] Należy również zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad raportem oceniającym zastosowanie produktu leczniczego Revolade we wskazaniu wtórna małopłytkowość w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (OT.422.29.2018). We wniosku otrzymanym z MZ [REDACTED]

Produkt leczniczy Revolade jest jedynym dopuszczonym obecnie do obrotu na terenie RP produktem leczniczym, zawierającym eltrombopag.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Cena netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Revolade podana w zleceniu MZ to [REDACTED] netto za opakowanie 28 tabl. á 25 mg oraz [REDACTED] netto za opakowanie 28 tabl. á 50 mg, natomiast wartość netto 3-miesięcznej terapii oszacowana jako koszt 6 opakowań 28 tabl. á 25 mg i 5 opakowań 28 tabl. á 50 mg wynosi [REDACTED] netto.

Oszacowana cena hurtowa brutto opakowania 28 tabl. á 25 mg wynosi [REDACTED], a opakowania 28 tabl. á 50 mg wynosi [REDACTED], natomiast oszacowana cena hurtowa brutto 3-miesięcznej terapii wynosi [REDACTED].

W celu oszacowania całkowitych wydatków płatnika na finansowanie terapii produktem leczniczym Revolade u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną, podjęto próbę określenia liczebności populacji docelowej, w oparciu o dane literaturowe i stanowiska ekspertów. Jako źródło danych literaturowych wykorzystano publikację *Vaht 2017*, opisującą populację chorych na anemię aplastyczną w Szwecji w latach 2000-2011. Zgodnie z wynikami badania zapadalność na anemię aplastyczną wynosi 2,35 (95% CI: 2,06-2,64)/milion osób. Spośród wszystkich chorych na AA w Szwecji ok. 83% stanowiły osoby >18 lat, ok. 62% choruje na ciężką anemię aplastyczną i u ok. 32% zastosowano II linię leczenia (I. linia nieskuteczna). Wykorzystując powyższe dane, na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących liczebności polskiej populacji, oszacowano, że populacja docelowa zgodna ze zleceniem MZ, może obejmować 15 osób, co jest zgodne z opinią prof. dr. hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie w hematologii, który wskazał że przewidywana liczebność populacji docelowej może wynieść „kilku do kilkunastu chorych rocznie”. Natomiast [REDACTED] w swej opinii wskazał, że „zapadalność na ciężką niedokrwistość aplastyczną wynosi około 2/milion na rok w populacji <18 r.ż. i około 2,3/milion na rok w populacji >18 r.ż. Biorąc pod uwagę skuteczność leczenia można szacować (brak jest dokładnych danych w piśmiennictwie), że w populacji <18 r.ż. 0,5/milion/rok może wymagać leczenia eltrombopagiem, natomiast w populacji >18 r.ż. – około 1,2/milion na rok”. Zatem zgodnie z tym oszacowaniem liczebność populacji wymagającej leczenia eltrombopagiem może wynieść 46 osób.

Tabela 10. Populacja docelowa

Parametr	Liczba pacjentów	Źródło
A Populacja polska	38 433 558	GUS 2018
B Zapadalność	2,35/milion	Vaht 2017
C Chorzy z AA w Polsce	90	A x B
D Chorzy > 18 r.ż. z SAA	47	C x 0,83 x 0,62, Vaht 2017
E Chorzy > 18 r.ż. z SAA leczeni w II. linii	15	D x 0,32, Vaht 2017
F Chorzy wymagający leczenia eltrombopagiem – wariant maksymalny	ok. 1,2/milion/rok	opinia [REDACTED]
G	46	A x F

Koszt refundacji 3-miesięcznej terapii (6 opakowań 28 tabl. á 25 mg i 5 opakowań 28 tabl. á 50 mg) 15 pacjentów może wynieść ok. [REDACTED] zł, natomiast koszt rocznej terapii tej grupy pacjentów może wynieść ok. [REDACTED] (ok. [REDACTED] zł w wariantcie maksymalnym). Zestawienie wszystkich kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Kategoria kosztu	CZN ^c	CHB ^d
Koszt produktu leczniczego Revolade wg zlecenia MZ [zł] na 1 pacjenta		
1 opakowanie á 25 mg/ á 50 mg ^a	[REDACTED]	[REDACTED]
3-miesięczna terapia ^b	[REDACTED]	[REDACTED]
12-miesięczna terapia ^e	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt produktu leczniczego Revolade wg zlecenia MZ [zł] na 15 pacjentów		
3-miesięczna terapia ^b	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztu	CZN ^c	CHB ^d
12-miesięczna terapia ^e	██████████	██████████
Koszt produktu leczniczego Revolade wg zlecenia MZ [zł] na 46 pacjentów – wariant maksymalny		
3-miesięczna terapia ^b	██████████	██████████
12-miesięczna terapia ^e	██████████	██████████

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; MZ- Ministerstwo Zdrowia

^a zgodnie z pismem z dnia 2.07.2018 r., znak PLD.46434.3257.2018.1.SK

^b zgodnie z pismem z dnia 2.07.2018 r., znak PLD.46434.3257.2018.1.SK, początkowa dawka wynosi 50 mg, w zależności od liczby PLT dawka zwiększana jest o 50 mg co dwa tygodnie do dawki maksymalnej 150 mg/dobę (dawkowanie zgodne z ChPL) – łącznie wykorzystanych zostanie 6 opakowań 28 tabl. á 25 mg i 5 opakowań 28 tabl. á 50 mg

^c oszacowano na podstawie ceny przedstawionej w piśmie z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK

^d cena netto powiększona o 8% podatek VAT i 5% marżę hurtową

^e zgodnie z pismem z dnia 2.07.2018 r., znak PLD.46434.3257.2018.1.SK, początkowa dawka wynosi 50 mg, w zależności od liczby PLT dawka zwiększana jest o 50 mg co dwa tygodnie do dawki maksymalnej 150 mg/dobę (dawkowanie zgodne z ChPL)

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od stosowanej dawki (której wielkość zgodnie z ChPL uzależniona jest od poziomu PLT) oraz rzeczywistej liczby pacjentów z ciężką anemią aplastyczną, u których wyczerpano wszystkie możliwe refundowane opcje terapeutyczne.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Health and Medical Research Council, (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- National Guideline Clearinghouse, (<http://www.guideline.gov/>)
- New Zealand Guidelines Group (http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26)
- Tripdatabase www.tripdatabase.com
- USA Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>)
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, (<http://www.pthit.pl/>)
- International Society of Hematology (<https://www.ishworld.org/>)
- European Hematology Association, (<http://www.ehaweb.org>)
- British Society for Haematology (<https://b-s-h.org.uk/>)
- Scottish Haematology Society (<http://www.scothaem.org/>)
- Haematology Association of Ireland (<http://www.haematologyireland.ie/>)
- National Comprehensive Cancer Network, (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- American Society of Hematology (<http://www.hematology.org/>)
- Haematology Society of Australia and New Zealand (<https://www.hsanz.org.au/#>)
- The National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>)
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) <https://www.ebmt.org/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Zgodnie ze zleceniem MZ oraz wskazaniem do stosowania ujętym w ChPL Revolade, wyszukiwano rekomendacji praktyki klinicznej, dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z anemią aplastyczną.

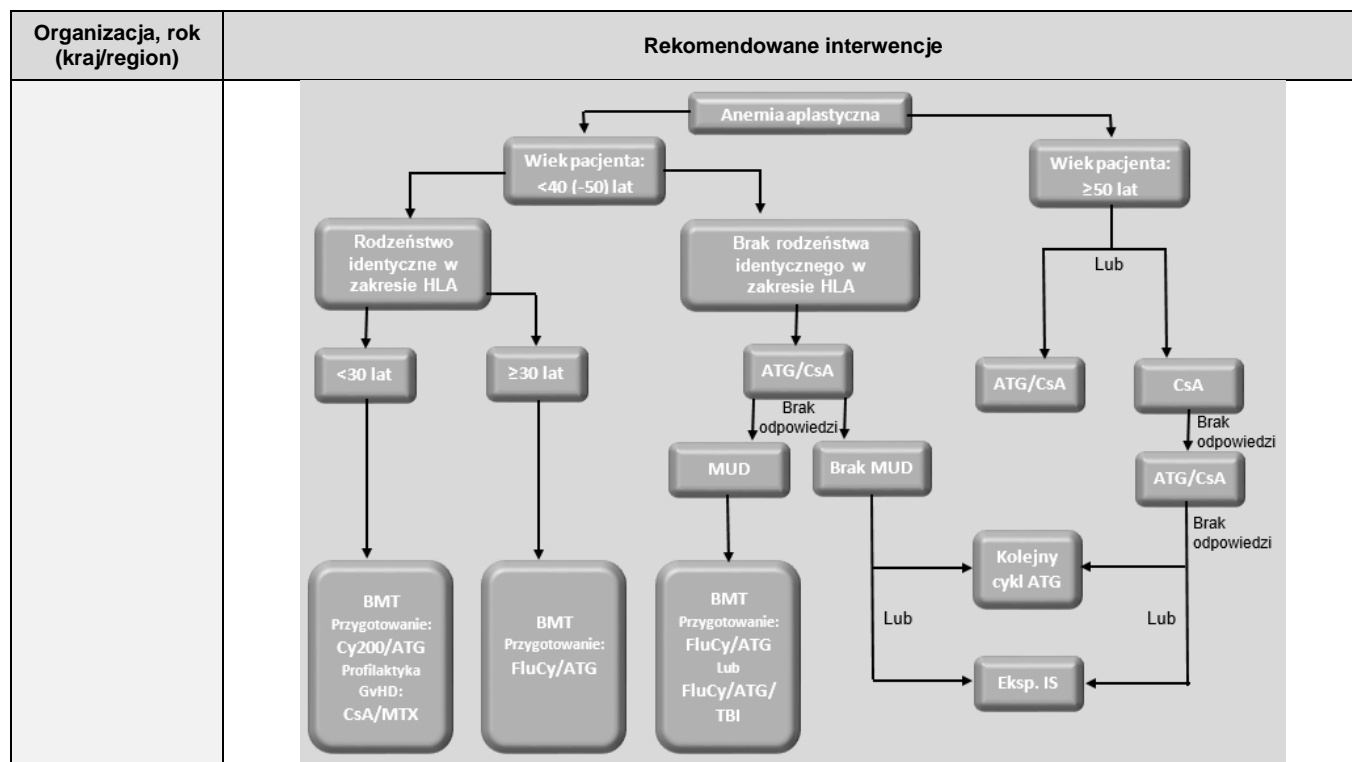
Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 18.07.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Praktyka Hematologiczna 2016 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie drugiej i kolejnych linii</u></p> <p><i>W razie niepowodzenia immunoablacji, nie wcześniej niż po 3 miesiącach od pierwotnego leczenia, gdy pacjent nadal spełnia kryteria SAA lub VSAA, wskazane jest wykonanie MRD allo-SCT, jeśli pacjent ma zgodnego dawcę rodzinnego, jeśli nie – istnieją przeciwwskazania do zabiegu. Jeżeli chory nie ma dawcy rodzinnego, należy przeprowadzić poszukiwanie w pełni zgodnego dawcy niespokrewnionego i w razie jego znalezienia wykonać przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych. Powtórna immunoablacja jest zalecana w przypadku braku zgodnego dawcy komórek krwiotwórczych lub gdy istnieją przeciwwskazania do transplantacji. Jeśli jest to możliwe, należy zastosować ATG odmiennego pochodzenia gatunkowego niż stosowana wcześniej. W szczególnych przypadkach można rozważyć także przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy haploidentycznego z podaniem wysokodawkowego cyklofosfamidu po transplantacji, jest to jednak nadal opcja eksperymentalna.</i></p> <p><u>Postępowanie u chorych opornych na leczenie (leczenie ratunkowe)</u></p> <p><i>W przypadkach opornych zaleca się leczenie zachowawcze jak w NSAA.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>AA – anemia aplastyczna, NSAA – nieciężka AA, SAA – ciężka AA, VSAA – bardzo ciężka AA, CSA – cyklosporyna A, G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulopoetycznych, Epo – erytropoetyna, MRD – zgodny dawca rodzinny, MUD – dawca niespokrewniony, allo-HCT – przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p>SYRHON 2018 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie anemii aplastycznej (AA), niewydolności szpiku kostnego (BMF) i hipoplastycznych zespołów mielodysplastycznych (MDS)</u></p> <p>Oprócz transfuzji i antybiotykoterapii, główne opcje leczenia to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia immunosupresyjna (IST): globulina antytymocytowa (ATG) w skojarzeniu z cyklosporyną (CsA) – u około 2/3 pacjentów ▪ przeszczep szp ku kostnego, znany również jako przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>haemopoietic stem cell transplantation</i>, HSCT) ▪ inne przyjęte terapie, takie jak androgeny i danazol ▪ nowe terapie, które prawdopodobnie będą dostępne w leczeniu zarówno nabytej, jak i wrodzonej AA, takie jak eltrombopag i alemtuzumab ▪ specyficzne nie-transplantacyjne terapie dla hipokomórkowej MDS <p>Wszyscy pacjenci wymagają długotrwałej obserwacji ze względu na ryzyko nawrotu (w 30%) i późniejszych zaburzeń klonalnych, takich jak MDS/ostra białaczka szpikowa (u 15% pacjentów) i PNH (w 10%), po leczeniu ATG.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>NICE nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących stosowania w NHS eltrombopagu do leczenia ciężkiej niedokrwistości aplastycznej opornej na leczenie immunosupresyjne, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny odpowiednich dowodów.</p> <p>Niezłożenie przez podmiot odpowiedzialny odpowiednich materiałów wynika z niemożności opracowania przezeń wiarygodnych analiz farmakoekonomicznych. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu eltrombopagu do leczenia ciężkiej niedokrwistości aplastycznej zostało oparte na 1 małym (n = 43), jednoramiennym badaniu jednośrodkowym. Pierwszorzędowy punkt końcowy (wskaźnik odpowiedzi) został zmierzony po 3 miesiącach, a związek między wynikami dla tego punktu końcowego a długoterminową skutecznością eltrombopagu pozostaje niejasny. Wszystkie te czynniki poważnie ograniczyły możliwość podmiotu odpowiedzialnego do opracowania solidnej analizy klinicznej oraz analizy użyteczności kosztów.</p>
<p>BCSH 2016 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegółowe informacje znajdują się w ww.</p>	<p><u>Najważniejsze zalecenia dotyczące leczenia AA u osób w podeszłym wieku (> 60 lat)</u></p> <p>Eltrombopag jest zarejestrowany w leczeniu SAA opornej na IST lub pacjentów wcześniej intensywnie leczonych, którzy nie kwalifikują się do HSCT. Powinien być stosowany ze skrupulatnym długoterminowym monitorowaniem ewolucji klonalnej lub zgodnie z protokołem badań klinicznych. Stopień rekomendacji: 2B</p> <p><u>AA oporna na leczenie</u></p> <p>W przypadku AA opornej na leczenie immunosupresyjne (utrzymywanie się ciężkiej cytopenii po jednym cyklu ATG+CsA) zaleca się wykonanie HSCT. W razie braku odpowiedniego dawcy należy powtórzyć cykl IST, a przy kolejnym braku odpowiedzi należy rozważyć wykonanie HSCT od dawcy haploidentycznego lub przeszczep komórek macierzystych, bądź zastosować terapie alternatywne/eksperymentalne w postaci eltrombopagu, alemtuzumabu,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>opracowaniu)</p>	<p>androgenów lub włączyć pacjenta do badań klinicznych. Szczegóły przedstawia poniższy algorytm.</p> <p>Stopnie rekomendacji wg GRADE (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13623)</p> <p>1A - Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości 1B - Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości 1C - Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości 2A - Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości 2B - Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości 2C - Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości</p>
<p>DGHO 2012 (Niemcy) Konflikt interesów: brak</p>	<p>Jeśli terapia pierwszego rzutu, tj. trójlewkowa terapia immunosupresyjna (ATG, IST, glikokortykosteroidy) nie przynosi efektów, należy rozważyć zastosowanie następujących terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HSCT od rodzeństwa zgodnego w HLA – w przypadkach SAA i wieku <50 lat po niepowodzeniu co najmniej jednego cyklu IST (ATG + CsA) • HSCT od niespokrewnionego dawcy – w przypadku SAA / vSAA i wieku ≤ 40 lat po niepowodzeniu co najmniej jednego cyklu IST (ATG + CsA) i braku rodzeństwa zgodnego w HLA; także u pacjentów > 40 lat, jeśli inne opcje terapeutyczne są wyczerpane i pacjent znajduje się w dobrym stanie sprawności • Powtórzenie trójlewkowej terapii immunosupresyjnej (jeśli to konieczne – zmiana produktu ATG) • Alternatywna immunosupresja: alemtuzumab lub duże dawki cyklofosfamidu • Terapia androgenowa, np. z danazolem, jest alternatywą dla pacjentów z krótkimi telomerami: (<1% długości telomerów skorygowanej wiekiem) +/- podstawowa telomeropatia lub pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia immunosupresyjnego i alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>



Skróty: **AA** – anemia aplastyczna, **BMF** – niewydolność szpiku kostnego (ang. bone marrow failure), **MDS** – zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes), **IST** – terapia immunosupresyjna, **ATG** – globulina antytymocytowa, **CsA** – cyklosporyna, **HSCT** – przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. haemopoietic stem cell transplantation), **PNH** – Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria), **MSD** – rodzeństwo zgodne w HLA (ang. matched sibling donor), **SAA** – ciężka anemia aplastyczna (ang. severe aplastic anemia), **HLA** – ludzki antygen leukocytowy (ang. human leukocyte antigen), **MUD** – dawca niespokrewniony (ang. matched unrelated donor), **BMT** – przeszczepienie szpiku kostnego (ang. bone marrow transplantation), **Cy200** – cyklofosfamid 200 mg/kg, **GvHD** – Graft versus Host Disease, **FluCy** – fludarabina i cyklofosfamid w niskich dawkach, **MTX** – metotreksat, **TBI** – radioterapia całego ciała (ang. total body irradiation), **Eksp. IS** – eksperymentalna terapia immunosupresyjna

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje, że po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, tj. terapii immunosupresyjnej ATG+CsA, przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, można zastosować kolejny kurs ATG+CsA, a następnie alternatywną/eksperymentalną terapię immunosupresyjną w postaci eltrombopagu (SYRHON 2018, BCSH 2016), alemtuzumabu (SYRHON 2018, DGHO 2012) albo wdrożyć terapię androgenową, np. danazolem (SYRHON 2018, DGHO 2012). Polskie wytyczne Praktyka Hematologiczna 2016 w przypadkach opornych na leczenie zalecają leczenie zachowawcze. W polskich wytycznych nie odniesiono się do eltrombopagu, co zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka wynika z tego, że „wytyczne były przygotowane w roku 2015, kiedy jeszcze nie było danych o skuteczności eltrombopagu w ciężkiej anemii aplastycznej”.

Obecnie spośród technologii lekowych, wskazywanych w wytycznych jako terapie alternatywne/eksperymentalne jedynie eltrombopag jest zarejestrowany w leczeniu anemii aplastycznej, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wymieniany w wytycznych alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada, Novartis) jest obecnie zarejestrowany jedynie do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Ponadto w ChPL Lemtrada zawarto informację, że u pacjentów nie chorujących na SM stwierdzono ciężkie i czasem śmiertelne zdarzenia autoimmunologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną (informacje dotyczące stosowania alemtuzumabu uzyskane przed wprowadzeniem produktu leczniczego Lemtrada do obrotu, pochodzące ze źródeł innych niż sponsorowane przez firmę). Do 2012 roku w Europie dostępny był jeszcze jeden produkt leczniczy zawierający alemtuzumab, MabCampath (Genzyme Europe B.V.), zarejestrowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej B-komórkowej (B-CLL), jednak na wniosek producenta EMA cofnęła dopuszczenie do obrotu.

Wytyczne kliniczne w ramach kolejnych linii leczenia wymieniają również należące do steroidów androgeny (np. danazol). Zdaniem ekspertów z The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) stosowanie steroidów jako leczenia wspomagającego w ciężkiej anemii aplastycznej (AA) nie jest poparte klinicznymi dowodami na ich skuteczność w tej jednostce chorobowej. Wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem ciężkich powikłań związanych z infekcjami i ze zwiększoną toksycznością leczenia, stąd steroidy powinny być stosowane tylko jako profilaktyka choroby posurowiczej podczas leczenia ATG (EBMT Risitano 2017). Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak wskazując jako potencjalną najtańszą technologię stosowaną w Polsce w ocenianym wskazaniu, tj. należące do androgenów oksymetolon i metyltestosteron, równocześnie zaznaczył, że ta grupa leków jest marginalnie skuteczna, a podawanie ich wynika z braku innych opcji terapeutycznych. W Polsce brak zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających oksymetolon i metyltestosteron. Wspomniany w wytycznych danazol nie jest zarejestrowany w leczeniu anemii aplastycznej, zarejestrowane wskazania dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce obejmują endometriozę i dysplazję gruczołu sutkowego.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Takie umiejscowienie technologii lekowych ocenianych w ramach RDTL w schematach terapeutycznych zostało też podkreślone w piśmie NFZ nr DGL.4450.105.2017/2017.70842.GBA z dnia 9 grudnia 2017 r. (sprawa OT.422.10.2017).

Mając na uwadze powyższe, jak również charakter zlecenia MZ (zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), analitycy Agencji za technologię alternatywną uznali leczenie zachowawcze, czyli najlepszą terapię wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*).

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Desmond 2014	Desmond, R. et al. Eltrombopag restores tri-lineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia which can be sustained on discontinuation of drug. <i>Blood</i> , 2013, blood-2013-10-534743.
Lengline 2017	Lengline, E. et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French reference center for aplastic anemia. <i>haematologica</i> , 2017, haematol. 2017.176339.
Olnes 2012	Olnes, M. J. et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2012, 367.1: 11-19.
Winkler 2017	Winkler, T. et al. Eltrombopag for refractory severe aplastic anemia: dosing regimens, long-term follow-up, clonal evolution and somatic mutation profiling. <i>Blood</i> 2017 130:777 (2017 ASH Annual Meeting)
Rekomendacje kliniczne	
BCSH 2016	Killick, S. B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. <i>British journal of haematology</i> , 2016, 172.2: 187-207.
DGHO 2012	Schrezenmeier H. et al. <i>Aplastic Anemia-Diagnostics and Therapy of Acquired Aplastic Anemia</i> . 2012.
NICE 2016	Eltrombopag for treating severe aplastic anaemia refractory to immunosuppressive therapy (terminated appraisal), Technology appraisal guidance, Published: 27 January 2016, nice.org.uk/guidance/ta382
Praktyka Hematologiczna 2016	Basak GW. Zasady postępowania w niedokrwistości aplastycznej (aplazji szpiku) w: red. Jędrzejczak WW, Robak T, Podolak-Dawidziak M. <i>Praktyka Hematologiczna</i> , Wyd. Termedia, 2015, s. 335-341
SYRHON 2018	Snowden J. et al. Clinical Guidelines for the diagnosis and management of Aplastic Anaemia (AA) and Bone Marrow Failure (BMF) in adults and young people >16 years, South Yorkshire Regional Haemato-oncology Network and BMT Programme
Pozostałe publikacje	
Chuchjo 2008	Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, Nakao S. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. <i>Am J Hematol</i> . 2008;83(5):387-389.
EBMT Risitano 2017	Risitano AM. Immunosuppressive Treatments in Aplastic Anaemia. EBMT Data Management Meeting Marseille 2017. https://www.ebmt.org/ebmt/documents/immunosuppressive-treatments-aplastic-anaemia
Hałaburda 2013	Hałaburda K, Tomaszewska A. Leczenie chorych na niedokrwistość aplastyczną. <i>Hematologia</i> 2013; 4, 3: 257-270
Marsh 2013	Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? <i>Blood</i> . 2013 Nov 21;122(22):3561-7
Raport AOTMiT-BOR-434-14	Filgrastim we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, 2015
Scheinberg 2012	SCHEINBERG, Phillip. Recent Advances and Long-Term Results of Medical Treatment of Acquired Aplastic Anemia: Are Patients Cured?. <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> , 2018.
Szczekliki 2015	Interna Szczekliki, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna 2015

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 18.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (aplastic[Title/Abstract]) OR aplast*[Title/Abstract]	11788
2	Search "Anemia"[Mesh] Sort by: PublicationDate	152458
3	Search "Anemia, Aplastic"[Mesh] Sort by: PublicationDate	15929
4	Search anemia[Title/Abstract]	108307
5	Search ("Anemia"[Mesh]) OR anemia[Title/Abstract]	196130
6	Search (((aplastic[Title/Abstract]) OR aplast*[Title/Abstract])) AND (("Anemia"[Mesh]) OR anemia[Title/Abstract])	10445
7	Search ((((((aplastic[Title/Abstract]) OR aplast*[Title/Abstract])) AND (("Anemia"[Mesh]) OR anemia[Title/Abstract]))) OR "Anemia, Aplastic" [Mesh])	18353
8	Search (((guidelines[Title/Abstract]) OR guidance[Title/Abstract]) OR recommendation[Title/Abstract]) OR consensus[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract]	1377730
9	Search ((((((guidelines[Title/Abstract]) OR guidance[Title/Abstract]) OR recommendation[Title/Abstract]) OR consensus[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract])) AND ((((((aplastic[Title/Abstract]) OR aplast*[Title/Abstract])) AND (("Anemia"[Mesh]) OR anemia[Title/Abstract]))) OR "Anemia, Aplastic"[Mesh])	668
10	Search eltrombopag[Title/Abstract]	519
11	Search "eltrombopag" [Supplementary Concept] Sort by: PublicationDate	360
12	Search ((SB-497 115[Title/Abstract]) OR promacta[Title/Abstract]) OR revolade[Title/Abstract]	26
13	Search ((eltrombopag[Title/Abstract]) OR "eltrombopag" [Supplementary Concept]) OR ((SB-497 115[Title/Abstract]) OR promacta[Title/Abstract]) OR revolade[Title/Abstract]	590
14	Search ((((((aplastic[Title/Abstract]) OR aplast*[Title/Abstract])) AND (("Anemia"[Mesh]) OR anemia[Title/Abstract]))) OR "Anemia, Aplastic" [Mesh])) AND (((eltrombopag[Title/Abstract]) OR "eltrombopag" [Supplementary Concept]) OR ((SB-497 115[Title/Abstract]) OR promacta[Title/Abstract]) OR revolade[Title/Abstract])	66

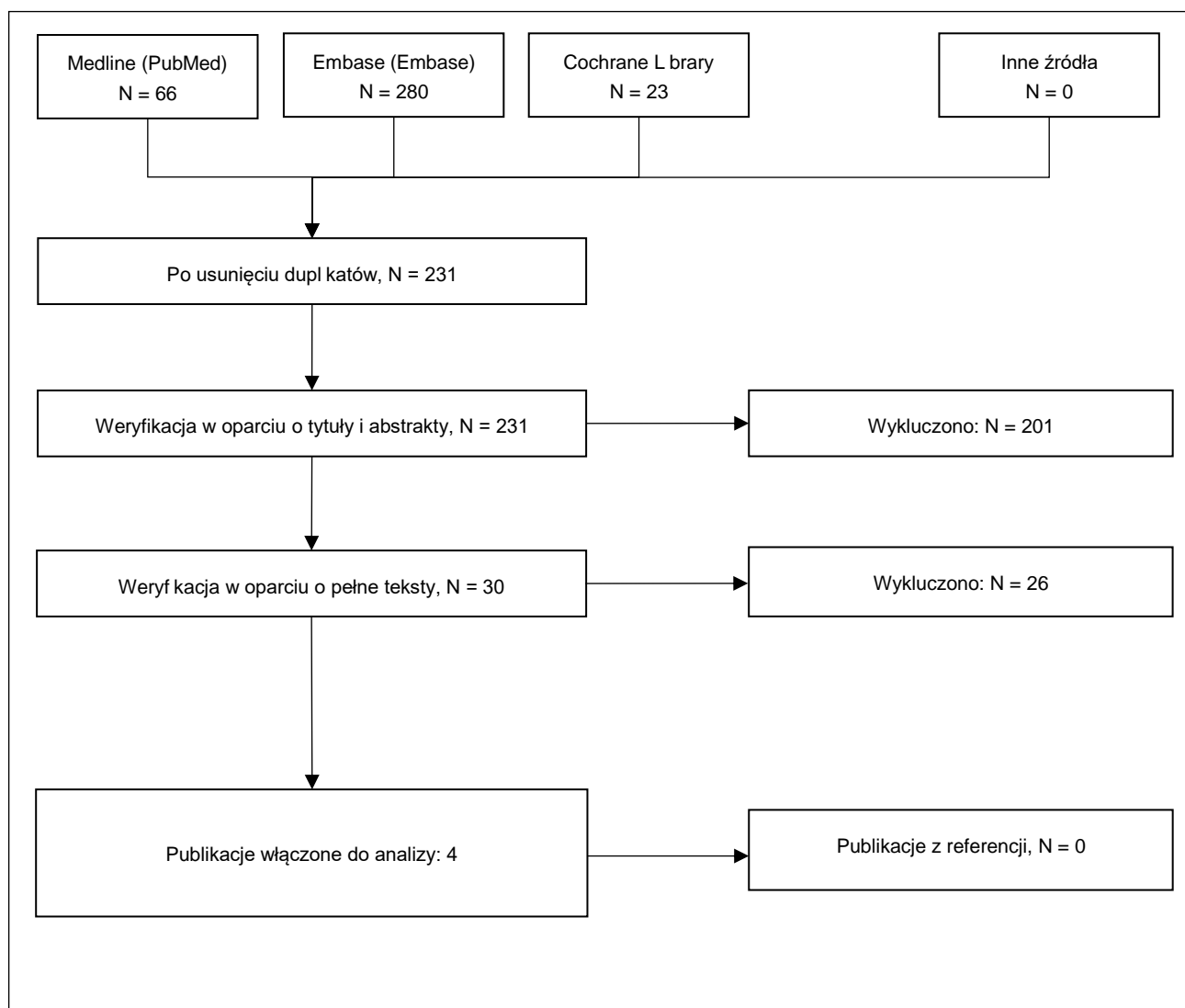
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 18.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp aplastic anemia/	55789
2	exp anemia/	492588
3	anemia.ab,kf,ti.	273558
4	aplastic.ab,kf,ti.	29006
5	"aplastic anemia".ab,kf,ti.	19625
6	2 or 3	583310
7	4 and 6	25401
8	1 or 5 or 7	61536
9	exp eltrombopag/	1669
10	eltrombopag.ab,kf,ti.	1837
11	revolade.ab,kf,ti.	42
12	promacta.ab,kf,ti.	71
13	sb-497 115.ab,kf,ti.	2
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	2484
15	8 and 14	280

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 18.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Anemia] explode all trees	4923
#2	MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] explode all trees	203
#3	"anemia":ti,ab,kw	15205
#4	"aplastic":ti,ab,kw	520
#5	"aplastic anemia":ti,ab,kw	428
#6	#1 or #3	15644
#7	#4 and #6	493
#8	#2 or #5 or #7	499
#9	eltrombopag:ti,ab,kw	198
#10	revolade:ti,ab,kw	5
#11	promacta:ti,ab,kw	1
#12	SB-497 115:ti,ab,kw	1
#13	#9 or #10 or #11 or #12	198
#14	#8 and #13	23

13.2. Diagram selekcji badań



fzł