



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych

Kraków, maj 2019

W odpowiedzi na pismo numer OT.4331.15.2019.ET.2 dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych: Revolade (eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28. tabl., kod EAN: 5909990748235;

Revolade (eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28. tabl., kod EAN: 5909990748204

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD10 D61)”

I. Aktualność przedstawionej dokumentacji

Uwaga AOTMiT

Informacje zawarte w analizach są nieaktualne na dzień składania wniosków (§ 2 Rozporządzenia). W analizach wykorzystane są koszty na podstawie danych DGL NFZ z „komunikatu DGL z 16-10-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do maja 2018 r.”. Natomiast aktualnym na dzień złożenia wniosków jest komunikat DGL z 23-11-2018 (informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do sierpnia 2018 r.).

Odpowiedź

W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet wykorzystano informacje z komunikatu DGL NFZ opublikowanego 16 października 2018 roku, który informuje o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych w okresie od stycznia do lipca 2018 roku. W pozycji bibliograficznej nr 49 poprawnie podano datę publikacji tego komunikatu, natomiast okres, do którego się odnosi to „maj” zamiast „lipiec”.

Na uwagę zasługuje, że dane z komunikatu DGL NFZ wykorzystywane były wyłącznie przy ocenie kosztu jednostkowego leków cyklosporyny, które były stosowane **tylko u 7% pacjentów**, zgodnie z założeniami analizy podstawowej (warunki badań klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej technologii). Uwzględnienie dodatkowego miesiąca refundacji (zgodnie z propozycją analityków Agencji) nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

Niemniej jednak, model analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet oraz wszystkie raporty zostały zaktualizowane – uwzględniono:

- najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 maja 2019 roku (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.39) oraz
- komunikat DGL NFZ z 25 marca 2019 roku dotyczący refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych w okresie od stycznia do grudnia 2018 roku (nie wykorzystano komunikatu dotyczącego stycznia 2019 roku, gdyż obejmuje on zbyt krótki okres sprawozdawczy – tylko jeden miesiąc; tylko dane z rocznych komunikatów podlegają weryfikacji przez NFZ).

II. Analiza kliniczna (AKL)

Uwaga AOTMiT

AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (**§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia**). Analiza kliniczna nie zawiera wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie.

Odpowiedź

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego w kontekście epidemiologicznym znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego, rozdz. 2.5. i odnosi się przede wszystkim do zachorowalności. Najważniejsze dane epidemiologiczne dotyczące schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie zostały również uwzględnione w Analizie Klinicznej, rozdz. 3. Dane literaturowe dotyczące wskaźnika chorobowości ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej są bardzo ograniczone, a posługiwanie się głównie wskaźnikiem zachorowalności w większości prac wynikać może z charakteru i przebiegu choroby (będącej stanem zagrożenia życia, wiążącej się z ryzykiem przedwczesnego zgonu, bezwzględnie wymagającej leczenia, w wyniku którego zmieniają kryteria klasyfikacji choroby [parametry krwi obwodowej, komórkowość szpiku] jako ciężkiej, nieciężkiej lub bardzo ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, jak i mającej charakter nawrotowy).

III. Analiza ekonomiczna

Uwagi 1.-3 AOTMiT

1. AKL nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących w bezpośrednim porównaniu wyższości interwencji wnioskowanej nad refundowanym komparatorem, a więc zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia). Trudno się zgodzić, że refundowana w ocenianym wskazaniu cyklosporyna nie jest

technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w rozumieniu art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Również terapia dodana do terapii już stosowanej musi wykazać wyższość nad dotychczasowym standardem leczenia aby nie podlegać zapisom art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

2. Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).

3. Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej do objęcia refundacją jest równy kosztowi technologii opcjonalnej już finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź

Nie zidentyfikowano opcjonalnej technologii refundowanej na etapie Analizy problemu decyzyjnego. Wszystkie wskazane potencjalne opcje alternatywne (w tym stosowanie danazolu) nie mają rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy ekonomicznej porównano dodanie wnioskowanej technologii do nieskutecznego leczenia dotychczasowego (sama BSC) względem kontynuacji tego leczenia. Składniki BSC zostały zidentyfikowane na podstawie wyników badań klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej technologii, tj. uwzględniono te składowe BSC które były stosowane u pacjentów leczonych eltrombopagiem w badaniach klinicznych (por. rozdziały 2.2. i 3.5.1. raportu z analizy ekonomicznej przedłożonego Agencji). Jako BSC uwzględniono transfuzje składników komórkowych krwi oraz podawanie cyklosporyny u części pacjentów. W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej technologii cyklosporyna stosowana była tylko u 7% pacjentów leczonych. W ramach analizy ekonomicznej przyjęto jej stosowanie **zarówno** w grupie chorych stosujących wnioskowaną technologię (eltrombopag + BSC) jak i w grupie chorych komparatora (tylko BSC). Oznacza to, że dodanie wnioskowanej technologii nie zastępowało stosowania cyklosporyny. Stosowanie komparatora z analizy podstawowej (sama BSC = schemat placebo) nie odpowiada więc definicji opcjonalnej technologii refundowanej w myśl Ustawy o refundacji (BSC stosowane również obok wnioskowanej technologii; BSC nie stanowi leczenia przyczynowego opartego na danej technologii lekowej).

Niemniej jednak z uwagi na zapotrzebowanie Agencji, wyniki analizy podstawowej oraz wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości (w tym PSA) zostały rozbudowane o punkty końcowe zdefiniowane w § 5 ust. 6 pkt 1 - 3 Rozporządzenia.

Uwaga 4. AOTMiT

4. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej nie testowano wszystkich istotnych parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Kontrowersyjne jest przyjęcie założenia o zerowej skuteczności komparatora. Przyjęcie takiego założenia powinno być szczególnie dobrze uzasadnione i udokumentowane, a co najmniej testowane w analizie wrażliwości. Założenie przyjęte przez wnioskodawcę stoi zaś w sprzeczności np. z wynikami wykorzystanej dla określenia prawdopodobieństwa zgonu wśród chorych stosujących II linię leczenia publikacji Vaht 2018. Dotyczy ona skuteczności globuliny antytymocytowej, która została pominięta w obliczeniach wnioskodawcy.

Odpowiedź

W ramach analizy ekonomicznej porównano dodanie wnioskowanej technologii do nieskutecznego leczenia dotychczasowego (sama BSC) względem kontynuacji tego leczenia. Wśród chorych z wnioskowanej populacji nie są spodziewane spontaniczne odpowiedzi na tym etapie leczenia (zgodnie z kryteriami włączenia do programu są to chorzy wykazujący „oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub przebyte wcześniejsze intensywne leczenie i brak kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych”). Tym samym w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono brak pacjentów odpowiadających w grupie komparatora.

Składniki BSC zostały zidentyfikowane na podstawie wyników badań klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej technologii, tj. uwzględniono te składowe BSC które były stosowane u pacjentów leczonych eltrombopagiem w badaniach klinicznych (por. rozdziały 2.2. i 3.5.1. raportu z analizy ekonomicznej przedłożonego Agencji).

Globulina antytymocytowa została wykluczona z grona komparatorów, ze względu na fakt, iż ten schemat leczenia był już wykorzystywany wśród pacjentów z analizowanej populacji przed przystąpieniem do stosowania wnioskowanej technologii i nie jest zasadne klinicznie ponowne jego stosowanie – szczegółowe uzasadnienie tego aspektu przedstawiono w dalszej części niniejszego pisma (por. część **V. Dodatkowe komentarze AOTMiT**).

Mając na uwadze zapotrzebowanie Agencji, analiza wrażliwości została rozszerzona o 3 scenariusze (DSA54 – DSA56) testujące możliwość wystąpienia spontanicznych odpowiedzi wśród analizowanych pacjentów z prawdopodobieństwem równym 1%, 3% i 5%.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż przedstawione wyniki mają charakter czysto teoretyczny i powinny służyć wyłącznie do celów walidacji struktury modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej (**odpowiedź na BSC wiązałaby się z brakiem potrzeby klinicznej zastosowania eltrombopagu**).

IV. Analiza wpływu na budżet

Uwaga AOTMiT

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Oszacowanie przedstawione w tabeli 5 na stronie 19 analizy wpływu na budżet nie opiera się na aktualnych danych co do liczebności populacji generalnej Polski i w zakresie tej danej jest sprzeczne z informacją podaną na str. 20 analizy problemu decyzyjnego. Informacja podana w BIA podaje stan na dzień 30 czerwca 2018 r., podczas gdy w dniu składania wniosku była już dostępna informacja wykorzystana w APD, która wydaje się, że pochodzi z Rocznika demograficznego 2018, opublikowanego 21 listopada 2018 r.

Odpowiedź

Analiza wpływu na budżet uwzględnia liczebność populacji Polski w 2018 roku wg GUS (38 413 139 osób; stan na dzień 30 czerwca; referencja nr 97 raportu z analizy).

Rocznik demograficzny 2018 roku opublikowany przez GUS zawiera informacje na temat liczebności populacji generalnej Polski pod koniec 2017 roku (38 433 558).

Różnica pomiędzy przedstawionymi liczebnościami nie przekracza 21 tysięcy osób i wynika z różnego podejścia do oszacowania tych liczebności przez GUS.

Zmiana liczebności populacji Polski nie jest czynnikiem mogącym istotnie wpłynąć na liczebność wnioskowanej populacji chorych biorąc pod uwagę wiarygodność dostępnych estymatorów liczebności populacji Polski.

[REDACTED]

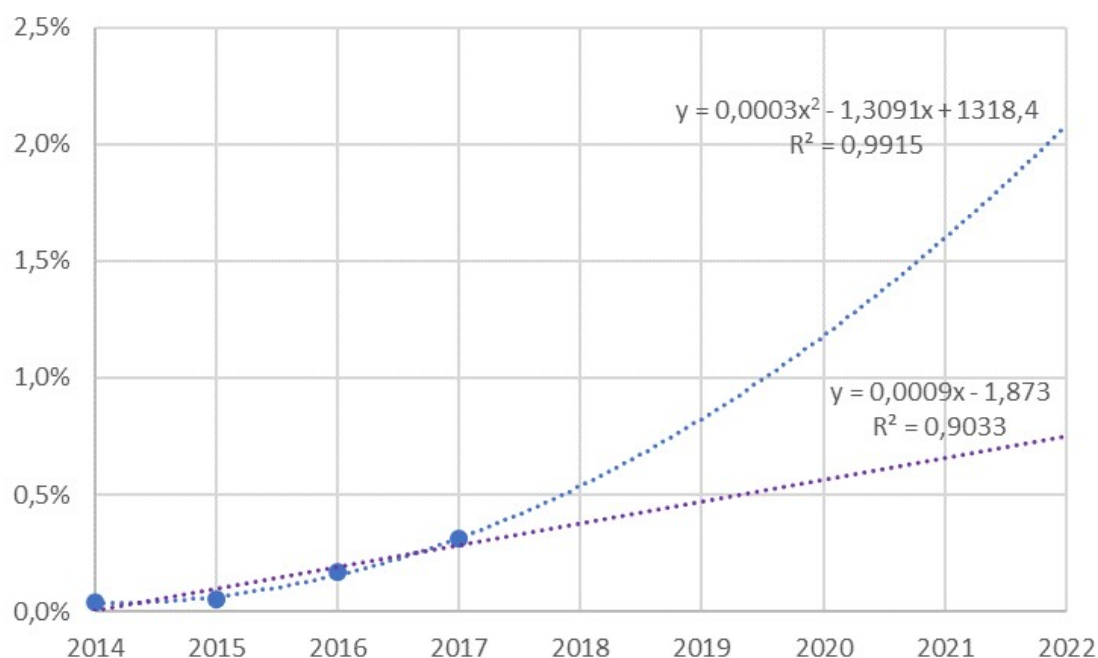
Tym samym zmiana liczebności populacji wnioskowanej o 1 pacjenta względem liczebności uwzględnionej w analizach obserwowana będzie dopiero przy zmianie liczebności populacji osób z Polski **o prawie 4 miliony (3,9 mln; od 2,4 mln do 6,7 mln w ramach skrajnych scenariuszy).**

Z tego powodu w analizie wykorzystano wartości przedstawione przez GUS, które dotyczyły 2018 roku. Alternatywnym rozwiązaniem mogłoby być uwzględnienie prognozy liczebności populacji generalnej Polski, tj. uwzględnienie odmiennych liczebności tej populacji każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Niemniej jednak minimalna różnica jaka powodowałaby istotną zmianę liczebności populacji wnioskowanej (o co najmniej 1 pacjenta) jest znacznie wyższa od różnicy między przedstawionymi estymatorami liczebności populacji Polski między 2017 a 2018 rokiem (mniej niż 21 tys. osób), a także

od wysokości błędu absolutnego dostępnych prognoz liczebności całej populacji Polski przygotowanych przez GUS (w 2017 roku błąd prognozy wynosił 118,1 tys. osób¹).

Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 – 2050 opublikowaną przez GUS² sugeruje, że w horyzoncie obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia (na potrzeby niniejszego pisma przyjęto lata 2020 – 2021) liczebność populacji generalnej Polski wyniesie od 37 922 556 do 37 887 359. Wyniki prognozy zostały skorygowane o ekstrapolowaną na kolejne lata wartość względną błędu prognozy (wykres poniżej) uwzględniając kumulacyjny charakter błędu prognozy w latach poprzedzających dany rok (wykorzystano wyniki prognozy wielomianu II rzędu z 95% przedziałem predykcji prognozy).



Rysunek 1. Ekstrapolacja błędu prognozy liczebności populacji osób w Polsce.

Na tej podstawie ustalono, że w latach 2020 – 2021 liczebność populacji generalnej Polski prawdopodobnie odpowiednio wyniesie: 38 369 473 (od 37 421 587 do 39 317 360) i 38 492 231 (od 37 063 280 do 39 921 181) – szczegółowe dane w arkuszu „Populacja Polski” modelu dołączonego do niniejszego pisma.



¹ GUS. Monitoring wyników prognozy ludności Polski dla 2017 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/monitoring-wynikow-prognozy-ludnosci-polski-dla-2017-r-,7,6.html>

² GUS. Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 - 2050. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html>

[REDACTED]

Jeszcze słabszy wpływ cechuje uwzględnienie danych z Rocznika demograficznego 2018 roku – tutaj zmiana względem liczebności populacji wnioskowanej przedstawionej w analizie wpływu na budżet nie przekracza 0,01 „pacjenta”.

Niemniej jednak, zgodnie z zapotrzebowaniem AOTMiT, dane pochodzące z Rocznika Demograficznego z 2018 roku zostały uwzględnione w zaktualizowanej analizie wpływu na budżet.

V. Dodatkowe komentarze AOTMiT

Komentarz AOTMiT

Ponadto, Agencja zwraca uwagę, że wnioskodawca pominął zastosowanie globuliny antytymocytowej jako składowej najlepszej opieki wspomagającej w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej. Wnioskodawca uwzględnia m.in. monoterapię cyklosporyną A, podczas gdy w większości zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, terapia immunosupresyjna oparta jest na stosowaniu cyklosporyny A w połączeniu z globuliną antytymocytową. Globulina antytymocytowa królicza zarejestrowana w Polsce w leczeniu anemii aplastycznej (produkt leczniczy *Thymoglobuline*) dostępna i refundowana jest ramach lecznictwa zamkniętego. W związku z powyższym, w zakresie porównania z globuliną antytymocytową za niespełnione należy uznać zapisy § 4. ust. 3 pkt 1; § 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia oraz zapisy w zakresie całości analizy ekonomicznej (§ 5 Rozporządzenia) i analizy wpływu na budżet (§ 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź

Do podstawowych metod leczenia niedokrwistości aplastycznej należą:

1. leczenie immunosupresyjne (ang. *immunosuppressive therapy*; IST),
2. allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*; allo-HSCT),
3. zastosowanie androgenów z jednoczesną immunosupresją lub bez niej,
4. leczenie wspomagające.

Standardem leczenia nowo zdiagnozowanej niedokrwistości aplastycznej są aktualnie: terapia immunosupresyjna (IST) oparta na podawaniu globuliny antytymocytowej (ATG) z cyklosporyną A oraz w przypadku znalezienia zgodnego dawcy – transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Do innych preparatów stosowanych w ramach leczenia immunosupresyjnego należą: cyklofosfamid oraz alemtuzumab.

Z kolei, leczenie wspomagające dopasowane do bieżącej sytuacji klinicznej i potrzeb pacjenta jest istotnym elementem postępowania terapeutycznego, na które składają się:

- uzupełnianie składników krwi,

- profilaktyka przeciwiinfekcyjna,
- stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu,
- leczenie ograniczające obciążenie organizmu żelazem (wtórnej hemochromatozy).

U około 30% chorych stwierdza się pierwotną oporność na leczenie globuliną antytymocytową z cyklosporyną A. Wskaźnik odpowiedzi na pierwszy cykl leczenia globuliną króliczą wynosi jedynie 35-40% wraz z gorszym przeżyciem całkowitym. Nawrót choroby po leczeniu globuliną antytymocytową w pierwszej linii może występować nawet u 35% pacjentów, ryzyko późniejszej ewolucji klonalnej do zespołu mielodysplastycznego / ostrej białaczki szpikowej wynosi 15%, a ryzyko hemolitycznej, napadowej nocnej hemoglobinurii – 10%.

W badaniach wykazano, że długotrwałe przyjmowanie cyklosporyny A po zastosowaniu surowicy antytymocytowej jest warunkiem powodzenia leczenia. Okres terapii cyklosporyną A nie powinien być krótszy niż 12 miesięcy; dopiero po tym czasie dawki leku można bardzo powoli zmniejszać jeśli utrzymuje się stabilna odpowiedź na terapię. U około 15–25% pacjentów można zaobserwować zależność utrzymywania się odpowiedzi hematologicznej od przewlekłego leczenia za pomocą cyklosporyny A.

U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia za pomocą surowicy antytymocytowej można zastosować cyklosporynę A w monoterapii. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie obserwuje się jednak u mniejszego odsetka chorych i w późniejszym czasie niż po zastosowaniu terapii skojarzonej z surowicą antytymocytową.

Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej (Basak 2015):

- Leczenie pierwszej linii w przypadku ciężkiej i bardzo ciężkiej niedokrwistości aplastycznej opiera się na przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych od zgodnego dawcy rodzinnego (allo-HSCT) lub immunoablacji.
- U pacjentów w wieku powyżej 40-50 lat, a także u młodszych chorych niemających zgodnego dawcy rodzinnego, postępowaniem z wyboru jest leczenie immunosupresyjne, polegające na podawaniu globuliny antytymocytowej króliczej (wraz z profilaktycznym podaniem metyloprednizolonu) oraz długoterminowym podawaniu cyklosporyny A.
- Leczenie drugiej i kolejnej linii: przypadku niepowodzenia terapii immunosupresyjnej, po upływie co najmniej 3 miesięcy od pierwszego leczenia, jeśli chory nadal spełnia kryteria ciężkiej lub bardzo ciężkiej niedokrwistości aplastycznej i nie ma przeciwwskazań do zabiegu, rekomendowane jest wykonanie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych od zgodnego dawcy rodzinnego.
- Ponowna immunoablacja zalecana jest w razie braku zgodnego dawcy komórek krwiotwórczych lub przeciwwskazań do przeszczepu. **Zaleca się zastosowanie globuliny antytymocytowej odmiennego pochodzenia gatunkowego niż stosowana wcześniej.**

Również w wytycznych *British Society for Standards in Haematology* (Killick 2016) wskazano, że pacjenci z ciężką postacią choroby, którzy nie odpowiadają na immunosupresję lub z nawrotem choroby po immunoablacji **mogą być poddani kolejnemu cyklowi IST, najczęściej z zastosowaniem innej gatunkowo globuliny antytymocytowej** (np. końskiej w przypadku gdy w pierwszym cyklu podawano globulinę króliczą). Zmiana produktu z globuliną antytymocytową w kolejnym cyklu leczenia immunosupresyjnego rekomendowana jest również w wytycznych niemieckich *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* z 2012 roku.

Należy jednak zaznaczyć, że powszechnie stosowana końska globulina antytymocytowa została wycofana z rynków państw europejskich (w tym w Polsce), a aktualnie **jedynym dostępnym preparatem pozostaje surowica królicza** (produkt leczniczy Thymoglobuline) i nie ma możliwości zmiany preparatu i związanego z tym zmniejszenia ryzyka reakcji anafilaktycznych.

Poza znacznym odsetkiem pacjentów, u których nie uzyskuje się zadowalającej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, zastosowana terapia charakteryzuje się znaczną toksycznością i ryzykiem transformacji do chorób, takich jak m.in. ostra białaczka szpikowa. Toksyczność immunoablacji nie pozostaje bez wpływu na stan kliniczny i jakość życia pacjentów, stąd też **nie wszyscy chorzy mogą kwalifikować się do ponownego leczenia immunosupresyjnego.**

W przypadku pacjentów, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie (w tym chorzy niekwalifikujący się do kolejnego cyklu IST) i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (brak odpowiedniego dawcy lub stan kliniczny niekwalifikujący do zabiegu, który może wynikać z toksyczności wcześniejszej IST) dostępne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone i skupiają się na objawowym leczeniu wspomagającym.

Wytyczne brytyjskie podkreślają, że chorzy nietolerujący, niekwalifikujący się lub nieodpowiadający na leczenie immunosupresyjne powinni mieć zapewnioną najlepszą opiekę wspomagającą, której składowe zostały przedstawione powyżej i która została określona jako odpowiedni komparator dla eltrombopagu w ramach przedłożonych analiz.

Wybór najlepszej opieki wspomagającej, nieobejmującej kolejnego cyklu IST opartego na globulinie antytymocytowej i cyklosporynie A jako komparatora odpowiada więc kryterium kwalifikacji chorych do proponowanego programu lekowego w zakresie: „oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub przebyte wcześniejsze intensywne leczenie i brak kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych”.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów, dla których wyczerpano dostępne refundowane opcje terapeutyczne założono, że pacjenci stanowiący populację docelową będą wcześniej leczeni większą liczbą cykli leczenia immunosupresyjnego niż 1 cykl, a więc kolejne leczenie IST (zarówno globuliną antytymocytową w skojarzeniu z cyklosporyną A, ale także globuliną lub

cyklosporyną A w monoterapii) nie może stanowić składowych leczenia wspomagającego ponieważ jako opcje terapeutyczne zostały już wcześniej wykorzystane (zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej).

W związku z powyższym leczenie immunosupresyjne za pomocą globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A nie stanowi odpowiedniego komparatora dla interwencji wnioskowanej. Odnosi się to również do stosowania cyklosporyny A, którą według protokołu leczenia podaje się znacznie dłużej niż globulinę antytymocytową (zostaje to odzwierciedlone w badaniach opartych na rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględnionych w AKL [Lengline 2018, Hwang 2018, Gill 2017], gdzie podkreślono, że podawanie **cyklosporyny A mogło być kontynuowane** w czasie terapii eltrombopagiem, co może sugerować że jej zastosowanie rozpoczęto wcześniej, jeszcze w ramach terapii immunosupresyjnej pierwszej lub drugiej linii.