



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leków Revolade (eltrombopag)  
w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych  
chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD-10: D61)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.15.2019

Data ukończenia: 14.06.2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.

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 2018 r., poz. 1330 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
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ALG	Globulina antylimfocytowa
AR	Analiza racjonalizacyjna
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATG	Globulina antytymocytowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
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
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
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
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy
IST	Terapia immunosupresyjna
IST	terapia immunosupresyjna

<b>ITP</b>	Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna
<b>KKCz</b>	Koncentrat krwinek czerwonych
<b>KKP</b>	Koncentrat krwinek płytkowych
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>MDS</b>	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>Myelodysplastic syndromes</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PLT</b>	Płytki krwi
<b>PNH</b>	Napadową nocną hemoglobinuria (ang. <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> )
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic safety update report</i> )
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RRMS</b>	Aktywna rzutowo-ustępująca postać stwardnienia rozsianego
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAA</b>	Ciężka postać niedokrwistości aplastycznej (ang. <i>Severe aplastic anaemia</i> ),
<b>SGPT</b>	Transferaza glutaminowo-pirogronowa surowicy
<b>SM</b>	Stwardnienie rozsiane
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SVR</b>	Odpowiedź wirusologiczna
<b>TBI</b>	Radioterapia całego ciała (ang. <i>Total body irradiation</i> ),
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm..)

<b>UZB</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World's Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZW C</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	43
4.3.	Komentarz Agencji .....	47
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>49</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>49</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>50</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>54</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>54</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>54</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>55</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>55</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>56</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>56</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>58</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>59</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>59</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>60</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	67
6.4.	Komentarz Agencji .....	68
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>72</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>74</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>75</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>78</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>79</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>80</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>82</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	09.04.2019 PLR.4600.4395.2018.15.MN; PLR.4600.4394.2018.15.MN
---	---

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - **Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235;**
    - **Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204**
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „*Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD-10: D61)*”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Revolade (eltrombopag), 25 mg, kod EAN: 5909990748204 – ██████████;
  - Revolade (eltrombopag), 50 mg, kod EAN: 5909990748235 – ██████████
- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Marynarska 15,  
02-674 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.04.2019 r., znak PLR.4600.4395.2018.15.MN; PLR.4600.4394.2018.15.MN (data wpływu do AOTMiT 10.04.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204;**
  - **Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235;**
- w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD-10: D61)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.05.2019 r., znak OT.4331.15.2019.ET.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.05.2019 r.

Należy nadmienić, iż wnioski, które są przedmiotem niniejszej AWA zostały złożone w odpowiedzi na wezwanie MZ z dnia 28 sierpnia 2018 r.<sup>1</sup>, w związku z rozpatrzonym wnioskiem o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej<sup>2</sup>.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego (APD). 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. ██████████, Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 14.05.2019 r.),
- Analiza kliniczna (AK). 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. ██████████, Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 14.05.2019 r.),
- Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. ██████████, Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 17.05.2019 r.),
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. ██████████, Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 17.05.2019 r.),
- Analiza racjonalizacyjna. Stosowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. ██████████, Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 17.05.2019 r.).

<sup>1</sup> Informacja o podmiotach, które zostały wezwane do złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/informacja-o-podmiotach-ktore-zostaly-wezwane-do-zlozenia-wniosku-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-urzedowej-ceny-zbytu-leku>. Opublikowano: 28.08.2018.

<sup>2</sup> Revolade (eltrombopag), tabletki à 25 mg oraz 50 mg, we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD-10: D61.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5613-129-2018-zlc>

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Revolade tabletki powlekane; á 25 mg, 28 szt., EAN 5909990748204 Revolade tabletki powlekane; á 50 mg, 28 szt., EAN 5909990748235										
<b>Kod ATC</b>	B02BX05 - Inne leki hemostatyczne działające ogólnie										
<b>Substancja czynna</b>	Eltrombopag										
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD-10: D61*)”										
<b>Dawkowanie</b> (ChPL Revolade z 16.05.2019)	<p>Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.</p> <p><u>Ciężka niedokrwistość aplastyczna</u></p> <p><i>Wstępny schemat dawkowania</i></p> <p>Leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od dawki 50 mg raz na dobę. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego 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 <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math>. 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, zgodnie ze wskazaniami podanymi w tabeli poniżej.</p> <p><b>Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba płytek krwi</th> <th>Dostosowanie dawki lub inne działania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;50 000/<math>\mu\text{l}</math> po co najmniej 2 tygodniach leczenia</td> <td>Zwiększać dawkę dobową o 50 mg do maksymalnej dawki 150 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę.</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> do <math>\leq 150\ 000/\mu\text{l}</math></td> <td>Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu, aby utrzymać liczbę płytek krwi.</td> </tr> <tr> <td>&gt;150 000/<math>\mu\text{l}</math> do <math>\leq 250\ 000/\mu\text{l}</math></td> <td>Zmniejszać dawkę dobową o 50 mg. Odczekać 2 tygodnie i ocenić wpływ tej i każdej kolejnej zmiany dawki.</td> </tr> <tr> <td>&gt;250 000/<math>\mu\text{l}</math></td> <td>Przerwać leczenie eltrombopagiem; na co najmniej jeden tydzień. Jeśli liczba płytek krwi obniży się do wartości <math>\leq 100\ 000/\mu\text{l}</math> wznowić leczenie dawką dobową zmniejszoną o 50 mg.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Stopniowe zmniejszanie dawki u pacjentów z odpowiedzią trójliniową (leukocyty, erytrocyty i płytki krwi)</i></p> <p>U pacjentów, którzy uzyskują 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 &lt;30 000/<math>\mu\text{l}</math>, stężenie hemoglobiny zmniejszy się do &lt; 9 g/dl lub całkowita</p>	Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania	<50 000/ $\mu\text{l}$ po co najmniej 2 tygodniach leczenia	Zwiększać dawkę dobową o 50 mg do maksymalnej dawki 150 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę.	$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu, aby utrzymać liczbę płytek krwi.	>150 000/ $\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszać dawkę dobową o 50 mg. Odczekać 2 tygodnie i ocenić wpływ tej i każdej kolejnej zmiany dawki.	>250 000/ $\mu\text{l}$	Przerwać leczenie eltrombopagiem; na co najmniej jeden tydzień. Jeśli liczba płytek krwi obniży się do wartości $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ wznowić leczenie dawką dobową zmniejszoną o 50 mg.
	Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania									
<50 000/ $\mu\text{l}$ po co najmniej 2 tygodniach leczenia	Zwiększać dawkę dobową o 50 mg do maksymalnej dawki 150 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę.										
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu, aby utrzymać liczbę płytek krwi.										
>150 000/ $\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszać dawkę dobową o 50 mg. Odczekać 2 tygodnie i ocenić wpływ tej i każdej kolejnej zmiany dawki.										
>250 000/ $\mu\text{l}$	Przerwać leczenie eltrombopagiem; na co najmniej jeden tydzień. Jeśli liczba płytek krwi obniży się do wartości $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ wznowić leczenie dawką dobową zmniejszoną o 50 mg.										

	<p>liczba neutrofilii (ANC – absolute neutrophil count) wyniesie <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math>, 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 (przedstawione w tabeli powyżej) lub istotne nieprawidłowości w wynikach badań wątroby również wymagają przerwania leczenia eltrombopagiem.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Etlrombopag 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.

\* wniosek o RDTL dotyczył „Anemia aplastyczna postać ciężka (ICD-10: D61.3)”

Źródło: ChPL Revolade

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 11 marca 2010 r. Data rozszerzenia zarejestrowanych wskazań o wskazanie zgodne z ocenianym: 25 sierpnia 2015 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Revolade jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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);</li> <li>▪ 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;</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	-

Źródło: ChPL Revolade, EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revolade>

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Eltrombopag (produkty lecznicze Revolade) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach:

- pierwotna małopłytkowość immunologiczna (BIP 074/2012<sup>3</sup>, BIP 90/2014<sup>4</sup>, BIP 223/2016<sup>5</sup>, BIP 138/2017<sup>6</sup>)
- wtórna małopłytkowość (BIP 133/2018<sup>7</sup>)
- anemia aplastyczna postać ciężka (BIP 129/2018<sup>8</sup>).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktów Revolade we wskazaniu ciężka anemia aplastyczna (ICD-10: D61.3).

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 201/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku</b></p> <p><b>w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3)</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revolade (eltrombopag), tabletki á 25 mg oraz 50 mg, we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Eltrombopag będący agonistą receptora dla trombopoetyny zwiększa liczbę płytek krwi i zmniejsza liczbę krwawień, w tym ciężkich krwawień. Okazało się ponadto, że eltrombopag stymuluje pozostałe linie komórkowe i u 40-74% chorych prowadzi do pełnej remisji hematologicznej.</p> <p>Leczenie to nie ma znaczących działań niepożądanych.</p> <p>Żadna z alternatywnych technologii wskazywanych w wytycznych nie jest zarejestrowana w Polsce w tym wskazaniu.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Zastosowanie eltrombopagu w anemii aplastycznej może stanowić dla wybranych chorych jedyną szansę na przezwyciężenie tej śmiertelnej choroby. Postępowanie to rekomendują międzynarodowe wytyczne naukowe.</p>
<p><b>Opinia nr 32/2018 z dnia 10 sierpnia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych omawianej technologii.</p> <p>Do analizy skuteczności włączono 2 publikacje odnoszące się do badania jednoramiennego (NCT0092283), w którym eltrombopag stosowany był u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne oraz publikację Lengline 2017, stanowiącą retrospektywną analizę historii choroby pacjentów z ciężką anemią aplastyczną leczonych ocenianym lekiem we Francji.</p> <p>Głównym kryterium oceny skuteczności w badaniu NCT0092283 było wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie (tj. liczba płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek przekraczała wcześniej określone poziomy). W publikacjach odnoszących się do badania NCT0092283 raportowano hematologiczną odpowiedź na leczenie u ponad 40% badanych w okresie 12-16 tygodni. Z kolei w badaniu Lengline 2017 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.</p> <p>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</p>

<sup>3</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/199-074-2012-zlc>

<sup>4</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2656-090-2014-zlc>

<sup>5</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4816-223-2016-zlc>

<sup>6</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5162-138-2017-zlc>

<sup>7</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5624-133-2018-zlc>

<sup>8</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5613-129-2018-zlc>

	<p>Lengline 2017 większość zdarzeń niepożądanych była związana z dysfunkcją szpiku kostnego, infekcjami (głównie gorączka neutropeniczna) i krwotokami.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują, że po niepowodzeniu terapii globuliną antytymocytową razem z cyklosporyną, przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, można zastosować alternatywną terapię immunosupresyjną w postaci eltrombopagu. Polskie wytyczne Praktyka Hematologiczna 2016 w przypadkach opornych na leczenie zalecają leczenie zachowawcze, nie odniesiono się w nich do eltrombopagu, co prawdopodobnie wynika z faktu iż wytyczne te były przygotowane zanim opublikowano dane o skuteczności eltrombopagu w ciężkiej anemii aplastycznej.</p>
--	---

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Revolade (eltrombopag), 25 mg, kod EAN: 5909990748204 – [redacted] Revolade (eltrombopag), 50 mg, kod EAN: 5909990748235 – [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD10 D61)”
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	w ramach istniejącej grupy limitowej „1172.0, Eltrombopag”
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

	<p>[Redacted text]</p> <p>8)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>6)</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Revolade (eltrombopag) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna oraz [REDACTED]

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [REDACTED]

## 3.2. 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 AOTM-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 małopłytkowością.

Źródło: Raport AOTM-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 AOTM-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/ $\mu$ l); leukopenia z neutropenią (zazwyczaj <1500/ $\mu$ l); małopłytkowość (w ciężkich przypadkach <10 000/ $\mu$ 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 AOTM-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 AOTM-BOR-434-14, Szczeklik 2015

## **3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

### **Dane NFZ**

Poniżej przedstawiono liczebności populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: D61 (z rozszerzeniami) w latach 2015 – 2018 zgodnie z danymi NFZ otrzymanych dnia 10.06.2019 r., pismem znak: DGL.4450.138.2019.

**Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: D61 (z rozszerzeniami) określone u pacjentów jako główne w latach 2015 – 2018 (z podziałem na lata) w rozbiciu na poszczególne kody z rozszerzeniami**

kod ICD-10	Nazwa ICD-10	2015	2016	2017	2018
D61	INNE NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNE	1 164	1 140	1 102	1 059
D61.0	NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA KONSTYTUCJONALNA	110	113	101	129
D61.1	NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA WYWOŁANA LEKAMI	194	178	198	204
D61.2	NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA SPOWODOWANA INNymi CZYNNIKAMI ZEWNĘTRZNYMI	48	40	34	29
D61.3	NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA IDIOPATYCZNA	280	270	244	242
D61.8	INNE OKREŚLONE NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNE	291	255	262	278
D61.9	NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA, NIE OKREŚLONA	745	788	773	726

Źródło: NFZ, dane otrzymane pismem znak: DGL.4450.138.2019 (dane wygenerowane zostały z systemu informatycznego NFZ (BO) w dn. 5-6 czerwca 2019 r.)



Dane uzyskane od NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności populacji wnioskowanej (ze względu na specyficzne ograniczenie liczebności populacji docelowej).

#### Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych – otrzymano dwie opinie, z czego jedna nie została dopuszczona z powodu zadeklarowanego konfliktu interesów. Poniżej przedstawiono informacje zawarte w otrzymanej opinii.

**Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>Prof dr hab. N. med. Grzegorz Helbig</b>			
Ciężka anemia aplastyczna	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i> <i>Zapadalność 1/mln/rok</i> <i>czyli około 30</i> <i>przypadków rocznie</i>	<i>Spośród tych 30 chorych, co 2-3 odpowie na leczenie immunosupresyjne, u części wykona się zabieg transplantacji. Można szacować, że rocznie chorych do programu lekowego będzie około 10-15</i>

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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](http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26))
- Tripdatabase [www.tripdatabase.com](http://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](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/>

Wyszukiwano rekomendacje praktyki klinicznej, dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z anemią aplastyczną.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 04.06.2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Praktyka Hematologiczna 2016 (Polska)</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> <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 style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">SYRHON 2018 (Wielka Brytania)</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"> <li>▪ terapia immunosupresyjna (IST): globulina antytymocytowa (ATG) w skojarzeniu z cyklosporyną (CsA) – u około 2/3 pacjentów</li> <li>▪ przeszczep szpiku kostnego, znany również jako przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>haemopoietic stem cell transplantation</i>, HSCT)</li> <li>▪ inne przyjęte terapie, takie jak androgeny i danazol</li> <li>▪ nowe terapie, które prawdopodobnie będą dostępne w leczeniu zarówno nabytej, jak i wrodzonej AA, takie jak <b>eltrombopag</b> i alemtuzumab</li> <li>▪ specyficzne nie-transplantacyjne terapie dla hipokomórkowej MDS</li> </ul> <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>

BCSH 2016  
(Wielka Brytania)

W przypadku ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne, co definiowane jest jako utrzymywanie się ciężkiej cytopenii po zastosowaniu jednego cyklu leczenia za pomocą globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A rekomendowane jest:

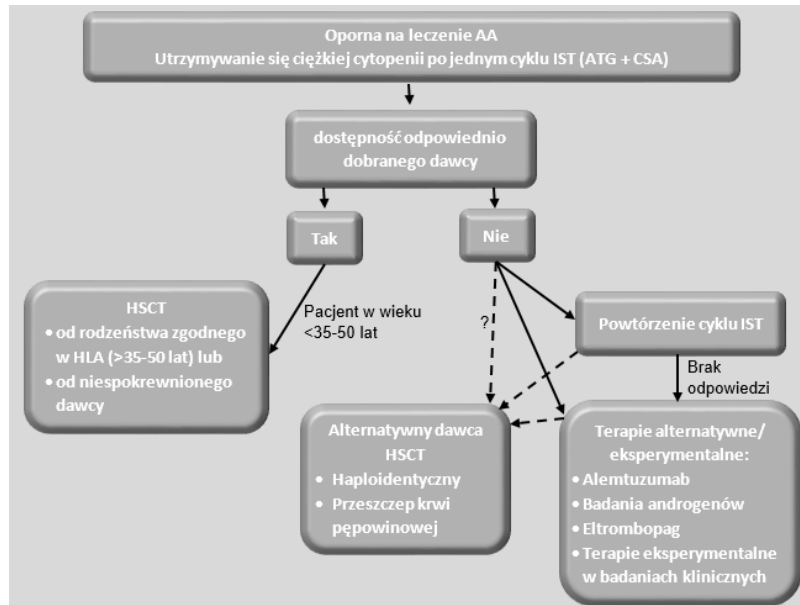
- wykonanie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) od zgodnego dawcy rodzinnego (u chorych w wieku <35-50 lat) [stopień rekomendacji - 1B],
- wykonanie HSCT od zgodnego dawcy niespokrewnionego [stopień rekomendacji - 1B].

W przypadku braku odpowiedniego dawcy zalecane jest powtórzenie leczenia immunosupresyjnego opartego na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A [stopień rekomendacji - 1A]. W razie kolejnego braku odpowiedzi na leczenie można rozważyć:

- przeprowadzenie HSCT od dawcy haploidentycznego lub przeszczepienie krwi pępowinowej,
- zastosowanie terapii alternatywnych: podanie alemtuzumabu, wdrożenie terapii androgenowej, **podanie eltrombopagu** lub włączenie chorego do eksperymentalnych badań klinicznych.

W opracowaniu podkreślono, że chorzy nietolerujący, niekwalifikujący się lub nieodpowiadający na leczenie immunosupresyjne powinni mieć zapewnioną najlepszą opiekę wspomagającą.

Zalecenia odnośnie stosowania eltrombopagu pojawiają się w niniejszych wytycznych w kontekście leczenia niedokrwistości aplastycznej u pacjentów starszych (>60 lat). W opracowaniu podkreślono, że eltrombopag zarejestrowany został w leczeniu chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na terapię immunosupresyjną lub w leczeniu pacjentów wcześniej intensywnie leczonych i niekwalifikujących się do przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto, eltrombopag powinien być stosowany ze ścisłym długoterminowym monitorowaniem ewolucji klonalnej lub zgodnie z protokołem badań klinicznych [stopień rekomendacji - 2B].



Stopnie rekomendacji wg GRADE (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13623>)

- 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

**Skróty:** AA – anemia aplastyczna, BMF – niewydolność szpiku kostnego (ang. bone marrow failure), MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic 19upportiv), 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, alemtuzumabu albo wdrożyć terapię androgenową, np. danazolem.

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).

Wytyczne kliniczne w ramach kolejnych linii leczenia wymieniają również leczenie androgenowe (np. danazol), które nie jest zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

#### Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych – otrzymano dwie opinie, z czego jedna nie została dopuszczona z powodu zadeklarowanego konfliktu interesów. Poniżej przedstawiono informacje zawarte w otrzymanej opinii.

Tabela 9. Technologie opcjonalne na podstawie opinii ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
<i>Technologie aktualnie stosowane u pacjentów z opornością na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub przebyte wcześniejsze intensywne leczenie i brak kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych</i>			
<b>Prof dr hab. N. med. Grzegorz Helbig</b>			
Kortykosteroidy	80%	Większość chorych	Doświadczenie własne
Androgeny	40%	Większość chorych	Doświadczenie własne
Mykofenolan mofetylu	10%	Większość chorych	Doświadczenie własne
Azatiopryna	<5%	Większość chorych	Doświadczenie własne
G-CSF	<5%		Doświadczenie własne

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

#### Obwieszczenie MZ

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 maja 2019 roku, w Polsce w terapii niedokrwistości aplastycznej finansowane są następujące opcje terapeutyczne:

- cyklosporyna A (produkt leczniczy Cycloaid, Equoral, Sandimmun Neoral; leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [lista A1]; lek wydawany z odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu).

Globulina antytymocytowa królicza zarejestrowana w Polsce w leczeniu anemii aplastycznej (produkt leczniczy Thymoglobuline) dostępna i stosowana jest wyłącznie w lecznictwie zamkniętym.

Spośród preparatów stosowanych w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, tj.

- cyklofosfamid,

- alemtuzumab (leki immunosupresyjne),
- danazol (androgeny),

żaden nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

Jedynie cyklofosfamid (produkt leczniczy Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań; produkt stosowany wyłącznie w leczeniu zamkniętym) zarejestrowany jest m.in. w leczeniu kondycjonującym, poprzedzającym allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastycznej.

Z kolei, alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada; leki dostępne w ramach programu lekowego [lista B]) wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Spośród leków androgenowych (wymienionych przez wnioskodawcę), refundowany w Polsce jest danazol (produkt leczniczy Danazol Polfarmex) zarejestrowany jest i finansowany we wskazaniach: leczenie endometriozy i dysplazji włóknisto-torbielowatej gruczołu sutkowego, a dodatkowo refundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych (*off-label*): małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie oraz zespole mielodysplastycznym (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [lista A1]; lek wydawany z odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care; BSC)</b></p>	<p><i>„Uwzględniając zarówno specyfikę populacji docelowej (opornej na leczenie immunosupresyjne i jednocześnie niekwalifikującej do HSCT), a także wytyczne praktyki klinicznej, zalecenia ekspertów oraz dostępność i zarejestrowane wskazania do stosowania alemtuzumabu i danazolu w Polsce, jak i charakter zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie zastosowania eltrombopagu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) do porównania z produktem leczniczym Revolade (eltrombopag) w analizowanym wskazaniu, w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, uznano najlepszą opiekę wspomagającą (BSC) lub podawanie danazolu (hipotetyczne leczenie androgenowe).”</i></p>	<p>Brak uwag.</p>
<p><b>Danazol (hipotetyczne leczenie androgenowe) dodany do BSC</b></p>		



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>dorośli pacjenci 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,</i>	<i>inna niż w kryteriach włączenia</i>	–
Interwencja	<i>- stosowanie eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade, tabletki powlekane) w leczeniu drugiej lub kolejnej linii, zgodnie ze schematem dawkowania zalecanym w ChPL Revolade, - badania dotyczące zastosowania eltrombopagu w monoterapii – leczeniu drugiej lub kolejnej linii,</i>	<i>inna niż w kryteriach włączenia</i>	–
Komparatory	<i>stosowanie najlepszej opieki wspomagającej (ang. best supportive care; BSC) lub podawanie danazolu (hipotetyczne leczenie androgenowe),</i>	–	–
Punkty końcowe	<i>z zakresu skuteczności klinicznej (wystąpienie odpowiedzi hematologicznej definiowanej jako wzrost liczby płytek krwi, wzrost stężenia hemoglobiny i/lub wzrost liczby neutrofilów; konieczność transfuzji krwi (preparatów czerwonych krwinek lub/i płytek krwi); czas przeżycia bez konieczności transfuzji; występowanie krwawień; zmiany stężenia trombopoetyny w osoczu krwi; komórkowość szpiku kostnego i ryzyko ewolucji klonalnej [charakterystyka morfologiczna, profil cytogenetyczny w metafazie, obecność retikuliny]; długość telomerów w leukocytach krwi obwodowej; immunofenotyp krwinek w krwi obwodowej; stężenie cytokin w osoczu krwi; zgon z jakichkolwiek przyczyn) oraz profilu bezpieczeństwa terapii (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych, ciężkich [ang. serious] działań/ zdarzeń niepożądanych, działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji, przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu, zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych), a także oceny jakości życia chorych,</i>	–	–
Typ badań	<i>- randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności, - randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.</i>	–	–
Inne	<i>badania w języku: angielskim oraz polskim.</i>	–	–

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał w dniach 26.09.-06.11.2018 r. następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (EMBASE.com),
- *The Cochrane Library*,
- rejestry badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W przypadku odnalezienia bardziej aktualnych danych niż te przedstawione przez wnioskodawcę w poniżej AWA zamieszczano najnowsze dane.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono:

##### *badania prospektywne bez grupy kontrolnej*

- 3 prospektywne badania jednoramienne: Olnes 2012, Winkler 2017, Nance 2015\*,

##### *badania o niższej wiarygodności*

dla eltrombopagu:

- 7 retrospektywnych badań obserwacyjnych: Lengline 2018, Hwang 2018, Gill 2017, Fattizzo 2018\*, Gomes 2017\*, Patel 2016\*, De Latour 2017\*,
- 5 opisów przypadków: Bonilla Galán 2015, Akgun Cagliyan 2014, Isik 2013, Speziale 2013, Bart-Smith 2014,
- 1 badanie nieopublikowane: NCT02148133,
- 1 opis przypadku uwzględniony w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Kazemi 2016.

##### *badania prospektywne bez grupy kontrolnej*

dla danazolu:

- 1 prospektywne badanie bez grupy kontrolnej: Chuhjo 2008,

##### *badania o niższej wiarygodności*

- 2 opisy przypadków: Arai 2007, Hayashi 2001.

\* dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych

Ze względu na odnalezienie badań prospektywnych w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania wyników z publikacji o najniższym poziomie wiarygodności (tj. opisy przypadków i badania retrospektywne opublikowane jedynie w formie abstraktów).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystyki badań prospektywnych bez grupy kontrolnej włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

**Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań**

Metodyka badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<b>Olnes 2012/ Desmond 2014 (NCT0092283)</b>		
<p>Badanie eksperymentalne 2 fazy, jednoramienne - bez randomizacji, bez zaślepienia.</p> <p><u>Sponsor:</u> National Institutes of Health.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6/8 punktów.</p> <p><u>Czas trwania badania/ dane z okresu:</u> VII 2009 - 2011 r.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni (możliwość kontynuacji leczenia w przypadku uzyskania odpowiedzi)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> wspólny z badaniem Desmond 2014<sup>9</sup> tj.</p>	<p>Chorzy z ciężką niedokrwistością aplastyczną i utrzymującą się trombocytopenią (liczba płytek krwi <math>\leq 30\ 000/\mu\text{l}</math>) mimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (co najmniej 1 cykl leczenia opartego na ATG końskiej lub króliczej z cyklosporyną A).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci (Olnes 2012) / <math>\geq 12</math> r.ż. (Desmond 2014) z ciężką niedokrwistością aplastyczną potwierdzoną badaniem szpiku i badaniem cytogenetycznym, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne,</li> <li>- trombocytopenia (liczba płytek krwi <math>\leq 30\ 000/\mu\text{l}</math>),</li> </ul>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u> <u>hematologiczna odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa (ang. <i>platelet response</i>) definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o <math>\geq 20\ 000/\mu\text{l}</math> (<math>20 \times 10^9/\text{l}</math>) względem wartości wyjściowej lub brak konieczności transfuzji płytek krwi przez co najmniej 8 tygodni u pacjentów, u których transfuzje były wcześniej konieczne;</li> <li>- odpowiedź erytroidalna (ang. <i>erythroid response</i>) definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,5</math> g/dl lub zmniejszenie o <math>\geq 4</math> jednostki w ilości przetaczanych preparatów</li> </ul>

<sup>9</sup> **Desmond 2014** – kontynuacja badania NCT0092283 opisanego w publikacji Olnes 2012, w związku z czym metodyka, populacja oraz oceniane punkty końcowe są tożsame. Różnice w charakterystyce badania dotyczą:



<p>do 30 miesięcy</p> <p><u>Grupa badana:</u> ELT, N=25 (Olmes 2012) / N=43 (Desmond 2014).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Początkowa dawka ELT wynosiła 50 mg/dobę (po 2 tygodniach w przypadku braku wzrostu liczby komórek krwi o 20 000/μl względem wartości wyjściowej lub w przypadku braku zmniejszenia konieczności transfuzji płytek krwi, dawkę zwiększano maksymalnie do 150 mg/dobę).</p>	<p>- wcześniejsze leczenie ATG (z CsA) końską lub króliczą z cyklosporyną (≥6 msc przed włączeniem do badania).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niedokrwistość Fanconiego,</li> <li>- odsetek neutrofilów z klonem PNH ≥50%,</li> <li>- zakażenie wirusem HIV,</li> <li>- poziom kreatyniny &gt;2,5 oraz bilirubiny &gt;2,0,</li> <li>- poziom AspAT i/lub AIAT &gt;5x GGN,</li> <li>- skala sprawności ogólnej według ECOG ≥3,</li> <li>- zakrzepica tętnicza lub żylna w ciągu ostatniego roku,</li> <li>- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li> <li>- zastoinowa niewydolność serca lub arytmia wymagająca leczenia,</li> <li>- aktywne infekcje nieodpowiadające na prawidłowe leczenie.</li> </ul>	<p>czerwonokrwinkowych przez 8 kolejnych tygodni;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź neutrofilów (ang. <i>neutrophil response</i>) definiowana jako bezwzględny wzrost liczby neutrofilów &gt;500/μl (&gt;0,5x10<sup>9</sup>/l) lub wzrost liczby neutrofilów o 100% względem wartości wyjściowej;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość życia pacjentów;</li> <li>- ewolucja klonalna;</li> <li>- stężenie trombo-poetyny w osoczu krwi;</li> <li>- komórkowość szp ku kostnego;</li> <li>- długość telomerów w leukocytach;</li> <li>- immunofenotyp krwinek krwi obwodowej;</li> <li>- stężenie cytokin w osoczu.</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Winkler 2017 (NCT01891994)</b>		
<p>Badanie eksperymentalne 2 fazy, jednoramiennie - bez randomizacji i bez zaślepienia; 1 ośrodek w USA.</p> <p><u>Sponsor:</u> National Heart, Lung, and Blood Institute.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> niemożliwa do oszacowania* (brak wystarczających danych).</p> <p><u>Czas trwania badania/ dane z okresu:</u> VII 2013 - IV 2017 (badanie jest nadal w toku).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 lat.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ELT, N=39 (abstrakt) / N=40 (rejestr badań klinicznych / Winkler 2019).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> ELT podawany w dawce 150 mg/dobę.</p> <p><b>Komentarz AOTMiT:</b> Dawka 150 mg/dobę ELT dotyczyła populacji nie-azjatyckiej. Zgodnie z protokołem opublikowanym na stronie <a href="https://www.clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a><sup>10</sup> populacja azjatycka badania miała otrzymywać dawkę zmniejszoną o połowę.</p>	<p>Pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną i cytopenią krwi obwodowej, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 cykl leczenia immunosupresyjnego opartego na ATG, alemtuzumabie lub cyklofosfamidzie.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z lekooporną, ciężką niedokrwistością aplastyczną potwierdzoną biopsją szpiku kostnego, po co najmniej 1 cyklu leczenia immunosupresyjnego opartego na ATG, alemtuzumabie lub cyklofosfamidzie,</li> <li>- co najmniej jeden objaw cytopenii krwi obwodowej: płytki krwi ≤30 000/μl lub zależność od transfuzji KKP; neutrofile &lt;500/μl; stężenie hemoglobiny &lt;9 g/dl lub zależność od transfuzji KKCz,</li> <li>- wiek ≥2 lat; masa ciała &gt;12 kg.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infekcje nieodpowiadające na leczenie,</li> <li>- stężenie kreatyniny &gt;2,5 mg/dl, stężenie bilirubiny &gt;2,0 mg/dl,</li> <li>- stężenie AspAT i/lub AIAT &gt;5x GGN,</li> <li>- współistniejące schorzenia wątroby, nerek, serca, zaburzenia neurologiczne, oddechowe, infekcyjne lub metaboliczne o nasileniu uniemożliwiającym stosowanie się do protokołu badania,</li> <li>- leczenie za pomocą ATG, cyklofosfamidem lub alemtuzumabem w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> <u>hematologiczna odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wzrost liczby płytek krwi lub/i zmniejszenie częstości transfuzji koncentratów płytkowych, wzrost stężenia hemoglobiny, zmniejszenie częstości transfuzji koncentratów czerwonych krwinek lub wzrost liczby neutrofilów (nie zdefiniowano granicznych wartości).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite;</li> <li>- jakość życia pacjentów;</li> <li>- nawrót choroby;</li> <li>- ewolucja klonalna do PNH, mielodysplazji lub ostrej białaczki;</li> <li>- hematologiczna odpowiedź na leczenie w 3. i 12. miesiącu, a następnie oceniana corocznie.</li> </ul>
<b>Nance 2015 (NCT01703169)</b>		

- czas trwania badania: VII 2009-II 2013.

- okresu leczenia/ obserwacji: 3-4 msc (12-16 tyg.); podano także wyniki dla długoterminowego okresu obserwacji (do 30 msc),  
- wieku pacjentów w chwili włączenia do badania: możliwe było włączenie pacjentów od 12. roku życia, jakkolwiek najmłodszy uczestnik badania miał 17 lat,

- liczby pacjentów: w badaniu uczestniczyło 43 pacjentów (25 pacjentów z badania Olmes 2012 oraz 18 nowych pacjentów).

<sup>10</sup> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01891994>. Study Protocol and Statistical Analysis Plan [PDF] July 25, 2018.

[https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT01891994/Prot\\_SAP\\_000.pdf](https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT01891994/Prot_SAP_000.pdf)

<p>Badanie eksperymentalne 2 fazy, jednoramienne - bez randomizacji i bez zaślepienia; jeden ośrodek w USA</p> <p><u>Sponsor:</u> University of Utah/ Novartis.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> niemożliwa do oszacowania* (brak wystarczających danych).</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> XI 2012 - VI 2016 (ostatnia aktualizacja danych na stronie rejestru badań klinicznych; X 2017 r.)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 lata</p> <p><u>Grupa badana:</u> ELT, N=8 (abstrakt konferencyjny) / N=13 (rejestr badań klinicznych)</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> ELT podawany w dawce 150 mg/dobę, maksymalnie zwiększanej do 300 mg/dobę w zależności od liczby płytek krwi.</p>	<p>Pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną lub postacią umiarkowaną i liczbą płytek krwi &lt;30 000/μl.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciężka lub bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczna lub umiarkowana postać choroby z liczbą płytek krwi &lt;30 000/μl,</li> <li>- umiarkowane krwawienia w czasie lub po procedurach chirurgicznych (m.in. biopsji szp ku kostnego, nakłuciu łądźwiowym, toracentozie, biopsji skóry) lub minimalne krwawienia skórno-śluzówkowe,</li> <li>- dozwolona wcześniejsza lub aktualna ekspozycja na leczenie m.in. ATG, cyklosporyną A, glikokortykosteroidami lub preparatami G-CSF.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niedokrwistość Fanconiego,</li> <li>- infekcje nieodpowiadające na leczenie,</li> <li>- klony PNH w neutrofilach ≥50%,</li> <li>- zakażenie wirusem HIV,</li> <li>- stężenie kreatyniny ≥2x GGN,</li> <li>- stężenie bilirubiny ≥1,5x GGN lub ≥4,0x GGN w przypadku gdy pacjent leczony był ATG w czasie 3 ostatnich tygodni,</li> <li>- stężenie AspAT i/lub AIAT ≥3x GGN,</li> <li>- zakrzepica żylna lub tętnicza w czasie ostatniego roku,</li> <li>- stan sprawności ogólnej ≥3 według ECOG,</li> <li>- leczenie alemtuzumabem w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>- zaburzenia sercowo-naczyniowe (zastoinowa niewydolność serca w stopniu III/IV, arytmia zwiększająca ryzyko incydentów zakrzepowych, niestabilna dławica piersiowa, QTc &gt;450 ms lub zawał mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania).</li> </ul>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> <u>Hematologiczna (płytkowa) odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa definiowana jako osiągnięcie stabilnej liczby płytek krwi ≥50 000/μl przez okres 4 tygodni w czasie 12 tygodni leczenia, łącznie z maksymalną uzyskaną liczbą płytek krwi.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podwojenie liczby płytek krwi względem wartości wyjściowej w czasie 12 tygodni leczenia;</li> <li>- zależność między stosowaniem eltrombopagu a zmianami stężenia hemoglobiny, hematokrytu, całkowitą liczbą białych krwinek oraz bezwzględną liczbą neutrofilów;</li> <li>- występowanie działań niepożądanych;</li> <li>- profil farmakokinetyczny: AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, T<sub>max</sub>.</li> </ul>
<b>Chuhjo 2008</b>		
<p>Badanie eksperymentalne 2 fazy, jednoramienne - bez randomizacji i bez zaślepienia, wieloośrodkowe (5 ośrodków klinicznych w Japonii).</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6/8 punktów.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> XII 2000-III 2004.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Kohorta badana:</u> danazol, N=16.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> danazol w dawce 100 mg/3x dobę.</p>	<p>Pacjenci z ciężką/ umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną, pierwotnie oporną na leczenie immunosupresyjne lub nawrotową po udanym IST.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie ciężkiej lub umiarkowanej niedokrwistości aplastycznej opornej na leczenie immunosupresyjne oparte na ATG i/lub cyklosporynie A lub nawrót choroby po udanym leczeniu immunosupresyjnym.</li> </ul> <p>Ciężką niedokrwistość aplastyczną definiowano jako spełnienie 2 z 3 kryteriów: liczba neutrofilów &lt;500/μl, płytek krwi &lt;20 000/μl oraz retikulocytów &lt;20 000/μl, a w przypadku umiarkowanej postaci choroby: liczba neutrofilów &lt;1 000/μl, płytek krwi &lt;50 000/μl oraz retikulocytów &lt;60 000/μl.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie anemii Fanconiego,</li> <li>- rozpoznanie niedokrwistości aplastycznej związanej z wirusowym zapaleniem wątroby.</li> </ul>	<p><u>Odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie liczby granulocytów &gt;1 500/μl, liczby płytek krwi &gt;150 000/μl lub/i stężenia hemoglobiny mieszczącego się w normie odpowiedniej dla wieku,</li> <li>- częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako niezależnienie od transfuzji krwi lub niespełnienie kryteriów dla ciężkiej postaci choroby lub w przypadku choroby umiarkowanej - podwojenie lub normalizacja co najmniej 1 linii komórkowej lub wzrost względem wartości wyjściowej;</li> <li>- zmiana wie kości klonu PNH i jej wpływ na uzyskanie odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

\* częściowo opublikowane w postaci abstraktu.

**ELT** – eltrombopag, **KKCz** – koncentrat krwinek czerwonych, **KKP** – koncentrat krwinek płytkowych, **ATG** – globulina antytymocytowa, **PNH** – nocna napadowa hemoglobinuria, **AspAT** – aminotransferaza asparaginianowa, **AIAT** – aminotransferaza alaninowa; **GGN** – górna granica normy

**Tabela 13. Porównanie charakterystyki wyjściowej populacji włączonej do badań**

Badanie		eltrombopag				danazol			
		Olnes 2012		Winkler 2017*		Nance 2015	Chuhjo 2008		
		Olnes 2012	Desmond 2014 <sup>11</sup>						
Liczba pacjentów		N=26		N=43		N=40*	N=13**	N=16	
Wiek; mediana (zakres) [lata]		44 (18-77)		44 (17-77)		50 (4-79)		b/d	45 (20-68)
				≤18	2 (5%)	≤18	9 (22,5%)		
				>18	41 (95%)	>18	31 (77,5%)		
Rasa; n (%)	biała	12 (46%)		20 (47%)		27 (67,5%)		10 (76,9%)	-
	azjatycka	1 (4%)		1 (2%)		4 (10,0%)		1 (7,7%)	45 (100%)
Płeć męska; n (%)		14 (54%)		24 (56%)		21 (52,5%)		8 (61,5%)	12 (75%)
Konieczność transfuzji krwi; n (%)	KKCz	22 (85%)		40 (93%)		35 (89,7%)		b/d	b/d
	KKP	26 (100%)		42 (98%)		30 (76,9%)		b/d	b/d
Klony PNH; n (%)	≥1%	8 (31%)	tak	26 (60%)	b/d		b/d	b/d	
	<1%	17 (65%)	nie	17 (40%)	b/d		b/d	b/d	
<u>Kryteria włączenia:</u>									
Wiek		dorośli (≥18 r.ż.)		≥12 lat		≥2 lat		b/d	dorośli
<u>Kryteria włączenia i/lub wykluczenia dotyczące wcześniejszego i aktualnego leczenia ATG i/lub CsA</u>									
Wcześniejsze leczenie (w czasie ≥6 msc przed włączeniem do badania)	ATG	niedozwolone			niedozwolone		dozwolone <sup>^</sup>		b/d
	CsA	dozwolone			b/d		dozwolone <sup>^</sup>		b/d

**KKCz** – koncentrat krwinek czerwonych, **KKP** – koncentrat krwinek płytkowych, **PNH** – nocna napadowa hemoglobinuria, **b/d** – brak danych, **GKS** – gl kortykosteroidy, **CsA** – cyklosporyna A;

\* dane na podstawie Winkler 2019 i clinicaltrial.gov <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01891994> (w abstrakcie Winkler 2017, na który powołuje się wnioskodawca jest informacja o 39 pacjentach oraz nie ma informacji o charakterystyce pacjentów włączonych do badania)

\*\* dane na podstawie clinicaltrial.gov <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01703169>

<sup>^</sup> dozwolona wcześniejsza lub aktualna ekspozycja na leczenie m.in. ATG, cyklosporyną A, GKS lub preparatami G-CSF.

**Zgodność populacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.**

- Kryteria kwalifikacji do badań Olnes 2012/ Desmond 2014 i Nance 2015 nie precyzują jednoznacznie czy pacjenci włączani do badania spełniają warunek wnioskowanego programu lekowego „brak kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych”;
- Do badań byli włączani pacjenci niepełnoletni (Desmond 2014 i Winkler 2017), co jest niezgodne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego;
- W badaniu Nance 2015 pacjenci mogli kontynuować leczenie ATG – co jest niezgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego („oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne”);
- W badaniu Nance 2015 początkowo eltrombopag podawano w dawce 150 mg/dobę, a zwiększenie dawkowania do 300 mg/dobę było możliwe do 12 tygodnia leczenia w zależności od poziomu płytek krwi. Natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego – „nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę.”;
- Badanie Chuhjo 2008 obejmowało pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią AA – z czego tylko 6 pacjentów (38% chorych) było z postacią ciężką, której rozpoznanie jest jednym z wymogów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego; także w badaniu Nance 2015 uczestniczyły osoby z umiarkowaną postacią AA, jednak brak jest aktualnie informacji jaki był to odsetek;

<sup>11</sup> **Desmond 2014** – kontynuacja badania NCT0092283 opisanego w publikacji Olnes 2012.

- Wystąpienie oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie stanowiło kryterium włączenia do badania Nance 2015, w związku z czym w badaniu uwzględniono także pacjentów, którzy potencjalnie mogli stosować eltrombopag w ramach leczenia pierwszej linii, także w skojarzeniu z inną terapią – co nie jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### **OGRANICZENIA WEDŁUG WNIOSKODAWCY**

###### **Ograniczenia analizy klinicznej:**

*„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.”*

*„Podstawowe ograniczenie, które wpływa na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest następujące:*

- *brak badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i kohortowych, porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) eltrombopagu względem wybranych komparatorów tj. najlepszej opieki wspomagającej (ang. best supportive care; BSC) lub podawania danazolu, 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,*
- *brak możliwości bezpośredniego, jak i pośredniego porównania eltrombopagu względem komparatorów w analizowanym wskazaniu klinicznym,*
- *brak badań randomizowanych z grupą kontrolną w analizowanym wskazaniu może tłumaczyć ultrazadki charakter choroby, jak i brak alternatywnej, skutecznej metody leczenia farmakologicznego w tej populacji chorych,*
- *w zidentyfikowanych badaniach oceniano przede wszystkim surogaty (m.in. zmiany stężenia krwinek), a rzadziej opisywano np. czas przeżycia bez konieczności transfuzji, niemniej w niektórych badaniach obserwacyjnych podawano także czas przeżycia całkowitego,*
- *zidentyfikowano tylko 1 przegląd systematyczny<sup>12</sup> bez metaanalizy o umiarkowanej jakości w ocenie według skali AMSTAR; drugie odnalezione opracowanie wtórne stanowiło raport opracowany przez National Institute for Health Research w 2014 roku<sup>13</sup>.*

###### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej:**

- *jedyne prospektywne badania kliniczne Olnes 2012, Winkler 2017 i Nance 2015 przeprowadzone zostały bez grupy kontrolnej i nie zawierają porównania z wybranymi komparatorami (BSC lub danazolem); jednoramienny charakter badań wyklucza możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, ale także metaanalizy wyników,*
- *okresy leczenia i obserwacji zastosowane w głównych fazach badań były relatywnie krótkie, aby osiągnąć np. wieloliniową odpowiedź na leczenie, jaką często obserwowano w czasie kontynuacji terapii w fazie rozszerzonej,*
- *badania Winkler 2017 i Nance 2015 nie zostały aktualnie (październik 2018 r.) opublikowane w postaci pełnotekstowej; obydwa badania dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych oraz danych przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych, w związku z powyższym niemożliwa jest dokładna ocena wiarygodności ww. badań, podobnie jak niedostępna jest szczegółowa charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w ramach ww. badań jednoramiennych,*
- *kryterium włączenia do badania Winkler 2017 był wiek  $\geq 2$  lat, niemniej aktualnie nie wiadomo (brak informacji w abstrakcie i na stronie rejestru badań klinicznych) jaki odsetek włączonych do badania stanowili pacjenci dorośli, a jaki – chorzy pediatryczni,*

<sup>12</sup> McCormack PL. Eltrombopag: a review of its use in patients with severe aplastic anaemia. *Drugs*. 2015 Apr;75(5):525-531.

<sup>13</sup> NIHR HSC. Eltrombopag (Revolade) for severe aplastic anaemia – second line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. September 2014.



- w abstrakcie i na stronie rejestru badań klinicznych dotyczącym badania Winkler 2017 nie zdefiniowano dokładnie kryteriów hematologicznej odpowiedzi na leczenie jako pierwszorzędnego punktu końcowego, można jednak przypuszczać, że były one tożsame z kryteriami National Institutes of Health zastosowanymi w badaniu Olnes 2012,
- do badania Nance 2015, poza pacjentami z ciężką lub bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną włączono również chorych z umiarkowaną postacią niedokrwistości aplastycznej, niemniej aktualnie nie wiadomo (brak informacji w abstrakcie i na stronie rejestru badań klinicznych), jaki odsetek włączonych do badania stanowili pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią choroby, a jaki – chorzy z umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną,
- wystąpienie oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie stanowiło kryterium włączenia do badania Nance 2015, w związku z czym w badaniu uwzględniono także pacjentów, którzy potencjalnie mogli stosować eltrombopag w ramach leczenia pierwszej linii, także w skojarzeniu z inną terapią,
- uwzględnione badania obejmują niewielką liczbę pacjentów: Olnes 2012 – 25 chorych, Desmond 2014 – 43 chorych (przy czym, populacja ta obejmuje także chorych opisanych w referencji Olnes 2012), Winkler 2017 – 39 chorych, Nance 2015 – 8 chorych (13 według danych z rejestru badań klinicznych),
- jedyne odnalezione prospektywne badanie dotyczące zastosowania danazolu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne Chuhjo 2008, zostało przeprowadzone bez grupy kontrolnej i obejmowało tylko 38% chorych z ciężką postacią choroby oraz 62% chorych z umiarkowaną chorobą. Ponadto, autorzy badania podkreślili, że zastosowana dawka danazolu była relatywnie niska (należy jednocześnie zaznaczyć, że preparat ten nie jest zarejestrowany w leczeniu niedokrwistości aplastycznej), a badana populacja była bardzo mało liczna (z grupy 16 chorych jedynie 6 pacjentów miało ciężką postać choroby) i obejmowała tylko chorych pochodzenia azjatyckiego.

#### **Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:**

- spośród retrospektywnych badań obserwacyjnych, tylko 3 badania dostępne są w postaci pełnotekstowych publikacji Lengline 2018, Hwang 2018, Gill 2017; pozostałe badania Fattizzo 2018, Gomes 2017, Patel 2016, De Latour 2017 dostępne są tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, co dodatkowo uniemożliwiło ocenę ich wiarygodności w skali NOS lub według kryteriów NICE,
- uwzględnione badania obejmują niewielką liczbę chorych: Lengline 2018 – 35 chorych w kohorcie B; Hwang 2018 – 10 chorych w kohorcie B (pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową niedokrwistością aplastyczną); Gill 2017 – 10 pacjentów; Gomes 2017 – 6 pacjentów; Patel 2015 i 2016 – odpowiednio 13 i 26 pacjentów,
- w abstraktach dotyczących badań retrospektywnych Gomes 2017, Patel 2016 nie zdefiniowano dokładnych kryteriów wystąpienia odpowiedzi na leczenie, niemniej na podstawie opisów wyników w abstrakcie Patel 2016 można wnioskować, że posługiwano się kryteriami Camitta (opisanymi w publikacji Chuhjo 2008), podobnie jak w badaniu Fattizzo 2018,
- w badaniach retrospektywnych Lengline 2018, Hwang 2018, Gill 2017, badania szpiku kostnego nie były przeprowadzane obligatoryjnie, stąd też ryzyko ewolucji klonalnej oraz wystąpienia nowych aberracji kariotypu nie było ściśle monitorowane,
- uwzględnione w analizie raporty przypadków Bonilla Galán 2015, Akgun Cagliyan 2014, Isik 2013, Speziale 2013, Bart-Smith 2014, stanowią najniższy poziom dowodów naukowych i cechują się niską wiarygodnością.”

„Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie stanowią przeszkody do ich włączenia do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu vs danazolu w populacji pacjentów SAA;
- Włączono badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych;
- Zgodnie z kryteriami kwalifikacji przedstawionymi w publikacji Desmond 2014 do kontynuacji badania NCT0092283 opisanego w publikacji Olnes 2012 mogli być włączani pacjenci od 12 roku życia; 25% pacjentów uczestniczących w badaniu Winkler 2017 było niepełnoletnich – kryteria kwalifikacji

do wnioskowanego programu lekowego jednoznacznie wskazują, że włączani mogą być tylko dorośli pacjenci;

- Bardzo mała liczebność populacji pacjentów włączonych do badań – Olnes 2012=26 (Desmond 2014=43), Winkler 2017=40, Nance 2015=13; Chuhjo 2008=16;
- Procentowy udział mężczyzn w badaniu Chuhjo 2008 wynosił 75%, co zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji ma znaczenia dla wyników badania: „wystąpiła różnica w częstości odpowiedzi na danazol pomiędzy mężczyznami (17%) a kobietami (75%), która była znacząca (ang. significant) zgodnie z wynikami testu chi kwadrat ( $p = 0,03$ )” [źródło: Chuhjo 2008, strona 388];
- W badaniu Nance 2015 początkowo eltrombopag podawano w dawce 150 mg/dobę, a zwiększenie dawkowania do 300 mg/dobę było możliwe do 12 tygodnia leczenia w zależności od poziomu płytek krwi. Natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego – „nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę.”;
- Badanie Chuhjo 2008 obejmuje tylko pacjentów pochodzenia azjatyckiego, a w pozostałych badaniach odsetek populacja kaukaskiej (białej) waha się w granicach 50-70%.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Wnioskodawca ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych nie oszacowywał parametrów, takich jak: korzyść względna (ang. Relative Benefit, RB), NNT (ang. Number Needed to Treat; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. Number Needed to Harm; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) czy ryzyko względne (ang. Relative Risk, RR).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami planowano dokonać za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. Weighted Mean Difference, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości  $p$ .

Przy opracowaniu wyników w AKL wnioskodawcy korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i kohortowych, porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) eltrombopagu względem najlepszej opieki wspomagającej (ang. best supportive care; BSC) lub podawania danazolu, 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.

Zidentyfikowane badania dotyczące zastosowania eltrombopagu zostały przeprowadzone bez grupy kontrolnej, co uniemożliwiało wykonanie potencjalnego porównania pośredniego.

Z odnalezionych publikacji dowodami najwyższej jakości by badania prospektywne bez grupy kontrolnej:

- oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu

Spośród zidentyfikowanych prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej, jedynie badanie Olnes 2012 dostępne jest w formie pełnotekstowych publikacji, natomiast badania Winkler 2017 oraz Nance 2015 dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.

Do badania **Olnes 2012 (NCT00922883)** oraz jego rozszerzonej fazy opisanej w publikacji **Desmond 2014** włączono pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej niedokrwistości aplastycznej z utrzymującą się trombocytopenią (liczba płytek krwi  $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ ) mimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (jeden lub więcej cykli leczenia opartego na antytymocytowej globulinie końskiej lub króliczej z cyklosporyną A w czasie  $\geq 6$  miesięcy przed włączeniem do badania). W kohorcie pacjentów opisanych w publikacji Olnes 2012 uwzględniono pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat, natomiast w kohorcie opisanej w publikacji Desmond 2014 – chorych w wieku  $\geq 12$  lat.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania otrzymywali eltrombopag w początkowej dawce wynoszącej 50 mg/dobę. Jeśli po upływie 2 tygodni liczba płytek krwi nie wzrosła o 20 000/ $\mu\text{l}$  względem wartości wyjściowej lub konieczność transfuzji preparatów płytek krwi nie uległa zmniejszeniu, dawka eltrombopagu była zwiększana o 25 mg co 2 tygodnie, do osiągnięcia dawki 150 mg/dobę. W trakcie badania wprowadzono modyfikację dawkowania eltrombopagu w fazie przedłużonej, polegającą na stopniowej redukcji dawki leku po upływie 16 tygodni leczenia w przypadku osiągnięcia silnej (ang. robust) odpowiedzi na leczenie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była hematologiczna odpowiedź na leczenie oraz ryzyko działań niepożądanych raportowane w czasie 12 tygodni leczenia. Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały: zmiany liczby krwinek, zmiany stężenia trombopoetyny w surowicy krwi, komórkowość szpiku kostnego (charakterystyka morfologiczna, profil cytogenetyczny w metafazie, obecność retikuliny), stężenie cytokin w surowicy krwi, długość telomerów oraz immunofenotyp krwinek krwi obwodowej.

Do prospektywnego, jednoramiennego badania II fazy **Winkler 2017 (NCT01891994)** włączono pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej po co najmniej 1 cyklu leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem globuliny antytymocytowej, alemtuzumabu lub cyklofosfamidu i cytopenią krwi obwodowej (liczba płytek krwi  $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$  lub zależność od transfuzji koncentratów płytkowych [konieczność co najmniej 4 przetoczeń w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania]; liczba neutrofilów  $< 500/\mu\text{l}$ ; stężenie hemoglobiny  $< 9$  g/dl lub zależność od transfuzji koncentratów czerwonych [konieczność przetoczenia co najmniej 4 jednostek w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania]). Do badania kwalifikowano chorych w wieku  $\geq 2$  lat i z masą ciała  $> 12$  kg.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była hematologiczna odpowiedź na leczenie oceniana w 6. miesiącu leczenia. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie mogli kontynuować stosowanie eltrombopagu. Do drugorzędowych punktów końcowych badania należały m.in.: odpowiedź na leczenie oceniana w 3. miesiącu od rozpoczęcia leczenia oraz ewolucja klonalna.

W prospektywnym, jednoramiennym badaniu II fazy **Nance 2015 (NCT01703169)** uwzględniono pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z ciężką lub bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną lub umiarkowaną postacią choroby oraz liczbą płytek krwi  $< 30\ 000/\mu\text{l}$  lub istotnymi klinicznie krwawieniami, przy czym oporność na wcześniejsze leczenie nie stanowiła kryterium włączenia.

Do badania włączono 9 pacjentów, z których 8 chorych ukończyło co najmniej 12-tygodniowy okres leczenia eltrombopagiem i dodatkowo 4 tygodnie okresu obserwacji. Jeden pacjent został wycofany z badania z powodu uszkodzenia wątroby, niezwiązanego z badaniem i stosowanym leczeniem.

Początkowo eltrombopag podawano w dawce 150 mg/dobę, a zwiększenie dawkowania do 300 mg/dobę było możliwe do 12 tygodnia leczenia w zależności od poziomu płytek krwi.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była skuteczność leczenia definiowana jako uzyskanie stabilnego poziomu płytek krwi wynoszącego  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez okres 4 tygodni w całkowitym okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni (płytkowa odpowiedź na leczenie). Do drugorzędowych punktów końcowych należały m.in.: ocena bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu, maksymalna liczba płytek krwi, stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu, całkowita liczba białych krwinek oraz bezwzględna liczba neutrofilów, a także odsetek pacjentów, u których wyjściowa liczba płytek krwi uległa podwojeniu w trakcie leczenia.

- oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania danazolu

W ramach jednoramiennego badania prospektywnego **Chuhjo 2008**, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania danazolu w dawce 300 mg/dobę, w leczeniu 16 azjatyckich pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne lub z nawrotem choroby po wcześniejszym IST, z których 6 (38%) chorych charakteryzowało się ciężką postacią choroby.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania poddani zostali leczeniu danazolem w dawce 100 mg/3x dobę przez okres 12 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu, poza bezpieczeństwem terapii, była całkowita odpowiedź na leczenie (liczba granulocytów  $>1\ 500/\mu\text{l}$ , liczba płytek krwi  $>150\ 000/\mu\text{l}$  lub/i stężenie hemoglobiny mieszczące się w normie odpowiedniej dla wieku), a także częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako niezależnienie od transfuzji krwi lub niespełnienie kryteriów dla ciężkiej postaci choroby lub w przypadku choroby umiarkowanej - podwojenie lub normalizacja co najmniej 1 linii komórkowej lub wzrost względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu terapii.

Odnaleziono także retrospektywne badania kliniczne (badania o niższej wiarygodności), część opublikowana w formie pełnotekstowej:

Retrospektywne badanie **Lengline 2018** oparte zostało na danych pochodzących z 15 francuskich ośrodków klinicznych, dotyczących stosowania eltrombopagu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w okresie od 2012 do 2016 roku. W badaniu uwzględniono kohortę 11 pacjentów niekwalifikujących się do standardowej terapii immunosupresyjnej, poddanych leczeniu pierwszej linii (kohorta A) oraz 35 pacjentów z lekooporną/ nawrotową postacią niedokrwistości aplastycznej, po wcześniejszym leczeniu opartym na globulinie antytymocytowej (kohorta B).

Eltrombopag stosowany był w dawce 150 mg/dobę przez średnio 17 miesięcy (zakres: 8-50 miesięcy). Mediana okresu leczenia w kohorcie drugiej wynosiła 6 miesięcy (zakres: 2-39 miesięcy), a w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stosowanie eltrombopagu kontynuowano przez kolejnych 8 miesięcy (mediana; IQR: 5-18 miesięcy).

Oporną lub nawrotową niedokrwistość aplastyczną u pacjentów tworzących kohortę B definiowano jako utrzymującą się lub ponowną zależność od transfuzji krwi lub stan, w którym liczba neutrofilów wynosiła  $<0,5 \times 10^9/\text{l}$  po upływie co najmniej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego za pomocą globuliny antytymocytowej (niezależnie od liczby wcześniejszych cykli leczenia za pomocą ATG). W 66% przypadkach pierwszym zastosowanym preparatem ATG była globulina końska, a w 33% - globulina królicza. Łącznie 30% pacjentów odpowiadało na pierwotne leczenie immunosupresyjne za pomocą ATG przed nawrotem choroby, a 70% pacjentów wykazywało pierwotną oporność na leczenie. Nie wszyscy chorzy byli odpowiednimi kandydatami do allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w chwili rozpoczęcia terapii eltrombopagiem, m.in. ze względu na brak zgodnego dawcy, wiek lub/i występowanie chorób współistniejących.

Retrospektywne badanie obserwacyjne **Hwang 2018** przeprowadzone w ośrodku klinicznym w Hong Kongu, w którym uwzględniono pacjentów z nowo zdiagnozowaną niedokrwistością aplastyczną (kohorta A) oraz oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną (kohorta B), którzy wymagali leczenia z powodu zależności od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek lub płytek krwi i/lub podawania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Do badania włączono pierwotnie 22 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną, leczonych eltrombopagiem, z czego 2 chorych zostało wykluczonych z analizy (1 pacjent przerwał terapię eltrombopagiem po 4 tygodniach, a u 1 chorego zdiagnozowano ostatecznie białaczkę limfatyczną). Analiza obejmowała więc 20 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w średnim wieku 47 lat (mediana; zakres: 22-84 lata), z których 14 chorych (70%) miało rozpoznanie ciężkiej postaci choroby. Okres obserwacji wynosił 4,5 roku. Ocenę bezpieczeństwa terapii oraz stopnia odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w 12. oraz 16. tygodniu stosowania eltrombopagu. Stosowana dawka eltrombopagu wahała się od 50 do 300 mg/dobę, a mediana wynosiła 150 mg/dobę.

W kohorcie B liczącej 10 pacjentów, stosowanie eltrombopagu było terapią ratunkową (ang. salvage therapy). Łącznie 8 pacjentów (80%) doświadczyło niepowodzenia wcześniejszej terapii immunosupresyjnej opartej na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A; 1 pacjent nie otrzymywał wcześniej globuliny antytymocytowej ze względu na wiek i leczony był tylko cyklosporyną A, a 1 pacjent poddany był uprzednio splenektomii i miał rozległą osteonekrozę z powodu przedłużonego stosowania kortykosteroidów, w związku z czym nie kwalifikował się do leczenia globuliną antytymocytową.

W badaniu retrospektywnym **Gill 2017** przedstawiono wyniki dotyczące zastosowania eltrombopagu w grupie 13 pacjentów z oporną niedokrwistością aplastyczną w okresie od 2012 do 2015 roku. Spośród pierwotnie uwzględnionych chorych, z analizy wykluczono 3 pacjentów (okres leczenia wynoszący 4 oraz 9 tygodni oraz rozpoznanie białaczki limfocytowej). Średnia wieku pacjentów wynosiła 49 lat (mediana; 20-68 lat). Łącznie u 6 pacjentów (60%) rozpoznano ciężką postać niedokrwistości aplastycznej. Mediana czasu trwania niedokrwistości aplastycznej przed rozpoczęciem stosowania eltrombopagu wynosiła 26 miesięcy (zakres: 4-360 miesięcy). Łącznie 6 pacjentów otrzymywało



wcześniej średnio 2 cykle (mediana; zakres: 1-4) leczenia za pomocą globuliny antytymocytowej (ATG). Dwóch pacjentów nie wyraziło zgody na leczenie ATG, a u 2 kolejnych zastosowanie ATG oraz glikokortykosteroidów było ryzykowne.

Eltrombopag podawano w początkowej dawce 25 mg/dobę, zwiększanej następnie do 50-300 mg/dobę i zmniejszanej po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi na leczenie. Sześciu chorych kontynuowało leczenie cyklosporyną A (w tym 5 po wcześniejszej terapii ATG). Wystąpienie odpowiedzi na leczenie oceniano w 12. oraz 16. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Hematologiczną odpowiedź na leczenie definiowano zgodnie z kryteriami zastosowanymi w prospektywnym badaniu Olmes 2012.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **PROSPEKTYWNE BADANIA KLINICZNE**

##### **HEMATOLOGICZNA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE**

**Tabela 14. Hematologiczna odpowiedź na leczenie**

Badanie Olmes 2012	Olmes 2012	<p><b>11 z 25 (44%)</b> spełniło kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie dla co najmniej 1 linii komórkowej w 12. tyg. od rozpoczęcia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa: 9 pacjentów</li> <li>- odpowiedź erytroidalną: 2 pacjentów</li> <li>- odpowiedź neutrofilową: 4 pacjentów</li> <li>- odpowiedź dwuliniową: 4 pacjentów (2: płytkową + erytroidalną oraz 2: płytkową + neutrofilową).</li> </ul>	<p>Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie byli zależni od transfuzji koncentratów płytek krwi, a 9 pacjentów z płytkową odpowiedzią hematologiczną po 12 tygodniach leczenia nie wymagało dalszych przetoczeń.</p> <p>U 8 z 11 pacjentów, hematologiczna odpowiedź na leczenie utrzymywała się bez nawrotu objawów ciężkiej niedokrwistości aplastycznej przez okres 10 miesięcy (mediana); 7 chorych z tej grupy kontynuowało leczenie eltrombopagiem. Z grupy 4 pacjentów, którzy nie kontynuowali leczenia, 2 chorych uzyskało tylko odpowiedź neutrofilową, a 2 chorych przerwało dalszą terapię ze względu na działania niepożądane.</p>
	Desmond 2014	<p>6 z 18 dodatkowych pacjentów włączonych do rozszerzonej fazy badania spełniło kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie dla co najmniej 1 linii komórkowej.</p> <p>Uwzględniając wynik z pierwszej kohorty (11 z 25), <b>odpowiedź na leczenie uzyskało łącznie 17 z 43 pacjentów (40%)</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa: 11 pacjentów</li> <li>- odpowiedź erytroidalną: 4 pacjentów</li> <li>- odpowiedź neutrofilową: 8 pacjentów</li> <li>- odpowiedź dwuliniową: 4 pacjentów (1: płytkową + erytroidalną oraz 3: płytkową + neutrofilową)</li> <li>- odpowiedź trójliniową: 1 pacjent.</li> </ul>	<p>Łącznie 14 z 17 pacjentów, którzy uzyskali hematologiczną odpowiedź na leczenie kontynuowało terapię eltrombopagiem przez okres wynoszący średnio 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-37 miesięcy). U większości pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie eltrombopagu utrzymywała się poprawa parametrów hematologicznych.</p> <p><u>Uniezależnienie od transfuzji krwi</u></p> <p>Łącznie 91% chorych wymagało transfuzji płytek krwi, a 86% pacjentów było zależnych od transfuzji koncentratów krwinek czerwonych przed rozpoczęciem badania. W czasie leczenia eltrombopagiem u 59% (23/39) pacjentów stwierdzono brak konieczności przetaczania koncentratów płytek krwi (28 dni bez transfuzji), natomiast u 27% chorych (10/37) obserwowano brak konieczności przetaczania koncentratów czerwonych krwinek (56 dni bez transfuzji). Najdłuższy okres bez transfuzji płytek krwi u pacjentów bez hematologicznej odpowiedzi na leczenie wynosił 27 dni (mediana). Najdłuższy okres bez transfuzji płytek krwi u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 287 dni (mediana). Najdłuższy okres bez transfuzji czerwonych krwinek u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie wynosił 29 dni (mediana). Z kolei, najdłuższy okres bez transfuzji czerwonych krwinek u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 266 dni (mediana).</p>
Winkler 2017	Winkler 2017 (abstrakt)	<p><b>19 z 39</b> pacjentów (<b>49%</b>) uzyskało płytkową odpowiedź na leczenie w 6. miesiącu stosowania eltrombopagu.</p> <p>Z tej grupy, 5 pacjentów (26%) w 3. miesiącu po rozpoczęciu terapii nie uzyskało jeszcze odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>Leczenie eltrombopagiem kontynuowało łącznie 18 pacjentów; po upływie średnio 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-27,5 miesięcy) leczenie przerwało 13 pacjentów (72%) z powodu wystąpienia silnej (ang. robust) odpowiedzi na leczenie. Z tej grupy, 3 (z 13) pacjentów ponownie rozpoczęło terapię eltrombopagiem ze względu na nawrót choroby i ponownie wszyscy trzej uzyskali hematologiczną odpowiedź na leczenie.</p>

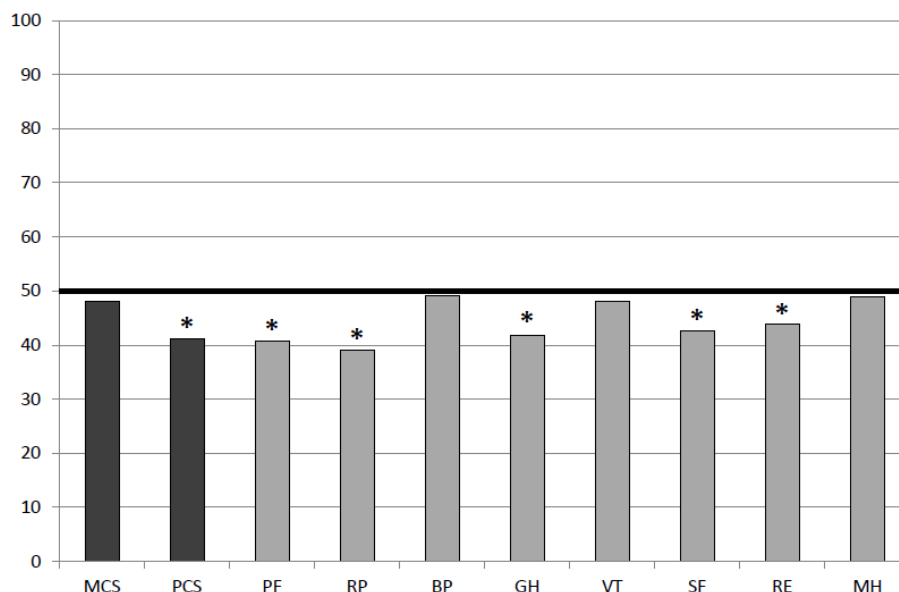
Nance 2015	Nance 2015 (abstrakt)	<p><b>3 z 8 pacjentów (38%)</b> uzyskało całkowitą, płytkową odpowiedź na leczenie (definiowaną jako wzrost liczby płytek krwi <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> utrzymujący się przez 4 kolejne tyg.).</p> <p><b>1 z 8 pacjentów (12,5%)</b> uzyskał częściową odpowiedź na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie konieczności transfuzji koncentratów płytek krwi w czasie 12 tygodni leczenia i pierwszych 4 tyg. obserwacji).</p>	<p>U wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymywała się ona przez okres obserwacji wynoszący od 4 do 43 tygodni.</p> <p>U wszystkich 3 pacjentów z płytkową odpowiedzią na leczenie obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny (9,5-10,6 g/dl) oraz ostatecznie uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych, a u 2 pacjentów raportowano również wzrost liczby neutrofilów <math>&gt;1\ 500/\mu\text{l}</math>.</p> <p>U kolejnych 2 pacjentów również wykazano poprawę w zakresie wzrostu bezwzględnej liczby neutrofilów; łącznie więc u 50% chorych poddanych leczeniu eltrombopagiem obserwowano zwiększenie liczby neutrofilów względem wartości wyjściowych (900-3000/<math>\mu\text{l}</math>), jak i brak konieczności dalszego podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).</p>
	clinicaltrial	<p><b>3 z 13 pacjentów (23%)</b> uzyskało całkowitą, płytkową odpowiedź na leczenie</p>	<p>W okresie obserwacji wynoszącym około 3 lat, zgon z jakichkolwiek przyczyn wystąpił u 2 chorych (15,38%).</p>
Chuhjo 2008	Chuhjo 2008	<p><b>5 z 16 pacjentów (31%)</b> uzyskało częściową odpowiedź na leczenie (w tym 2 pacjentów z SAA, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia choroby do postaci umiarkowanej, ale pozostali oni nadal zależni od transfuzji krwi).</p>	

SAA – ciężka anemia aplastyczna

#### JAKOŚĆ ŻYCIA:

##### Desmond 2014

Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form General Health Survey* (SF-36). U pacjentów włączonych do badania punktacja dotycząca oceny domen zdrowia fizycznego (PCS, physical health) przed rozpoczęciem leczenia była istotnie statystycznie niższa niż w ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych ( $p < 0,001$ ), szczególnie w zakresie funkcjonowania fizycznego (physical function), ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów fizycznych oraz emocjonalnych (role function), funkcjonowania społecznego (social function) oraz ogólnego poczucia zdrowia (general health); wszystkie różnice były klinicznie istotne. Zmiany w domenach dotyczących oceny zdrowia psychicznego (MCS, mental health) nie były istotne statystycznie ( $p = 0,12$ ). **Łącznie 27 pacjentów ukończyło wypełnianie kwestionariuszy w 12.-16. tygodniu leczenia i w tym czasie nie wykazano istotnych statystycznie zmian w zakresie oceny jakości życia w kontekście zdrowia fizycznego lub psychicznego, przed oraz po leczeniu eltrombopagiem.**



Abbreviations: MCS=Mental Component Score; PCS=Physical Component Score; PF=Physical Functioning; RP=Role Physical; BP=Bodily Pain; GH=General Health; VT=Vitality; SF=Social Functioning; RE=Role Emotional; MH=Mental Health. Note:  $y=50$  horizontal line represents the US population norm as described in Ware Jr et al., 2007. \*Scores significantly different ( $p < 0.05$ ) as compared to US norm.

#### Rycina 1. Podsumowanie składników skali SF-36 i wyniki podskali u pacjentów

##### Podsumowanie wyników prospektywnych badań klinicznych:

W kohorcie 25 dorosłych pacjentów opisanej w publikacji **Olnes 2012**, w wyniku leczenia eltrombopagiem w dawce  $\leq 150$  mg/dobę przez okres 3 miesięcy, wystąpienie hematologicznej odpowiedzi co najmniej 1 linii komórkowej raportowano u 44% chorych, a 36% pacjentów uniezależniło się od transfuzji koncentratów płytek krwi. W rozszerzonej kohorcie pacjentów z oporną, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, opisanej w publikacji **Desmond 2014**, wykazano że stosowanie eltrombopagu przez 4 miesiące wiązało się z odpowiedzią na u 40% chorych. Kontynuacja terapii eltrombopagiem u pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie przez okres od 6 do 37 miesięcy (mediana: 12 miesięcy) wpłynęła na dalszą poprawę parametrów hematologicznych oraz uzyskanie odpowiedzi wszystkich 3 linii komórkowych u połowy z nich. U pacjentów, którzy osiągnęli silną (ang. robust) odpowiedź na leczenie i przegrali terapię, stabilny poziom krwinek utrzymywał się przez długi okres czasu od przyjęcia ostatniej dawki leku, wynoszący średnio 13 miesięcy.

Badanie jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza SF-36 nie wykazało istotnych statystycznie zmian w wyniku leczenia eltrombopagiem (prawdopodobnie z powodu małej liczby analizowanych chorych).

W prospektywnym badaniu klinicznym II fazy **Winkler 2017** wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii raportowano u 49% chorych. Spośród pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie eltrombopagu, u 72% chorych przerwano dalszą terapię ze względu na wystąpienie silnej odpowiedzi na leczenie po okresie przyjmowania leku wynoszącym średnio 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-27,5 miesięcy).

W prospektywnym badaniu II fazy **Nance 2015** w 3. miesiącu terapii, u 38% chorych raportowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie (stabilna liczba płytek  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez 4 kolejne tygodnie) a u 12% - częściową odpowiedź definiowaną jako zmniejszenie częstości transfuzji płytek krwi. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u wszystkich chorych w okresie obserwacji wynoszącym do 43 tygodni, w czasie którego osiągnięto również uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek. Z kolei, u 50% pacjentów potwierdzono wzrost liczby neutrofilów oraz brak konieczności dalszego podawania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF).

W jednoramiennym badaniu prospektywnym **Chuhjo 2008** w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, łącznie u 5 pacjentów (31%) wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, w tym u 2 chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia choroby do postaci umiarkowanej, ale pozostali oni nadal zależni od transfuzji krwi. Stosowanie danazolu nie wiązało się z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie u któregośkolwiek pacjenta włączonego do badania. Jednocześnie, 12-tygodniowa terapia danazolem nie powodowała nasilonej toksyczności, poza przypadkiem zaburzenia funkcji wątroby, które ustąpiło po zakończeniu leczenia.

**RETROSPEKTYWNE BADANIA KLINICZNE (badania o niższej wiarygodności) – opublikowane w formie pełnotekstowej**

W badaniu **Lengline 2018** raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 linii komórkowej w czasie całego okresu obserwacji łącznie u 74% pacjentów z oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną, podczas gdy trójliniową odpowiedź potwierdzono u 34% chorych. W czasie ostatniej wizyty kontrolnej uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwono-krwinkowych lub/i płytkowych raportowano u 49% chorych z oporną/ nawrotową postacią choroby.

Uwzględniając czas leczenia, po jakim dokonywano oceny odpowiedzi w badaniu Olnes 2012, w niniejszym badaniu 43% chorych osiągnęło odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach, a 50% - do 6. miesiąca terapii.

Siedmiu pacjentów (20%) osiągnęło silną (ang. robust) odpowiedź na leczenie<sup>14</sup>, co u 4 chorych skutkowało stopniowym zmniejszeniem dawkowania eltrombopagu i zakończeniem terapii po około 14 miesiącach (mediana). Stabilne stężenie krwinek utrzymywało się u wszystkich czterech chorych przez okres 18 miesięcy od zakończenia leczenia.

W kohorcie B badania **Hwang 2018** liczącej 10 pacjentów z oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną stosowanie eltrombopagu było terapią ratunkową (ang. salvage therapy). Łącznie 8 pacjentów (80%) doświadczyło niepowodzenia wcześniejszej terapii immunosupresyjnej opartej na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A.

W 12. tygodniu stosowania eltrombopagu w populacji pacjentów z oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną, wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił 40%, w tym; odpowiedź we wszystkich 3 liniach komórkowych raportowano u 20% pacjentów, odpowiedź płytkową u 10% chorych, a neutrofilową odpowiedź na leczenie u 10% pacjentów. Wskaźniki te pozostały niezmienione w 16. tygodniu leczenia, niemniej 1 pacjent z płytkową odpowiedzią na leczenie uzyskał dodatkowo odpowiedź neutrofilów. W dalszym toku leczenia chory ten osiągnął trójliniową odpowiedź na terapię eltrombopagiem. Dodatkowo, 1 pacjent, u którego nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie zarówno w 12., jak i 16. tygodniu terapii osiągnął trójliniową odpowiedź na leczenie w dalszym okresie obserwacji. W całym okresie obserwacji wynoszącym średnio 115 tygodni (mediana; zakres: 53-253 tygodnie), trójliniową oraz neutrofilową odpowiedź na leczenie eltrombopagiem osiągnęło i utrzymało odpowiednio 4 pacjentów oraz 1 chory, co zwiększyło ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem do 50%. U pacjentów z odpowiedzią na leczenie kontynuowano stosowanie eltrombopagu w mniejszej dawce wynoszącej od 50 do 75 mg/dobę (mediana; 75 mg/dobę).

Z grupy 10 chorych włączonych do badania **Gill 2017**, wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano u 6 pacjentów (60%), z których 4 osiągnęło płytkową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu leczenia (chory 1., 3., 6. i 9.). U jednego pacjenta (6.) doszło do poprawy płytkowej oraz neutrofilowej odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu leczenia, a ostatecznie do osiągnięcia trójliniowej odpowiedzi na leczenie. W dalszym okresie obserwacji u kolejnego pacjenta (3.), uzyskano płytkową oraz neutrofilową odpowiedź na leczenie, a u następnego (9.) – odpowiedź trójliniową. Po 16 tygodniach leczenia, kolejny pacjent (4.) uzyskał płytkową odpowiedź na leczenie, a pacjent 7., który do 16. tygodnia nie spełniał kryteriów odpowiedzi, ostatecznie osiągnął trójliniową odpowiedź w czasie kontynuacji leczenia eltrombopagiem.

Jeden z pacjentów (8.) z bardzo ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, po 2 cyklach leczenia za pomocą ATG otrzymywał eltrombopag w dawce osiągającej 300 mg/dobę wraz z romiplostymem. Po niepowodzeniu ww. leczenia i zastosowaniu trzeciego cyklu ATG, u chorego ponownie zastosowano eltrombopag, co w efekcie wpłynęło na wzrost liczby płytek krwi. Niemniej, dalsze badania wykazały

<sup>14</sup> definiowaną jako uzyskanie następujących parametrów: liczby płytek krwi  $>50 \times 10^9/l$ , stężenia hemoglobiny  $>10$  g/dl, liczby neutrofilów  $>1,0 \times 10^9/l$  przez okres dłuższy niż 8 tygodni bez konieczności transfuzji krwi

obecność blastów w krwi obwodowej, monosomię chromosomu 7. i ostatecznie u pacjenta rozpoznano ostrą białaczkę szpikową.

W okresie obserwacji wynoszącym 75 tygodni (mediana; zakres: 16-169 tygodni) od rozpoczęcia terapii eltrombopagiem, 7 pacjentów nadal otrzymywało eltrombopag, 6 utrzymywało odpowiedź na leczenie: trójliniową – 3 chorych; płytkową i neutrofilową – 1 chory i płytkową – 1 chory. U 1 pacjenta obserwowano zwiększenie liczby płytek krwi, niemniej nie spełniał on kryteriów odpowiedzi na leczenie.

Uwzględniając pacjenta, który otrzymywał dodatkowo romiplostym, ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 70%, a dla odpowiedzi trójliniowej – 30%. Wskaźniki te pozostają wyraźnie wyższe niż odpowiednie odsetki w prospektywnym badaniu Olnes 2012 wynoszące 40% oraz 16%. Należy jednak podkreślić, że niektórzy pacjenci w niniejszym badaniu eksponowani byli na większe dawki eltrombopagu, nawet 2-3 krotnie wyższe niż maksymalna dawka z badania Olnes 2012 wynosząca 150 mg/dobę.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Olnes 2012**

Wszyscy pacjenci włączeni do badania, poza jednym, otrzymywali maksymalną dawkę eltrombopagu wynoszącą 150 mg/dobę.

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu  $\geq 2$ . stopnia, jakie raportowano w czasie leczenia eltrombopagiem oraz 30 dni po przerwaniu stosowania leku, stopniowane według National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (v3.), bez względu na potencjalny związek z zastosowanym leczeniem.

**Tabela 15. Zdarzenia niepożądane o nasileniu  $\geq 2$  stopnia na podstawie publikacji Olnes 2012**

Zdarzenia niepożądane	Grupa badana (N=26)
Infekcje górnych dróg oddechowych	3 (12%)
Gorączka bez infekcji o potwierdzonej etiologii bakteryjnej	3 (12%)
Gorączka związana z potwierdzoną bakterią	3 (12%)
Bóle mięśniowo-szkieletowe	2 (8%)
Hipotensja ortostatyczna	2 (8%)
Wysypka	2 (8%)
Pólpasiec	1 (4%)
Zapalenie okrężnicy o etiologii <i>Clostridium difficile</i>	1 (4%)
Zapalenie tkanki łącznej	1 (4%)
Ból brzucha	1 (4%)
Nudności i wymioty	1 (4%)
Wirusowe zapalenie wątroby	1 (4%)
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	1 (4%)
Krwawienie z dziąseł	1 (4%)
Depresja	1 (4%)
Oslabienie	1 (4%)
Zapalenie mięśni	1 (4%)

Zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu (ang. severe), które prowadziły do hospitalizacji pacjentów obejmowały: ból brzucha i hipotensję ortostatyczną (u pacjenta z gastroparazą [zaburzoną opróżnianiem żołądkowym] związaną z cukrzycą, u którego przerwano leczenie eltrombopagiem na życzenie pacjenta); ciężka wysypka skórna, która przejściowo związana była z rozpoczęciem przyjmowania cefalosporyny, ciężkie krwawienie z dziąseł, epizody gorączki z neutropenią, z których część wynikała z potwierdzonej infekcji bakteryjnej.

Występowanie gorączki i nawrotowych infekcji – typowych objawów neutropenii u chorych z niedokrwistością aplastyczną, raportowano tylko u pacjentów, którzy nie uzyskali hematologicznej odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem.

W czasie trwania badania, u 1 pacjenta doszło do wirusowego zapalenia wątroby typu B wraz ze wzrostem stężenia aminotransferaz wątrobowych, a leczenie eltrombopagiem zostało przerwane w 8. tygodniu trwania badania. Rozpoznanie zakażenia u 1 pacjenta w 9. tygodniu leczenia spowodowało natychmiastowe przerwanie stosowania eltrombopagu, pomimo iż chory spełniał kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie, a zakażenia nie mogła zostać potwierdzona w kolejnych badaniach kontrolnych.

**Tabela 16. Analiza bezpieczeństwa** [źródło: <https://www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=112523>]

Zdarzenia niepożądane	Grupa badana (N=43)
<b>Dowolne zdarzenie niepożądane (AE), n (%)</b>	40 (93%)
Nudności	14 (33%)
Zmęczenie	12 (28%)
Kaszel	10 (23%)
Biegunka	9 (21%)
Ból głowy	9 (21%)
Ból kończyn	8 (19%)
Duszność	6 (14%)
Gorączka	6 (14%)
Zawroty głowy	6 (14%)
Ból jamy ustnej i gardła	6 (14%)
Gorączka neutropeniczna	6 (14%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, Serious Adverse Events) - On-Therapy [uznane przez badacza za związane z badanym lekiem]</b>	<b>n (%)</b>
<b>Dowolne SAEs, n (%) - obejmuje zarówno zdarzenia śmiertelne, jak i inne niż śmiertelne</b>	<b>14 (33%)</b>
Gorączka neutropeniczna	6 (14%)
Posocznica	2 (5%)
Infekcja wirusowa	2 (5%)
Dyskomfort w jamie brzusznej	1 (2%)
Ból podbrzusza (Abdominal pain lower)	1 (2%)
Niedokrwistość	1 (2%)
Niedokrwistość aplastyczna	1 (2%)
Kolka żółciowa	1 (2%)
Zapalenie jelita grubego <i>Clostridium difficile</i>	1 (2%)
Zapalenie płuc	1 (2%)
Wstrząs septyczny	1 (2%)
Posocznica gronkowcowa	1 (2%)
<b>Podsumowanie wszystkich śmiertelnych zdarzeń niepożądanych zgłoszonych podczas badania</b>	
<b>SAE zakończone zgonem, n (%)</b>	<b>4 (9%)</b>
Nieznany powód zgonu	1 (2%)
Niedokrwistość aplastyczna	1 (2%)
Posocznica	1 (2%)
Wstrząs septyczny	1 (2%)

### **Winkler 2017**

W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu przez okres 6 miesięcy u 39 pacjentów włączonych do badania.



Natomiast na stronie rejestru badań klinicznych przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla 40 pacjentów włączonych do badania.

**Tabela 17. Profil bezpieczeństwa eltrombopagu; zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu NCT01891994**

Zdarzenia niepożądane	Grupa badana N=40
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, Serious Adverse Events)</b>	
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane	13/40 (32,50%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	1/40 (2,50%)
<b>Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane:</b>	
SAE występujące u: 4 pacjentów (10,00%)	Gorączka neutropeniczna
SAE występujące u: 2 pacjentów (5,00%)	Sepsa
SAE występujące u: 1 pacjenta (2,50%)	Niedokrwistość, zapalenie ucha środkowego, zapalenie jelita grubego, biegunka, nudności, zapalenie trzustki, wymioty, reakcje związane z infuzją, gorączka, zwężenie dróg żółciowych, nadwrażliwość (zaburzenia układu immunologicznego), pokrzywka, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie <i>Clostridium difficile</i> , grypa, zakażenie gronkowcem, uraz czaszkowo-mózgowy, krwotok wewnątrzczaszkowy, ból głowy, kamica nerkowa, krwotok z jajników, krwawienie z nosa, umieszczenie cewnika, alloplastyka stawu biodrowego
<b>Zdarzenia niepożądane (AE, Adverse Events)</b>	
Pozostałe zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane)	39/40 (97,50%)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane:</b>	
AE występujące u: 16 pacjentów (40,00%)	Niedokrwistość
AE występujące u: 12 pacjentów (30,00%)	Zmniejszenie liczby neutrofilii
AE występujące u: 11 pacjentów (27,50%)	Ból głowy
AE występujące u: 10 pacjentów (25,00%)	Żółtaczkę oczną
AE występujące u: 9 pacjentów (22,50%)	Wybroczyny, obrzęk obwodowy, biegunka, zmniejszenie liczby białych krwinek, krwawienie z nosa
AE występujące u: 8 pacjentów (20,00%)	Zawroty głowy, duszność, ból brzucha, nudności, kontuzja, zmniejszenie liczby limfocytów
AE występujące u: 7 pacjentów (17,50%)	Ból pleców, ból mięśni
AE występujące u: 6 pacjentów (15,00%)	Zakażenie skóry, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie masy ciała, kaszel, wysypka grudkowo-plamkowa
AE występujące u: 5 pacjentów (12,50%)	Dreszcze, zmniejszony apetyt, infekcja wirusowa, zmniejszenie liczby płytek krwi, obniżenie masy ciała, ból kończyn
AE występujące u: 4 pacjentów (10,00%)	Zaparcia, zaburzenia żołądka i jelit, krwotoki w jamie ustnej, wymioty, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej bez serca, ból kości, świąd
AE występujące u: 3 pacjentów (7,50%)	Gorączka neutropeniczna, tachykardia zatokowa, ból ucha, ból jamy ustnej i gardła, zmęczenie, uderzenia gorąca, choroba grypopodobna, gorączka, nadwrażliwość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, bóle stawów, wodniakowość, białkomocz
AE występujące u: 2 pacjentów (5,00%)	Migotanie przedsionków, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie ucha środkowego, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, ból jamy ustnej, choroba przyzębia, zapalenie jamy ustnej, infekcja zębów, reakcja związana z infuzją, kamica żółciowa, alergiczny nieżyt nosa, grypa, nieżyt nosa, zapalenie zatok, infekcja dróg moczowych, złamanie, otarcia skóry, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, krwiomocz, przekrwienie błony śluzowej nosa, wysięk opłucnowy, ból skóry, przebarwienia skóry, zmiany skórne
AE występujące u: 1 pacjenta (2,50%)	Ostra białaczka szpikowa, bledność spojówki, plamica, obrzęk miejscowy, kołatanie serca, wysięk osierdziowy, omdlenie, infekcja ucha, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie spojówek, zaburzenia oka, podrażnienie oczu, torbiel płamki, brodawki odbytu-płciowe, owrzodzenie afity, zaburzenia smaku, niestrawność, dysfagia, zapalenie żołądka, hemoroidy, upośledzone opróżnianie żołądka, polipy jelita grubego, zakażenie wargi, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, kandydoza jamy ustnej, ból miednicy, krwotok z odbytnicy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zaczerwienienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie błony śluzowej, ból, zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, torbiel wątroby, łuszczyca, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenie płuc, zakażenie

	<p>paznokci, zakażenie wirusem brodawczaka, zakażenie paciorkowcem, sepsa, infekcja tkanek miękkich, rzesistkowica, zakażenie pochwy, hiponatremia, osłabienie mięśni, martwica kości, osteonekroza, pęcherze, nadmierne gromadzenia się żelaza (<i>iron overload</i>), uszkodzenia i rany, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększony poziom cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, tomogram komputerowy, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zwiększenie lipazy, odwodnienie, hipermagnezemia, hiperurykemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, zapalenie stawów, masa pod pachami (<i>axillary mass</i>), zwyrodnienie krążka międzykręgowego, tłuszczak, niealopatyczne zmiany okolicy głowy (nigdzie indziej niesklasyfikowane),</p> <p>osteochondroza, ból szczęki, nowotwór, torbiel jajnika, bezsenność, obwodowa neuropatia czuciowa, drżenie, nietrzymanie moczu, lęk, depresja, halucynacja, ostre uszkodzenie nerek, chromaturia, krwotok z pochwy, niedodma, kaszel produktywny, nadciśnienie płucne, krwawienie z nosa, górne zespół kaszlu w drogach oddechowych, świszczący oddech, łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, zmiany koloru włosów, wysypka grudkowo-krostkowa, nadwrażliwość na światło, wysypka rumieniowa, łojotokowe zapalenie skóry, zaburzenia skóry, przebarwienia skóry, miażdżyca, krwiał, nadciśnienie, niedociśnienie</p>
--	---

Źródło: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01891994>

### Nance 2015

W abstrakcie konferencyjnym opublikowanym w 2015 roku podano, że w czasie 12 tygodni leczenia eltrombopagiem, u żadnego z 8<sup>15</sup> pacjentów uczestniczących w badaniu nie obserwowano jakichkolwiek ciężkich (ang. *Serious*, *SAE*) zdarzeń niepożądanych. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Natomiast zgodnie z wynikami przedstawionymi na stronie rejestru badań klinicznych (ostatnia aktualizacja danych miała miejsce w październiku 2017 roku; z uwzględnieniem 13 pacjentów włączonych do badania i poddanych leczeniu eltrombopagiem) SAE wystąpiły u 3 pacjentów.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w grupie 13 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w postaci od umiarkowanej do bardzo ciężkiej, w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata, które przedstawiono na stronie rejestru badań klinicznych dla badania NCT01703169/ELT115895<sup>16</sup> (ostatnia aktualizacja danych – październik 2017 r.).

**Tabela 18. Profil bezpieczeństwa eltrombopagu; zdarzenia niepożądane raportowane w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat.**

Zdarzenia niepożądane	Grupa badana, N=13
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, Serious Adverse Events)</b>	
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane	3 (23,08%)
Zastoinowa niewydolność serca	1 (7,69%)
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (7,69%)
Omdlenia	1 (7,69%)
<b>Zdarzenia niepożądane (AE, Adverse Events)</b>	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	13 (100,0%)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane:</b>	
AE występujące u: 11 pacjentów (84,62%)	Wybroczyny
AE występujące u: 7 pacjentów (53,85%)	Zmęczenie
AE występujące u: 5 pacjentów (38,46%)	Plamica skóry
AE występujące u: 4 pacjentów (30,77%)	Obrzęki, wzrost stężenia bilirubiny, wzrost masy ciała
AE występujące u: 3 pacjentów (23,08%)	Anemia, łatwe siniaczenie skóry, wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej, wzrost stężenia kreatyniny, bledność skóry, wysypka
AE występujące u: 2 pacjentów (15,38%)	Zażółcenie twardówki oka, biegunka, nudności, zaburzenia ogólne, bóle, zapalenie dróg moczowych, hipokalcemia, hiponatremia, ból pleców, skurcze, zaburzenia smaku, bezsenność, niewydolność nerek, krwotok

<sup>15</sup> Do badania zostało włączonych 9 pacjentów, natomiast 8 ukończyło co najmniej 12 tygodni terapii i 4 tygodnie obserwacji.

<sup>16</sup> <https://www.ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01703169>, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01703169>



	miesiączkowy, krwawienie z nosa, hipoksja, zatkanie nosa, brązowienie skóry, siniaki, żółtaczką, ból w jamie ustnej, nadciśnienie tętnicze
<b>AE występujące u: 1 pacjenta (7,69%)</b>	Odczyny/ reakcje po transfuzji krwi, arytmia, ból w klatce piersiowej, zmętnienie soczewki, ból brzucha, zaparcie, suchość w jamie ustnej, żylaki odbytu, dreszcze, nocne poty, splenomegalia, hipertrofia dziąseł, zmiany na dziąsłach, zapalenie ucha, wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej, hipoa bunemia, odwodnienie, hiperglikemia, zawroty głowy, bóle głowy, zapalenie nerwu kulszowego, drżenie, niepokój, splątanie, dyzuria, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcje układu oddechowego, skrócenie oddechu, suchość skóry, rumień, zwiększenie owłosienia twarzy, pleśniawki, krwiaki, uderzenia gorąca

Źródło: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01703169>

### **Lencline 2018**

Mediana okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem wynosiła 13 miesięcy w kohorcie B oraz 9 miesięcy w kohorcie A. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała związek z dysfunkcją szpiku kostnego; infekcjami (głównie neutropenią gorączkową) oraz krwotokami, które raportowano odpowiednio u 10 (28,6%) oraz 4 (11,8%) pacjentów z kohorcie B. Łącznie, u 10 (28,6%) pacjentów obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych (1,5-8x górnej granicy normy), bez jednoczesnego upośledzenia funkcji wątroby. W obu kohortach łącznie raportowano ponadto: hiperbilirubinemię 2. stopnia u 1 pacjenta, bezsenność u 2 pacjentów, a także zlokalizowanego raka płuc u 1 pacjenta, który wymagał interwencji chirurgicznej. W badaniu nie raportowano żadnego incydentu zakrzepowego ani trombocytozy (maksymalny osiągnięty poziom płytek krwi –  $250 \times 10^9/l$ ). W przypadku pacjentów z klonami napadowej nocnej hemoglobinurii po leczeniu eltrombopagiem, obserwowano nieistotny statystycznie wzrost ich wielkości o 45%, co pozostaje zgodne z naturalnym przebiegiem lekoopornej niedokrwistości aplastycznej.

W populacji pacjentów uwzględnionych w badaniu raportowano 6 zgonów, z których wszystkie wystąpiły u chorych bez odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem. Spowodowane były: krwotokiem w obrębie mózgu u 2 chorych z trombocytopenią, ostrą białaczką szpikową u 1 chorego, nagłym zgonem związanym prawdopodobnie z zatorom płucnym u 1 pacjenta po 6 miesiącach od zakończenia terapii eltrombopagiem, wstrząsem septycznym u 1 pacjenta oraz zgonem po przeszczepie krwi pępowinowej.

### **Hwang 2018**

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem przedstawiono łącznie dla obu kohort pacjentów z niedokrwistością aplastyczną (nowo zdiagnozowaną, jak i nawrotową/ lekooporną).

Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych należała hiperpigmentacja skóry o nasileniu 2. stopnia według Common Terminology Criteria for Adverse Events, zależna od stosowanej dawki eltrombopagu, która wystąpiła u każdego chorego, który przyjmował lek w dawce  $\geq 150$  mg/dobę. Zmiany pigmentacji skóry były w pełni odwracalne po przerwaniu leczenia. Wystąpienie niestrawności wymagającej zastosowania antagonistów receptorów H2 lub inhibitorów pompy protonowej raportowano u 9 chorych (45%). Zaburzenia funkcji wątroby prowadzące do przerwania terapii eltrombopagiem wystąpiły u 1 pacjenta. U innego chorego kilkakrotnie rozpoczynano leczenie eltrombopagiem i za każdym razem przerywano z powodu występowania trudnej do opanowania dyspepsji, ostatecznie pacjent ten zachorował na białaczkę szpikową po 62 tygodniach od przerwania terapii eltrombopagiem. W trakcie analizy kariotypu po pierwszym cyklu leczenia eltrombopagiem wykazano u niego monosomię chromosomu 7. Pacjent zmarł z powodu lekoopornej białaczki.

### **Gill 2017**

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należała hiperpigmentacja skóry raportowana u 5 pacjentów, z których każdy stosował eltrombopag w dawce wyższej od 100 mg/dobę. Hiperpigmentacja skóry była odwracalna po zmniejszeniu dawki leku  $< 100$  mg/dobę. U 4 pacjentów obserwowano niestrawność, która była powodem przerwania leczenia przez 1 pacjenta. U innego chorego niestrawność poprzedzała zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych (AIAT), a badanie endoskopowe wskazało na zapalenie błony śluzowej żołądka. Zarówno zapalenie błony śluzowej żołądka, jak i zwiększenie aktywności AIAT ustąpiło po zmniejszeniu dawki eltrombopagu z 150 do 50 mg/dobę. W przypadkach łagodnie nasilonej niestrawności stosowano tylko leczenie objawowe.

U pacjentów przyjmujących eltrombopag w dawce  $\leq 100$  mg/dobę nie raportowano żadnych zdarzeń

niepożądanych.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca w wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnalazł jedno badanie nieopublikowane [NCT02148133], dotyczące zastosowania eltrombopagu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne.

##### **Badanie nieopublikowane: NCT02148133**

**Tabela 19. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (NCT02148133).**

<b>Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania</b>	<p>Identyfikator badania: NCT02148133.</p> <p>Oficjalny tytuł badania: A Non-randomized, Open-label, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Japanese Subjects With Refractory, Moderate or More Severe Aplastic Anemia.</p> <p>Sponsor badania: Novartis Pharmaceuticals.</p>
<b>Rodzaj badania (metodyka)</b>	<p>Interwencyjne, wielośrodkowe, jednoramienne, otwarte, II fazy.</p> <p>Planowany okres leczenia/obserwacji: do 2,5 roku.</p> <p>Najważniejsze oceniane punkty końcowe: hematologiczna odpowiedź na leczenie (ocena po 26 tygodniach).</p>
<b>Status badania</b>	Rekrutacja zakończona.
<b>Populacja</b>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek &gt;18 lat i &lt;80 lat,</li> <li>- narodowość japońska,</li> <li>- umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczna,</li> <li>- liczba płytek krwi &lt;30 000/μl,</li> <li>- oporność na leczenie immunosupresyjne oparte na ATG,</li> <li>- nawrót choroby po leczeniu immunosupresyjnym,</li> <li>- przeciwwskazania do leczenia immunosupresyjnego opartego na ATG.</li> <li>- stopień sprawności ogólnej według ECOG: 0 lub 1,</li> <li>- prawidłowa funkcja wątroby i serca,</li> <li>- stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.</li> </ul> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie ATG w czasie ostatnich 12 miesięcy,</li> <li>- wrodzona anemia dysplastyczna (anemia Fanconiego, dyskeratoza wrodzona),</li> <li>- klony napadowej nocnej hemoglobinurii &gt;50%,</li> <li>- aberracje chromosomu 7,</li> <li>- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub aktualne stosowanie leków przeciwzakrzepowych,</li> <li>- nowotwory w wywiadzie,</li> <li>- obecność antygenu/ przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B/ C oraz przeciwciał przeciw wirusowi HIV,</li> <li>- aktualne ciężkie infekcje nie poddające się leczeniu,</li> <li>- marskość wątroby,</li> <li>- zastoinowa niewydolność serca lub arytmia z ryzykiem zakrzepu,</li> <li>- nadużywanie a alkoholu lub leków/narkotyków,</li> <li>- ciąża, karmienie piersią.</li> </ul>
<b>Wielkość próby</b>	21 chorych. (wszyscy pacjenci pochodzenia azjatyckiego)
<b>Schemat leczenia</b>	Eltrombopag: początkowa dawka – 12,5 mg/dobę, zwiększana co 2 tygodnie w zależności od liczby płytek krwi o 25 mg/dobę do osiągnięcia dawki 100 mg/dobę.
<b>Data rozpoczęcia/ zakończenia badania</b>	Lipiec 2014/ wrzesień 2017

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie NCT02148133

Punkt końcowy	Liczba pacjentów, n (%)
Zdarzenia niepożądane (AE)	21 (100%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)*	6 (28,6%)
AE stopnia 1	18 (85,7%)
AE stopnia 2	17 (81,0%)
AE stopnia 3	9 (42,9%)
AE stopnia 4	1 (4,8%)
AE stopnia 5	0 (%)
AE zakończone zgonem	

\* w tym po jednym przypadku: odwarstwienia siatkówki, bólu brzucha, zapalenia jelit, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenia dimeru D fibryny, bólu pleców, zapalenia kości i stawów kręgosłupa; dwa przypadki bólu jamy ustnej i gardła, bólu głowy

Źródło: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148133>

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade (z 16.05.2019)

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby, zdefiniowaną jako małe stężenie albumin  $\leq 35$  g/l lub wynik  $\geq 10$  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 zakrzepowozatorowych**. 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  $\leq 35$  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.

##### *Ryzyko hepatotoksyczności*

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby i **ciężką hepatotoksyczność, która może stanowić zagrożenie życia**. (...)

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby. U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i SAA należy zastosować mniejszą dawkę początkową eltrombopagu. Trzeba ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania tego leku.

##### *Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu*

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po przerwaniu leczenia eltrombopagiem. U większości pacjentów po przerwaniu leczenia eltrombopagiem liczba płytek krwi powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni, co powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Ryzyko jest większe, jeśli leczenie eltrombopagiem zostanie przerwane u pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne. Zaleca się, aby w przypadku przerwania stosowania eltrombopagu rozpocząć leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Ponadto może być konieczne przerwanie stosowania leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi. Przez 4 tygodnie po przerwaniu leczenia eltrombopagiem należy koniecznie co tydzień oznaczać liczbę płytek krwi.

### *Wytwarzanie retikuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego*

Eltrombopag może zwiększać ryzyko powstawania lub progresji włókien retikulinowych w szpiku kostnym. Do chwili obecnej nie ustalono znaczenia tego faktu, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora trombopoetyny.

### *Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndrome, MDS)*

Na podstawie przesłanek teoretycznych istnieje obawa, że agoniści TPO-R mogą stymulować progresję istniejących nowotworów układu krwiotwórczego, takich jak MDS. (...)

U osób dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub SAA należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością, w szczególności trzeba wykluczyć MDS. Należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji w czasie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami, takimi jak zwiększenie liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej.

### ***Nieprawidłowości cytogenetyczne i progresja do MDS/AML u pacjentów z SAA***

Wiadomo, że u pacjentów z SAA występują nieprawidłowości cytogenetyczne. Nie wiadomo, czy eltrombopag zwiększa ryzyko wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych u pacjentów z SAA. W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu odpornej SAA, w którym stosowano dawkę początkową 50 mg/dobę (zwiększaną co 2 tygodnie do maksymalnej dawki 150 mg/dobę) (ELT112523/NCT00922883) wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 17,1% dorosłych pacjentów [7/41 (z których 4 miało zmiany w chromosomie 7)]. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w tym badaniu wyniosła 2,9 miesiący.

W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu odpornej SAA, w którym stosowano dawkę 150 mg/dobę (z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania ze względu na pochodzenie etniczne lub wiek, zgodnie ze wskazaniami) (ELT116826/NCT01891994), wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 22,6% dorosłych pacjentów [7/31 (z których 3 miało zmiany w chromosomie 7)]. U wszystkich 7 pacjentów wyjściowy wynik badania cytogenetycznego był prawidłowy. U sześciu pacjentów nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w 3. miesiącu leczenia eltrombopagiem, a u jednego pacjenta nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w miesiącu 6.

W badaniach klinicznych z eltrombopagiem w leczeniu SAA u 4% pacjentów (5/133) rozpoznano MDS. Mediana czasu do rozpoznania wyniosła 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem.

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.

### *Utrata odpowiedzi na eltrombopag*

W przypadku utraty odpowiedzi lub niepowodzenia w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej na leczenie eltrombopagiem w zakresie zalecanych dawek, należy poszukiwać przyczyny takiego stanu, w tym zwiększenia ilości retikuliny w szpiku kostnym.

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

#### *Ciężka postać niedokrwistości aplastycznej u dorosłych pacjentów*

Bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej było oceniane w jednoramiennym, otwartym badaniu (n=43), w którym 11 pacjentów (26%) leczono przez >6 miesięcy, a 7 pacjentów (21%) leczono przez >1 rok. Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna i posocznica/zakażenie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, były: ból głowy, zawroty głowy, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, nudności, biegunka, ból brzucha, wzrost aktywności transaminaz, ból stawów, ból kończyn, uczucie zmęczenia, i gorączka.

#### *Zestawienie działań niepożądanych*

W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane podano według częstości występowania, rozpoczynając od najczęstszych. Poszczególne kategorie częstości występowania

każdego działania niepożądanego opierają się na następującej konwencji (CIOMSIII): bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 21. Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu dotyczącym SAA**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, zawał śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Nadmierne obciążenie żelazem, zmniejszony apetyt, hipoglikemia, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
	Często	Omdlenie
Zaburzenia oka	Często	Zespół suchego oka, zaćma, zażółcenie oczu, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa
	Często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, krwawienie z dziąseł, ból brzucha
	Często	Powstawanie pęcherzy na śluzówce jamy ustnej, ból w jamie ustnej, wymioty, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, wzdęcie jamy brzusznej, dysfagia, odbarwienie stolca, obrzęk języka, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności transaminaz
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), żółtaczka
	Częstość nieznana	Polekowe uszkodzenie wątroby *
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wybroczyny, wysypka, świąd, pokrzywka, zmiany skórne, wysypka plamista
	Częstość nieznana	Odbarwienie skóry, hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów, ból w kończynie, skurcze mięśni
	Często	Ból pleców, ból mięśni, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Nieprawidłowa barwa moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, gorączka, dreszcze
	Często	Oslabienie, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

\* Przypadki polekowego uszkodzenia wątroby zgłaszano u pacjentów z ITP i WZW C

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### *Toksyczne działanie na wątrobę*

W kontrolowanych badaniach klinicznych ze stosowaniem eltrombopagu w przewlekłej ITP obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny w surowicy.

W badaniu II fazy z jedną grupą terapeutyczną otrzymującą monoterapię z powodu odpornej SAA, jednoczesne występowanie aktywności AlAT lub AspAT  $> 3 \times$  GGN przy stężeniu bilirubiny całkowitej (pośredniej)  $> 1,5 \times$  GGN zgłaszano u 5% pacjentów. Stężenie bilirubiny całkowitej  $> 1,5 \times$  GGN wystąpiło u 14% pacjentów.

#### *Nieprawidłowości cytogenetyczne*

W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu odpornej SAA, w którym stosowano dawkę początkową 50 mg/dobę (zwiększaną co 2 tygodnie do maksymalnej dawki 150 mg/dobę) (ELT112523) wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 17,1% dorosłych pacjentów [7/41 (z których 4 miało zmiany w chromosomie 7)]. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w tym badaniu wyniosła 2,9 miesięcy.



W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu opornej SAA, w którym stosowano dawkę 150 mg/dobę (z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania ze względu na pochodzenie etniczne lub wiek, zgodnie ze wskazaniami (ELT116826/NCT01891994), wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 22,6% dorosłych pacjentów [7/31 (z których 3 miało zmiany w chromosomie 7)]. U wszystkich 7 pacjentów wyjściowy wynik badania cytogenetycznego był prawidłowy. U sześciu pacjentów nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w 3. miesiącu leczenia eltrombopagiem, a u jednego pacjenta nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w miesiącu 6.

#### *Hematologiczne nowotwory złośliwe*

W jednoramiennym, otwartym badaniu z zastosowaniem eltrombopagu w leczeniu SAA, u trzech (7%) pacjentów rozpoznano MDS w czasie leczenia eltrombopagiem, w dwóch toczących się badaniach (ELT116826<sup>17</sup> i ELT116643<sup>18</sup>) u 1/28 (4%) pacjentów i 1/62 (2%) pacjentów rozpoznano MDS lub AML w każdym z tych badań.

#### **Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)**

- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla eltrombopagu.

- FDA (U.S. Food and Drug Administration)

*Ulotka informacyjna dla produktu leczniczego Promacta (eltrombopag) opracowana przez FDA.*

Informacje przedstawione w ulotce informacyjnej opracowanej przez amerykańską agencję Food and Drug Administration w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Promacta zawierającego eltrombopag u chorych z niedokrwistością aplastyczną, pokrywają się z danymi dostępnymi w Charakterystyce produktu leczniczego Revolade.

W dokumencie m.in. podsumowano ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano w czasie leczenia eltrombopagiem w ramach któregośkolwiek zarejestrowanego wskazania, do których należały: dekompensacja wątroby u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, hepatotoksyczność, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaćma.

W odniesieniu do zastosowania eltrombopagu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej, odniesiono się do wyników prospektywnego badania Olnes 2012, w którym najczęściej raportowano: nudności, zmęczenie, kaszel, biegunkę oraz ból głowy. Dodatkowo, u 8 z 43 pacjentów wykazano nieprawidłowości cytogenetyczne, w tym u 5 – zmiany w chromosomie 7.

Źródło: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022291s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022291s012lbl.pdf)

- EMA (European Medicines Agency)

#### *Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. Summary of the risk management plan)*

Niniejszy dokument stanowi podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Revolade i zawiera opis ryzyka związanego ze stosowaniem leku oraz wskazówki dotyczące jego minimalizacji umożliwiającej prowadzenie bezpiecznej terapii.

Lista zidentyfikowanego istotnego ryzyka w przypadku stosowania produktu leczniczego Revolade obejmuje:

1. w przypadku dorosłych i pediatrycznych pacjentów z idiopatyczną małopłytkowością immunologiczną, trombocytopenią związaną z zakażeniem wirusem HIV oraz chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną (oporną lub leczoną w ramach pierwszej linii):

- hepatotoksyczność,
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,

<sup>17</sup> NCT01891994. Extended Dosing With Eltrombopag for Severe Aplastic Anemia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01891994>

<sup>18</sup> NCT02404025. Eltrombopag in Combination With Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Naive Aplastic Anemia (AA) Subjects. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02404025>

- trombocytopenię rozwijającą się ponownie po zakończeniu terapii,
2. w przypadku trombocytopenii związanej z zakażeniem wirusem HIV:
- dekompensację wątroby,
  - zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – zakrzepica żyły wrotnej.

Lista potencjalnego istotnego ryzyka w przypadku stosowania produktu leczniczego Revolade obejmuje:

1. w przypadku dorosłych i pediatrycznych pacjentów z idiopatyczną małopłytkowością immunologiczną, trombocytopenią związaną z zakażeniem wirusem HIV oraz chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną (oporną lub leczoną w ramach pierwszej linii):

- zakrzepową mikroangiopatię z ostrą niewydolnością nerek,
- zwiększenie formowania się retikuliny w szpiku kostnym,
- nowotwory hematologiczne,
- toksyczność w stosunku do kanalików nerkowych,
- fototoksyczność,
- śródkostną hiperostozę (rozrost tkanki kostnej),

2. w przypadku ciężkiej niedokrwistości aplastycznej (opornej lub leczonej w ramach pierwszej linii):

- zaburzenia cytogenetyczne.

Źródło: Summary of the risk management plan for Revolade - Eltrombopag. 20/07/2018.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revolade>

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktów leczniczych Revolade (eltrombopag) stosowanych w leczeniu 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, w porównaniu do wybranych komparatorów - najlepszej opieki wspomagającej (BSC) i/lub hipotetycznego podawania danazolu.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i kohortowych, porównujących efektywność eltrombopagu względem wybranych komparatorów. Zidentyfikowano natomiast 3 prospektywne badania kliniczne 2 fazy, przeprowadzone bez grupy kontrolnej (jednoramienne), bez randomizacji oraz bez zaślepienia (Olnes 2012/ Desmond 2014, Winkler 2017, Nance 2015), w których oceniano efektywność eltrombopagu w leczeniu SAA oraz 1 badanie prospektywne Chuhjo 2008 oceniające stosowanie danazolu w analogicznej populacji.

#### Skuteczność

W kohorcie 25 dorosłych pacjentów opisanej w publikacji **Olnes 2012**, w wyniku leczenia eltrombopagiem przez okres 3 miesiące wystąpienie hematologicznej odpowiedzi co najmniej 1 linii komórkowej raportowano u 44% chorych, a 36% pacjentów uniezależniło się od transfuzji koncentratów płytek krwi. W rozszerzonej kohorcie pacjentów (razem 43 pacjentów) w publikacji Desmond 2014, wykazano że stosowanie eltrombopagu przez 4 miesiące wiązało się z odpowiedzią na u 40% chorych.

Badanie jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza SF-36 nie wykazało istotnych statystycznie zmian w wyniku leczenia eltrombopagiem (prawdopodobnie z powodu małej liczby analizowanych chorych).

W badaniu **Winkler 2017** wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu raportowano u 49% chorych. Spośród pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie eltrombopagu, u 72% chorych przerwano dalszą terapię ze względu na wystąpienie silnej (ang. robust) odpowiedzi na leczenie po okresie przyjmowania leku wynoszącym średnio 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-27,5 miesięcy).

W badaniu **Nance 2015** w 3. miesiącu terapii, u 37,5% chorych raportowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie, a u 12% - częściową odpowiedź definiowaną jako zmniejszenie częstości transfuzji płytek krwi. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u wszystkich chorych w okresie obserwacji wynoszącym do 43 tygodni, w czasie którego osiągnięto również uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek.



W badaniu **Chuhjo 2008** w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, łącznie u 5 pacjentów (31%) wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, w tym u 2 chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia choroby do postaci umiarkowanej, ale pozostali oni nadal zależni od transfuzji krwi. Stosowanie danazolu nie wiązało się z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie u któregośkolwiek pacjenta włączanego do badania.

### Bezpieczeństwo

W badaniu Olnes 2012/ Desmond 2014 dowolne zdarzenie niepożądane (AE) wystąpiło u 40 (93%) pacjentów, natomiast dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) – u 14 (33%). Cztery przypadki SAE były zakończone zgonem (w tym: nieznany powód zgonu, niedokrwistość aplastyczna, posocznica i wstrząs septyczny). Najczęstsze AE: nudności (33%), zmęczenie (28%) i kaszel (23%).

W badaniu Winkler 2017 SAE wystąpiły u 13/40 (33%), z czego jedno SAE było zakończone zgonem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (inne niż SAE) wystąpiły u 39/40 (97,5%) pacjentów. Najczęstsze AE: niedokrwistość (40% pacjentów), zmniejszenie liczby neutrofilii (30%), ból głowy (27,5%) i żółtaczką oczna (25%).

W badaniu Nance 2015 SAE wystąpiły u 3/13 (23%) pacjentów – po 1 przypadku: zastoinowej niewydolności serca, zapalenia pęcherzyka żółciowego i omdlenia. U wszystkich pacjentów wystąpiło chociaż jedno AE (13/13 pacjentów, 100%). Najczęstsze AE: wybroczyny (85%), zmęczenie (54%), plamica skóry (38%) oraz występujące u 31% pacjentów: obrzęki, wzrost stężenia bilirubiny, wzrost masy ciała.

### Główne ograniczenia:

- Bardzo mała liczebność pacjentów w badaniach (zakres: 13-43);
- **Różne niezgodności między kryteriami kwalifikacji do badań, a kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego:**

Badania włączone do analizy wnioskodawcy	Wnioskowany program lekowy
Wiek pacjentów włączanych do badań Desmond 2014 i Winkler 2017 (pacjenci niepełnoletni)	Pacjenci dorośli
Dawkowanie eltrombopagu (w badaniu Nance 2015 dozwolone było zwiększenie dawkowania do 300 mg/dobę)	Rozpoczęcie od dawki 50 mg/dobę, dopuszczenie zwiększenia dawki do 150 mg/dobę.
Postać choroby (w badaniu Chuhjo 2008 [62,5%] i Nance 2015 [nieznany odsetek] uczestniczyły osoby z umiarkowaną postacią)	Ciężka postać AA
Wystąpienie oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie stanowiło kryterium włączenia do badania Nance 2015	Wymóg wystąpienia oporności na wcześniejsze leczenie
Kryteria kwalifikacji do badania Olnes 2012/ Desmond 2014 i Nance 2015 nie precyzują jednoznacznie czy włączani pacjenci kwalifikują się do zabiegu transplantacji	Wymagany brak kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **eltrombopagu (ELT)**, dodanego do najlepszej terapii wspomagającej (BSC), w ramach programu lekowego „**Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD10 D61)**”, u dorosłych chorych opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub przebyte wcześniejsze intensywne leczenie i przy braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu z BSC (a dodatkowo z BSC i danazolem).

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

##### Porównywane interwencje

- ELT + BSC vs BSC (komparator główny)
- ELT + BSC vs danazol + BSC (komparator dodatkowy)

Jako BSC (najlepszą terapię wspomagającą, ang. *best supportive care*) wnioskodawca definiuje terapię składającą się z przetoczenia płytek krwi, przetoczenia czerwonych krwinek oraz cyklosporyny A, dozwolonej do stosowania w badaniach oceniających skuteczność wnioskowanej technologii.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Dożywotni (20-letni). W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie 6 miesięcy i 25,03 lat.

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

W modelu wykonanym w programie MS Excel 2016 wyodrębniono następujące główne stany zdrowia:

- brak odpowiedzi na leczenie – uwzględniający pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi i kontroli anemii;
- odpowiedź na leczenie - uwzględniający pacjentów z kontrolą anemii, często osiągających normalny poziom składników komórkowych krwi;
- zgon.

Do każdego stanu modelu przypisano użyteczność tego stanu zdrowia oraz koszty.

Długość cyklu modelu wynosi 7 dni; nie zastosowano korekty połowy cyklu.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie eltrombopagu przez co najmniej 16 tygodni do momentu rezygnacji z powodu sukcesu terapeutycznego, braku odpowiedzi, utraty odpowiedzi lub zgonu. Po tym okresie pacjenci nieodpowiadający kończyli stosowanie eltrombopagu, podczas gdy pacjenci

odpowiadający na leczenie kontynuowali je do momentu utraty odpowiedzi, osiągnięcia sukcesu terapeutycznego umożliwiające przerwanie stosowania leku, zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Dawkowanie

- Eltrombopag

W modelu uwzględniono stosowanie eltrombopagu w dawce początkowej 50 mg na dzień, która następnie mogła być zwiększana co 2 tygodnie o 50 mg do dawki podtrzymującej. Średnia wysokość dawki podtrzymującej na podstawie informacji z badań wyniosła 133,3(3) mg/dobę.

- BSC

Odsetek pacjentów wymagających przetoczeń i stosujących cyklosporynę określono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badania Desmond 2014 w analizie podstawowej oraz badania Lengline 2018 w analizie wrażliwości.

**Tabela 22. Składniki BSC**

	Desmond 2014	Lengline 2018
% pacjentów wymagających transfuzji czerwonych krwinek	37/43 = 86,0%	34/35 = 97,1%
% pacjentów wymagających transfuzji płytek krwi	39/43 = 90,7%	33/35 = 94,3%
% leczonych cyklosporyną	3/43 = 7,0%	20/35 = 57,1%

W modelu założono, że wszystkie przetoczenia komórek krwi odbywać się będą co 28 dni. Z uwagi na brak innych informacji dotyczących liczby jednostek preparatów komórek krwi zużywanych podczas jednego przetoczenia, w opracowaniu uwzględniono informacje z badania Lengline 2018, tj. zużycie 4 jednostek czerwonych krwinek oraz 3 jednostek płytek krwi podczas jednego przetoczenia.

Dawkowanie cyklosporyny określono na podstawie zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO (250 mg/d).

#### Efektywność interwencji

W ramach analizy ekonomicznej porównano dodanie wnioskowanej technologii do leczenia objawowego/zachowawczego (eltrombopag + BSC) względem kontynuacji tego leczenia, co oznacza stosowanie BSC zarówno w ramieniu komparatora jak i w ramieniu wnioskowanej technologii.

Do oceny efektów zdrowotnych terapii w analizie podstawowej wykorzystano wyniki prospektywnego badania rejestracyjnego (Desmond 2014) na podstawie którego przyjęto następujące informacje na temat skuteczności eltrombopagu:

- odsetek odpowiedzi po okresie 3-4 miesięcy stosowania leku,
- odsetek pacjentów uniezależniających się od przetoczeń płytek krwi i/lub krwinek czerwonych,
- odsetek pacjentów osiągających sukces terapeutyczny umożliwiający przerwanie stosowania eltrombopagu oraz odsetek pacjentów tracących odpowiedź na eltrombopag w trakcie dalszego jego stosowania.

Wszystkie wspomniane punkty końcowe badań klinicznych przypisano **tylko** pacjentom stosującym eltrombopag z najlepszą opieką wspomagającą (BSC).

**W grupie pacjentów objętych wyłącznie najlepszą opieką wspomagającą założono, że nie wystąpi zmiana stanu klinicznego chorego względem stanu obserwowanego przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem.** Oznacza to, że brak odpowiedzi i przyjęta częstotliwość przeprowadzania przetoczeń komórek krwi nie zmieni się bez dodania do najlepszej opieki wspomagającej eltrombopagu.

Wyniki przedstawionego modelu ekonomicznego wykazały różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii (eltrombopag + BSC) i komparatora (BSC). Wnioskodawca uwzględnił założenie o ryzyku zgonu zależnym od odpowiedzi na leczenie. Źródłem danych o zależnym od odpowiedzi na leczenie ryzyku zgonu była publikacja Vaht 2018, w której podano informację

o zależnym od odpowiedzi na leczenie 5-letnim przeżyciu chorych na anemię **stosujących globulinę antytymocytową w II linii leczenia.**

**Tabela 23. Odpowiedź dla II linii globuliny ATG na podstawie publikacji Vaht 2018**

Odpowiedź	Okres	Przeżycie całkowite	Tygodniowe ryzyko zgonu
Odpowiedź	5	91,7%	0,033%
Brak odpowiedzi	5	46,4%	0,294%

### Komentarze AOTMiT

1. Wnioskodawca założył, że w modelu ekonomicznym odpowiedź na leczenie może wystąpić tylko u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię. Założenie o 0% prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie BSC związane jest ze znaczną niepewnością. Jest to szczególnie istotne ze względu na konstrukcję modelu ekonomicznego, w którym wystąpienie odpowiedzi na leczenie wpływa na wzrost prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego. **W konsekwencji prowadzi to do przyjęcia w modelu ekonomicznym założenia o stosowaniu w ramieniu komparatora technologii nieskutecznej ale generującej koszty dla płatnika publicznego.**

2. Wnioskodawca nie przedstawił danych klinicznych na temat wpływu ELT na przeżycie całkowite pacjentów z anemią aplastyczną. Przyjęte w modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz oszacowane na tej podstawie ryzyko zgonu zależne od odpowiedzi na leczenie, pochodzi z publikacji Vaht 2018, dotyczącej skuteczności globuliny ATG (leczenie immunosupresyjne) stosowanej u pacjentów z anemią aplastyczną w II linii leczenia. Wnioskowanie o prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących ELT na podstawie oceny skuteczności innej technologii, należy uznać za założenie podważające wiarygodność modelu. Ponadto, dane z publikacji Vaht 2018 dotyczą populacji pacjentów szwedzkich, będących na innym etapie leczenia niż populacja wnioskowana (wnioskodawca podnosi, że globulina ATG nie jest komparatorem dla wnioskowanej technologii ponieważ była w tej populacji już stosowana i nie jest klinicznie zasadne jej kontynuowanie, a jednocześnie posługuje się w analizie danymi o przeżyciu całkowitym pacjentów stosujących globulinę ATG w drugiej linii leczenia dla określenia zależnego od odpowiedzi ryzyka zgonu chorych, będącego istotnym parametrem modelu).

### Użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeglądu użyteczności przedstawiono różnicę wagi użyteczności chorych odpowiadających i chorych bez odpowiedzi hematologicznej.

**Tabela 24. Wagi użyteczności**

Wiek	Odpowiedź	Brak odpowiedzi
18-24	0,968	0,923
25-34	0,962	0,917
35-44	0,943	0,898
45-54	0,903	0,858
55-64	0,861	0,816
65-74	0,815	0,77
75+	0,73	0,685

### Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leku Revolade i jego podania;
- koszty pobytu w szpitalu w związku z programem lekowym;
- koszty diagnostyki w ramach programu;
- koszty pobytu pacjenta w szpitalu w celu przetoczeń komórek krwi;
- koszty refundacji cyklosporyny;
- koszty pobytu w szpitalu z powodu infekcji powikłanej zgonem.

Uwzględnione koszty zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Dane kosztowe uwzględnione w analizie

Parametr / założenie		Wartość parametru		Źródło
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii	Prezentacja			Propozycja wnioskodawcy
	28 tabl. 25 mg			
	28 tabl. 50 mg			
Dawkowanie wnioskowanej technologii		Dawka początkowa: 50 mg/d Przyrost dawki: 50 mg co 2 tygodnie Dawka podtrzymująca: 133,3 mg/d		Lengline 2018, ChPL
Składniki BSC		% pacjentów wymagających przetoczeń czerwonych krwinek	86,0%	Desmond 2014
		% pacjentów wymagających przetoczeń płytek krwi	90,7%	
		% stosujących cyklosporynę	7,0%	
Zużycie składników BSC		Liczba dni między przetoczeniami	28	Desmond 2014, Lengline 2018, ChPL
		Liczba jednostek krwinek czerwonych na przetoczenie	4	
		Liczba jednostek płytek krwi na przetoczenie	3	
Maksymalna liczba tygodni stosowania eltrombopagu bez odpowiedzi		16		ChPL
Liczba tygodni do wystąpienia odpowiedzi na leczenie		12		Desmond 2014
Koszt dziennej dawki cyklosporyny		Perspektywa NFZ	13,11 PLN	WHO 2018, Obw. Min. Zd. z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych (...), Komun kat DGL z 25 marca 2019 r.
		Perspektywa pacjenta	0,53 PLN	
Koszt przetoczeń komórek krwi (perspektywa NFZ)		Pobyt	270,00 PLN	Katalog świadczeń odrębnych i Katalog świadczeń do sumowania (załącznik 1b oraz 1c do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ)
		Jednostka krwinek czerwonych	289,00 PLN	
		Jednostka płytek krwi	116,00 PLN	
Koszt realizacji proponowanego programu lekowego		Koszt wydania/podania leku		ChPL, Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe) i Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (załącznik 1k oraz załącznik 1l do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ)
		Koszt diagnostyki		
Koszt opieki końca życia: zgon z powodu SAA = koszt leczenia infekcji powikłanych zgonem		37 709,65 PLN		Marsh 2013, Statystyka JGP (rok 2017), Katalog produktów TISS (załącznik 1ts do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ)

Koszt 1 mg eltrombopagu **brutto**, niezależnie od stosowanej prezentacji, wynosi [REDACTED]

Ze względu na doustne podawanie eltrombopagu w opracowaniu założono wydawanie pacjentom każdego opakowania leku w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” ([REDACTED]); uwzględniono wydawanie eltrombopagu co 28 dni.

Koszt diagnostyki w trakcie stosowania eltrombopagu został określony na podstawie kosztu świadczenia 5.08.08.0000107 „Diagnostyka w programie leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną” ([REDACTED] za rok).

Koszt dziennej dawki cyklosporyny określono na podstawie ważonego danymi sprzedażowymi kosztu refundowanych preparatów zawierających tą substancję czynną, koszt ten wyniósł: 13,11 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 0,53 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

Koszt przetoczenia komórek krwi określono z wykorzystaniem świadczenia 5.52.01.0001464 „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” (270 PLN za pobyt) oraz świadczeń 5.53.01.0001522 „Napromieniowanie krwi lub jej składników”, 5.53.01.0001513 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy” i 5.53.01.0001514 „Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej”.

Sumaryczny koszt przetoczenia jednostki krwinek i płytek krwi określono na poziomie odpowiednio 289,00 PLN i 116,00 PLN. Uwzględniono jeden pobyt w ramach świadczenia 5.52.01.0001464 niezależnie od ilości przetaczanych jednostek preparatów komórek krwi. Założono, że wśród pacjentów wymagających przetoczenia zarówno krwinek czerwonych jak i płytek krwi rozliczane będzie tylko jedno świadczenie pobytowe.

Biorąc pod uwagę, iż podstawową przyczyną zgonów wśród chorych na SAA są infekcje, w analizie uwzględniono również dodatkowy koszt opieki końca życia.

Przyjęto, że każdy chory umierający z powodu ciężkiej anemii przed śmiercią hospitalizowany jest w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT).

Przyjęto pobyt w OAIIT o takiej samej długości jak sumaryczna długość pobytu pacjenta w 2017 roku w ramach grupy S56 "POSOCZNICA O CIĘŻKIM PRZEBIEGU" (uwzględniono dominantę długości pobytu wynoszącą 11 dni) na podstawie statystyki JGP. Koszt osobodnia pobytu w OAIIT określono na podstawie średniego kosztu świadczeń OAIIT dedykowanych dorosłym pacjentom wg katalogu produktów TISS (3 428,15 PLN za osobodzień). Tak określony sumaryczny koszt leczenia infekcji powikłanych zgonem określono na poziomie 37 709,65 PLN (parametr testowany w analizie wrażliwości, jego wpływ na wyniki jest nieznaczny).

Analiza wrażliwości w zakresie niepewnych parametrów kosztowych wykonana przez wnioskodawcę, jak i własna analityków Agencji, wykazała niewielki wpływ tych parametrów na wyniki (nawet przy przyjęciu znacznych zakresów ich zmienności). Opinia eksperta, do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię - prof. dr hab. n. med. Grzegorza Helbiga - wskazuje, że w polskiej praktyce klinicznej odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne składniki BSC odbiega od danych z badania Desmond 2014 będącego źródłem danych w analizie podstawowej, zwłaszcza co do odsetka pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Zastąpienie odsetków chorych przyjmujących poszczególne składniki BSC danymi od eksperta w miejsce danych z publikacji Desmond 2014 (95% chorych wymagających transfuzji czerwonych krwinek zamiast 86% z analizy podstawowej, 80% pacjentów wymagających transfuzji płytek krwi zamiast 90,7% i 100% chorych przyjmujących cyklosporynę zamiast zaledwie 7% z analizy podstawowej) [REDACTED].

[REDACTED]. Eltrombopag jest terapią dodaną do BSC, jak i koszty np. cyklosporyny są bardzo nieznaczne, dlatego zmiana wartości co do odsetków pacjentów przyjmujących założone składniki BSC ma niewielki wpływ na wyniki, jeśli pozostałe parametry analizy pozostają niezmiennymi względem analizy podstawowej.







### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości (56 scenariuszy) wykazała, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności mają założenia dotyczące:

- **długości horyzontu czasowego analizy**, związane ze [redacted];
- **obecności aktywnego komparatora (danazol + BSC)**, którego uwzględnienie wpłynęło [redacted];
- **minimalnego wieku pacjenta (22 lata)**, związane ze [redacted];
- **uwzględnienia danych badania obserwacyjnego Lengline 2018**, które wpłynęły [redacted];
- **minimalnego prawdopodobieństwa sukcesu terapeutycznego**, [redacted];
- **maksymalnego prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi**, związane [redacted];
- **alternatywnej wartości wagi użyteczności**, związanej ze [redacted].

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako główny komparator wybrano BSC, natomiast w ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowe porównanie z danazolem + BSC.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

Główne ograniczenia analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

„Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia dowodów dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii oraz ograniczone informacje na temat schematów leczenia oraz wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

Powyższe wynika z charakteru analizowanego problemu decyzyjnego obejmującego stosowanie leku sierocego (jedynego leku zarejestrowanego we wnioskowanym wskazaniu) wśród chorych z ultrazadką chorobą (zapadalność na poziomie do kilkunastu chorych rocznie). Aspekt ten wpływa na dostępność informacji umożliwiających przeprowadzenie pełnego modelowania w długim horyzoncie czasowym. Przy braku takich danych w ramach niniejszego opracowania poczyniono szereg założeń i uwzględniono jedyne dostępne informacje na temat wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji. Dane te często pochodziły z różnych źródeł i często nie dotyczyły jednoznacznie chorych z analizowanej populacji (np. wpływ odpowiedzi na wagę użyteczności określono na podstawie danych dotyczących podobnej, ale innej jednostki chorobowej; dane dotyczące ryzyka zgonu określono na podstawie estymatorów przeżycia chorych z populacji szerszej niż uwzględniono w analizie – dane te również nie zostały poddane ocenie pod kątem wpływu czynników zakłócających).

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem SAA w Polsce.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca nie przedstawił badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem (BSC lub danazol + BSC), pomimo tego w modelu ekonomicznym założono występowanie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy porównywanymi sposobami leczenia anemii aplastycznej.

Jako BSC wnioskodawca określił przetoczenia płytek krwi, przetoczenia czerwonych krwinek oraz stosowanie cyklosporyny. W modelu pominięto wykorzystanie innych składowych BSC niż przetoczenia komórek krwi i cyklosporyny, jednakże wytyczne polskiej praktyki klinicznej wskazują, że w przypadkach odpornej niedokrwistości aplastycznej, zaleca się leczenie zachowawcze/objawowe, które opiera się dodatkowo na podawaniu czynników wzrostu kolonii granulocytów. Agencja zwraca ponadto uwagę, że w badaniu Desmond 2014 cyklosporyna stosowana była tylko u 7% pacjentów, podczas gdy w badaniu Lengline 2018 stosowano ją u 57% pacjentów. Z kolei w opinii ekspertów, cyklosporynę stosuje się u 100% pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu. Niska liczebność pacjentów w badaniach oraz znaczne rozbieżności w odsetkach pacjentów stosujących cyklosporynę w ramach BSC, zarówno pomiędzy badaniami klinicznymi, jak i praktyką kliniczną, wskazują na znaczną niepewność przyjętego parametru.

Wnioskodawca założył, że w modelu ekonomicznym odpowiedź na leczenie może wystąpić **tylko u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię**. Założenie o 0% prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie BSC związane jest ze znaczną niepewnością. Jest to szczególnie istotne ze względu na konstrukcję modelu ekonomicznego, w którym wystąpienie odpowiedzi na leczenie wpływa na wzrost prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego. **W konsekwencji prowadzi**

**to do przyjęcia w modelu ekonomicznym założenia o stosowaniu w ramieniu komparatora technologii nieskutecznej, ale generującej koszty dla płatnika publicznego.**

Przyjęte w analizie wrażliwości prawdopodobieństwo 5% odpowiedzi na leczenie wśród analizowanych pacjentów (scenariusz 56), związane było ze [REDAKTOWANE]

Agencja zwraca również uwagę, że **pomimo założenia braku odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z BSC, oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla ELT i BSC w modelu ekonomicznym można uznać za względnie zbliżone**. Prawdopodobieństwo OS po 1 roku dla ELT wyniosło 89%, natomiast dla BSC 86%, po 5 latach prawdopodobieństwo OS wyniosło odpowiednio 56% i 46%, natomiast po 10 i 20 latach, odpowiednio – 28% i 21% oraz 6% i 4%.

Ponadto, przedstawiona w publikacji Desmond 2014 ocena jakości życia przeprowadzona u 27/43 pacjentów w 12.-16. tygodniu leczenia wykazała **brak istotnych statystycznie zmian w zakresie oceny jakości życia w kontekście zdrowia fizycznego lub psychicznego, przed oraz po leczeniu eltrombopagiem**.

Wnioskodawca nie przedstawił danych klinicznych **na temat wpływu ELT na przeżycie całkowite** pacjentów z anemią aplastyczną. Przyjęte w modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz oszacowane na tej podstawie ryzyko zgonu zależne od odpowiedzi na leczenie, pochodzi z publikacji Vaht 2018, **dotyczącej skuteczności globuliny ATG** (leczenie immunosupresyjne) stosowanej u pacjentów z anemią aplastyczną w II linii leczenia. **Wnioskowanie o prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących ELT na podstawie publikacji dotyczącej oceny skuteczności innej technologii w nieco odmienną populacji pacjentów, należy uznać za założenie podważające wiarygodność modelu (trudno uznać, że prawdopodobieństwo przeżycia chorych zależy tylko od wystąpienia bądź niewystąpienia u nich odpowiedzi na leczenie i że może być przenoszone na populację stosującą inną technologię, na nieco innym etapie leczenia i bez ściślejszej zbieżności charakterystyk analizowanych populacji pacjentów).**

Wnioskodawca co prawda testował ryzyko zgonu zależne od odpowiedzi w ramach analizy wrażliwości, jednakże alternatywne wartości przeżycia całkowitego **u pacjentów stosujących ATG** kształtowały się na zbliżonym poziomie 86-92% dla populacji odpowiadającej na leczenie i 37-52% u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie. Ponadto, przyjęte w modelu ekonomicznym wartości przeżycia całkowitego dotyczą stosowania ATG u pacjentów w II linii leczenia czyli kwalifikujących się jeszcze do leczenia immunosupresyjnego, w związku z czym należy wziąć pod uwagę możliwość wyższego ryzyka zgonu u pacjentów w kolejnych liniach, z opornością na leczenie immunosupresyjne, w tym ATG (pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do programu lekowego).

**Agencja zwraca również uwagę na brak stabilności modelu w zakresie przyjętych parametrów skuteczności i użyteczności.** Przedstawiona analiza wrażliwości wykazała szereg parametrów istotnie wpływających na wyniki analizy podstawowej.

- o W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano alternatywną **wartość wagi użyteczności** przedstawioną w publikacji Iskudjian 2012 dla pacjentów z trombocytopenią, u których występują krwawienia. Uwzględnienie tej wartości powoduje [REDAKTOWANE]

Agencja zwraca uwagę, że wartości użyteczności w wariancie podstawowym przyjęto dla pacjentów z trombocytopenią **bez krwawień**. Ze względu na specyfikę stanu zdrowia analizowanej populacji tj. pacjentów z ciężką anemią aplastyczną, za właściwe należałoby uznać wartości użyteczności z analizy wrażliwości w wariancie podstawowym.

- o Przyjęcie w jednokierunkowej analizie wrażliwości minimalnego **horyzontu czasowego** (6 miesięcy), związane było ze [REDAKTOWANE].
- o Przyjęcie w analizie wrażliwości minimalnej wartości **wieku pacjenta** w modelu (22 lata) związane było ze [REDAKTOWANE]. Agencja zwraca uwagę, że wpływ tego parametru na [REDAKTOWANE] wynika z różnicowania redukcji wagi użyteczności dla odpowiedzi na leczenie ze względu na wiek pacjentów w populacji generalnej. Zwraca to uwagę na istotny wpływ przyjętych parametrów użyteczności na wyniki analizy ekonomicznej, jednakże średni wiek pacjenta

przyjęty w analizie podstawowej (44 lata) jest zbliżony do średniego wieku pacjentów z anemią aplastyczną w 2018 r., obliczonego na podstawie danych NFZ (47 lat).

- o Znaczna zmiana wyników ma miejsce jeśli dane źródłowe z badania Desmond 2014 zostają zastąpione **danymi z badania obserwacyjnego prowadzonego we Francji, tj. Lengline 2018** ( [redacted] ), które pod względem odsetków chorych przyjmujących poszczególne składniki BSC jest akurat bliższe warunkom polskim (97,1% chorych wymagających transfuzji czerwonych krwinek, 94,3% wymagających transfuzji płytek krwi, 57,1% pacjentów przyjmujących cyklosporynę). Jednak przy przyjęciu jako źródła informacji danych z badania Lengline 2018 zmieniają się automatycznie także inne założenia – co do skuteczności interwencji i wieku pacjentów, które to właśnie parametry wpływają na znaczny [redacted] (zwłaszcza zmieniona skuteczność).
- o Przyjęcie poszczególnych parametrów z badania Lengline 2018 w ramach jednokierunkowej analizie wrażliwości, również wpływało na istotne [redacted]. Przyjęcie **minimalnego prawdopodobieństwa sukcesu terapeutycznego** na podstawie tej publikacji, związane było ze [redacted]. Z kolei przyjęcie **maksymalnego prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi**, związane było ze [redacted].
- o W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano również przyjęcie **alternatywnego komparatora: danazol + BSC**, którego uwzględnienie wpłynęło [redacted].

**Tabela 28.** [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Agencja zwraca uwagę, że uwzględnienie danazolu + BSC jako alternatywnego komparatora w modelu ekonomicznym, związane było z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie na poziomie (33,3%), a więc zbliżonym do odpowiedzi na leczenie ELT (39,5%). Przy tym założeniu, ELT jest technologią wykazującą niewielką korzyść kliniczną nad komparatorem, przy jednocześnie znacznie wyższym koszcie całkowitym.

Uwzględnienie aktywnego komparatora (danazol + BSC) wyłącznie w analizie wrażliwości wnioskodawca uzasadnił brakiem rejestracji danazolu we wnioskowanym wskazaniu, oraz brakiem wiarygodnych informacji na temat skuteczności klinicznej danazolu we wnioskowanym wskazaniu (dostępne jest jedno badanie prospektywne – Chuhjo 2008 obejmujące 6 chorych na SAA). Otrzymana opinia eksperta, wskazuje jednak na możliwość stosowania terapii androgenowej aż u 40% pacjentów.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,

- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów.

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych – brak jest dobrej jakości danych, które umożliwiłyby przeprowadzenia bardziej wiarygodnych obliczeń.

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania eltrombopagu (ELT), dodanego do najlepszej terapii wspomagającej (BSC), w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD10 D61)”, u dorosłych chorych opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub przebyte wcześniejsze intensywne leczenie i przy braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu z BSC.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił porównanie ELT + BSC vs danazol + BSC.

Wybraną techniką analityczną była analiza kosztów – użyteczności przeprowadzona w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że ELT + BSC przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z BSC w wysokości [redacted]. Stosowanie interwencji jest przy tym droższe od komparatora o ok. [redacted].

Wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted].

Agencja zwraca również uwagę na **brak stabilności modelu w zakresie przyjętych parametrów skuteczności i użyteczności**. Przedstawiona analiza wrażliwości wykazała szereg parametrów istotnie wpływających na wyniki analizy podstawowej.

Dane dotyczące efektywności wnioskowanej technologii pochodzą z jednoramiennych badań prospektywnych, charakteryzujących się niewielką liczebnością. Wnioskodawca przyjął założenie, że wystąpienie odpowiedzi na leczenie i zmiana częstotliwość przeprowadzania przetoczeń komórek wystąpi tylko w przypadku dodania do BSC eltrombopagu. W konsekwencji prowadzi to do przyjęcia w modelu ekonomicznym założenia o stosowaniu w ramieniu komparatora technologii nieskutecznej, ale generującej koszty dla płatnika publicznego.

Agencja zwraca również uwagę, że pomimo założenia braku odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z BSC, oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla ELT i BSC w modelu ekonomicznym można uznać za względnie zbliżone. Prawdopodobieństwo OS po 1 roku dla ELT wyniosło 89%, natomiast dla BSC 86%, po 5 latach prawdopodobieństwo OS wyniosło odpowiednio 56% i 46%, natomiast po 10 i 20 latach, odpowiednio – 28% i 21% oraz 6% i 4%.

Wnioskodawca przyjął ponadto założenie o prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących ELT na podstawie publikacji dotyczącej oceny skuteczności **innej technologii (ATG)** w nieco odmienniej populacji pacjentów, co należy uznać za założenie podważające wiarygodność modelu.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) 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, w ramach programu lekowego.

##### Populacja docelowa

Populację stanowili dorośli pacjenci z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (ang. Severe Aplastic Anaemia, 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.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). Lek ma być dostępny w programie lekowym, czyli bezpłatnie dla pacjenta, w związku z tym odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- „scenariusz istniejący” - brak finansowania leczenia eltrombopagiem ze środków publicznych;
- „nowy scenariusz” - finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant „minimalny” i wariant „maksymalny”.

##### Koszty

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w listopadzie 2018 roku z aktualizacją w maju 2019 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej.

##### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Produkty Revolade mają być dostępne w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1172.0, Eltrombopag”.



## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Nie są dostępne w pełni wiarygodne informacje na temat liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania eltrombopagu.

Liczebność populacji chorych dla analizowanej populacji została wyliczona przez wnioskodawcę w sposób analogiczny jak w przypadku analizy wykonanej przez analityków AOTMiT w raporcie nr OT.422.27.2018 z 2018<sup>19</sup> roku w zakresie:

- liczebności populacji generalnej Polski
- zapadalności na niedokrwistość aplastyczną (na mln osób)
- odsetka SAA
- odsetka dorosłych chorych.

[Redacted]

[Redacted]

Wnioskodawca założył inny [Redacted] niż Agencja w raporcie z 2018 oraz w poniższej analizie. Dodatkowe obliczenia w rozdziale „Obliczenia własne Agencji”.

W ramach wariantów skrajnych uwzględniono 95% przedział ufności dla podanych parametrów. W przypadku proporcji uwzględniono rozkład beta.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „najbardziej prawdopodobny” (lub „prawdopodobny”), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego ,
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

**Tabela 29. Obliczenia liczby pacjentów z poważną postacią niedokrwistości aplastycznej kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem w Polsce**

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

<sup>19</sup> Revolade (eltrombopag), tabletki à 25 mg oraz 50 mg, we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD-10: D61.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5613-129-2018-zlc>

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Założenia Agencji</b>				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ponadto, otrzymano 1 opinie eksperta odnoszącą się do wielkości populacji.

**Tabela 30. Opinia eksperta**

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof dr hab. n. med. Grzegorz Helbig	Ciężka anemia aplastyczna	Brak danych.	Brak danych. Zapadalność 1/mln/rok czyli około 30 przypadków rocznie	Spośród tych 30 chorych, co 2-3 odpowie na leczenie immunosupresyjne, u części wykona się zabieg transplantacji. Można szacować, że rocznie chorych do programu lekowego będzie około 10-15

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń **wnioskodawca** ustalił, że do stosowania wnioskowanej technologii kwalifikować się będzie w Polsce **każdego roku** [REDACTED] na ciężką postać niedokrwistości aplastycznej.

Wnioskodawca zakłada [REDACTED]

**Według obliczeń Agencji** do stosowania wnioskowanej technologii kwalifikować się będzie w Polsce **każdego roku** [REDACTED] na ciężką postać niedokrwistości aplastycznej.

Profesor dr hab. n. med. Grzegorz Helbig potwierdził oszacowania populacji. Wg raportu OT.422.27.2018, oszacowania są też 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”.

Dodatkowo, w raporcie nr OT.422.27.2018 z 2018 r. uwzględniono opinię eksperta - [REDACTED] który 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 oszacowano, 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”. Autorzy raportu z 2018 roku, uznali, że zgodnie z tym oszacowaniem liczebność populacji wymagającej leczenia eltrombopagiem może wynieść 46 osób (wariant maksymalny).

### Udziały

Wnioskodawca założył, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji (100%) będą docelowo korzystać z wnioskowanej technologii ze względu na brak alternatywnej, skutecznej metody postępowania.

### Koszty

Dane kosztowe zebrano w listopadzie 2018 roku z aktualizacją w maju 2019 roku.

[Redacted text block]

Wnioskodawca określił średnie koszty i zużycie zasobów w okresie pierwszych 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych interwencji na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej (tabela poniżej).

**Tabela 31. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie pierwszych 2 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych interwencji. Na podstawie modelu ekonomicznego.**



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W podstawowym wariantcie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę wydatki wyniosą:

[Redacted text block]

**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet.**



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Roczna wielkość dostawy nie zaspokaja potrzeb wynikających ze sprzedaży oszacowanej w BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model działa prawidłowo. **Niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej.**

#### Ograniczenia wnioskodawcy – analiza wpływu na budżet:

„W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.”

„Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Brakuje w pełni wiarygodnych informacji na temat liczebności populacji docelowej.”

#### Ograniczenia wnioskodawcy – analiza ekonomiczna:

„Ograniczone informacje na temat schematów leczenia oraz wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.”

„Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem SAA w Polsce.”

#### Dodatkowe ograniczenia Agencji:

- Dane, na których oparto wyliczenia dotyczące populacji zostały zaczerpnięte [redacted] Ze względu na to, że nie są to dane dotyczące polskiej populacji, a ponadto pozyskane przed ośmioma laty, wykorzystanie ich jest związane z niepewnością.

- Wnioskodawca założył [redacted]. Ze względu na te zmiany, populacja wyliczona przez Agencję jest większa niż populacja zaproponowana przez wnioskodawcę. Agencja przedstawiła dodatkowy scenariusz uwzględniający [redacted].
- **Roczna wielkość dostawy nie zaspokaja potrzeb wynikających ze sprzedaży oszacowanej w BIA.**

Wnioskodawca oszacował, że w wariantcie podstawowym w I roku zostanie sprzedanych [redacted]. Założenia te znacznie przewyższają roczną wielkość dostawy zaproponowaną w wniosku. Dostawa nie pokrywa sprzedaży nawet w wariantcie minimalnym.

**Tabela 34. Zakładana sprzedaż w poszczególnych latach refundacji - ilość opakowań, dane z wniosku vs dane z BIA.**

Zakładana sprzedaż w poszczególnych latach refundacji - ilość opakowań		
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Największy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku:

- zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów stosujących eltrombopag [redacted]
- uwzględnienia skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii na podstawie badania Lengline 2018 [redacted]
- uwzględnienia zakresu zmienności dawki podtrzymującej eltrombopagu [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia bazując na dodatkowo pozyskanych danych dotyczących populacji.

#### Inny odsetek chorych kwalifikujących się do II linii leczenia

Wnioskodawca założył

. Ze względu na tę zmianę, populacja wyliczona przez Agencję jest większa niż populacja zaproponowana przez wnioskodawcę.

**Według obliczeń Agencji** do stosowania wnioskowanej technologii kwalifikować się będzie w Polsce **każdego roku** na ciężką postać niedokrwistości aplastycznej.

**Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet, przy uwzględnieniu innego odsetka chorych kwalifikujących się do II linii leczenia.**

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
[Redacted]	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
[Redacted]		T	T	T	T	T	T
[Redacted]		T	T	T	T	T	T
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
[Redacted]	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
[Redacted]	[Redacted]	T	T	T	T	T	T
	[Redacted]	T	T	T	T	T	T

Wydatki inkrementalne w wariantcie uwzględniającym

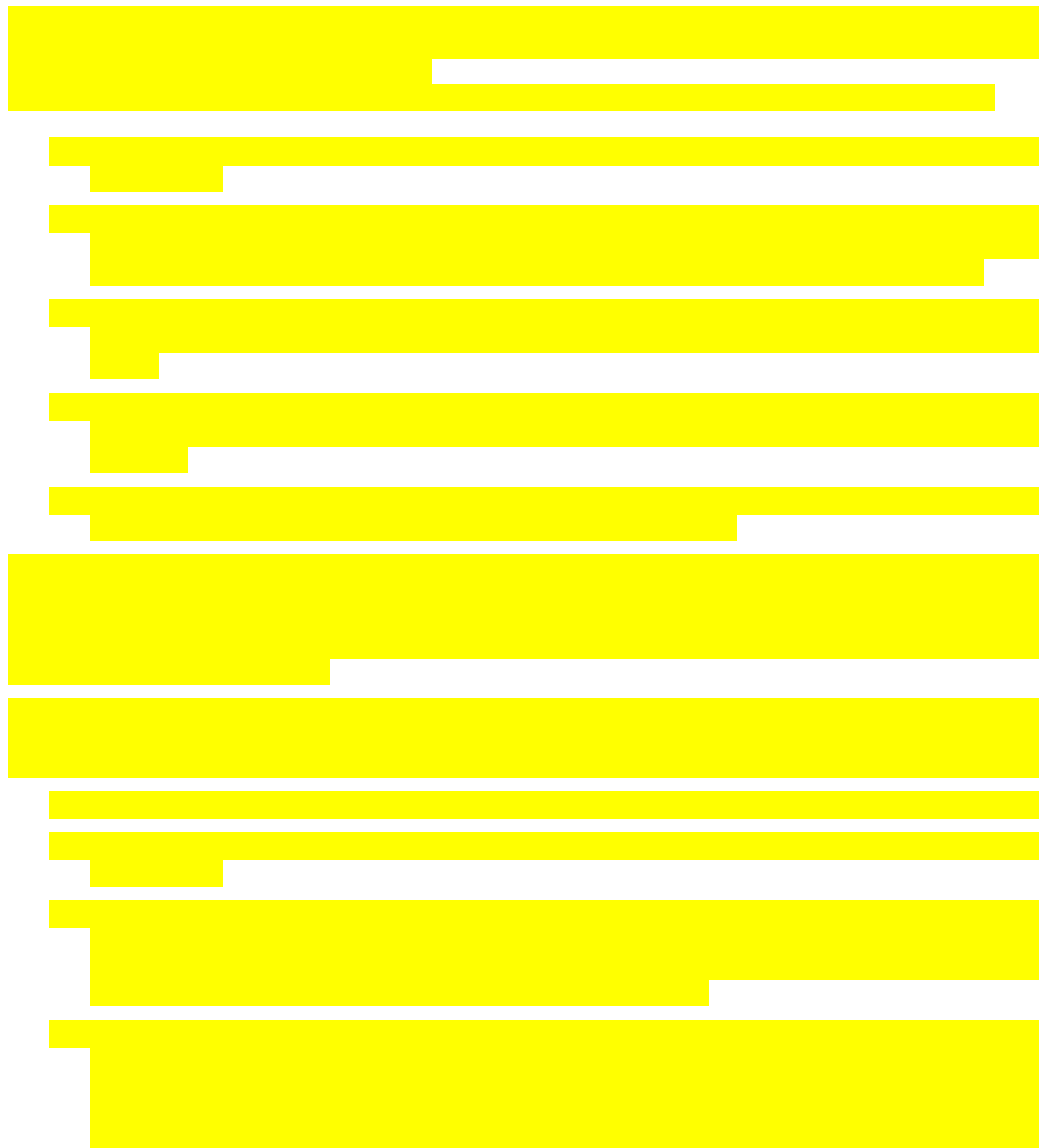


## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna dotyczy produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) 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, w ramach programu lekowego.

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Wnioskodawca przedstawił poniższe propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z finansowaniem ocenianej technologii:



W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade w leczeniu poważnej postaci anemii aplastycznej będzie związane ze [REDACTED] wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie:

Uwzględniono maksymalne wydatki obserwowane w analizie wrażliwości, czyli przy założeniu maksymalnej wielkości populacji.

### Wyniki

Realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] w okresie 2 lat.

**Tabela 36. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań.**

		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet oraz wyników niniejszej analizy racjonalizacyjnej (wysokość uwolnionych środków finansowych płatnika publicznego wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań) przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 37. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN.**

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* wariant maksymalnej liczebności populacji, bez proponowanego porozumienia podziału ryzyka wg BIA;

\*\* ujemne wartości wskazują na dodatkowe oszczędności towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii oraz realizacji proponowanych rozwiązań

Proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności kompensujące dodatkowe nakłady finansowe związane z refundacją ceny produktów Revolade.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 38. Uwagi do programu lekowego – opinia prof. dr hab. n. med. Grzegorza Helbiga

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	<i>A gdyby pacjent miał inne niż del 7 nieprawidłowości cytogenetyczne to może zostać włączony do programu? Np. złożony kariotyp- wszystkie zaburzenia cytogenetyczne świadczą o podłożu MDS i raczej lek nie zadziała</i>
Dawkowanie	OK
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<i>A wykluczenie PNH, które nakłada się na AA?</i>
Monitorowanie leczenia	OK
Monitorowanie programu	OK
Czas leczenia w programie	OK
Kryteria wyłączenia	<i>W większości badań jest to 12 tygodni, a nie 16</i>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktów leczniczych Revolade (eltrombopag) w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.05.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Revolade, Promacta, eltrombopag.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną w sprawie finansowania eltrombopagu w leczeniu SAA, wydaną przez francuską agencja (HAS 2016). Natomiast pozostałe odnalezione informacje dotyczyły braku możliwości wydania rekomendacji / braku refundacji z powodu nie złożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku (SMC 2016, AWMSG 2016, NICE 2016). Kanadyjska agencja opublikowała streszczenie analizy efektywności kliniczno-kosztowej (rapid response report), w którym nie wydano rekomendacji, podkreślając że nie odnaleziono żadnych badań (raportów HTA, przeglądów systematycznych, metaanaliz, badań RCT, non-RCT) spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla eltrombopagu w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej**

Organizacja, rok	Rekomendacja, wskazanie
SMC 2016	<b>Negatywna rekomendacja</b> Agencja SMC nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych w ramach NHS Scotland eltrombopagu (Revolade) w leczeniu pacjentów dorosłych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ze względu na brak złożenia odpowiedniego wniosku dotyczącego ww. wskazania przez podmiot odpowiedzialny.
AWMSG 2016	<b>Negatywna rekomendacja</b> Agencja AWMSG nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych w ramach NHS Wales eltrombopagu (Revolade) w leczeniu pacjentów dorosłych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ze względu na brak złożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny.
NICE 2016	<b>Brak rekomendacji (terminated appraisal)</b> Agencja NICE nie wydała rekomendacji w sprawie zasadności stosowania i finansowania ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade) w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne, ze względu na brak złożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny (firmę Novartis).
CADTH 2018	<b>Brak rekomendacji</b> W odnalezionym streszczeniu analizy efektywności kliniczno-kosztowej (rapid response report: summary with critical appraisal) podkreślono, że nie odnaleziono żadnych badań (raportów HTA, przeglądów systematycznych, metaanaliz, badań RCT, non-RCT) spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy oceny efektywności klinicznej oraz kosztowej eltrombopagu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej, w porównaniu do innych opcji terapeutycznych.



<b>HAS 2016</b>	<p style="text-align: center;"><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p>Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Mimo ograniczonych danych z zakresu skuteczności klinicznej, korzyści z zastosowania eltrombopagu w przypadku braku innych opcji terapeutycznych w praktyce klinicznej leczenia tej rzadkiej choroby pozostają istotne.</p>
-----------------	--

**SMC** - Scottish Medicine Consortium; **AWMSG** - All Wales Medicines Strategy Group; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **CADTH** - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, **HAS** – Haute Autorité de Santé

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	zgody indywidualne	Tak
Belgia	Tak	brak ograniczeń	Tak
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	zgody indywidualne	Nie
Dania	Tak	brak ograniczeń	Tak
<b>Estonia</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	brak ograniczeń	Nie
Francja	Tak	brak ograniczeń	Tak
<b>Grecja</b>	Tak	brak ograniczeń	Tak
Hiszpania	Tak	brak ograniczeń	Tak
Holandia	Tak	brak ograniczeń	Nie
Irlandia	Tak	brak ograniczeń	Tak
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Tak	Opakowanie 25 mg - Zgody indywidualne; opakowanie 50 mg - brak ograniczeń	Nie
<b>Litwa</b>	Opakowanie 25 mg – Tak; opakowanie 50 mg - Nie	Opakowanie 25 mg - brak ograniczeń; opakowanie 50 mg – nie dotyczy	Nie
Luksemburg	Tak	brak ograniczeń	Nie
<b>Łotwa</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	brak ograniczeń	Tak
Norwegia	Tak	brak ograniczeń	Tak
<b>Portugalia</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Tak	zgody indywidualne	Nie
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	zgody indywidualne	Nie
Szwecja	Tak	brak ograniczeń	Nie
<b>Węgry</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	zgody indywidualne	Tak
Włochy	Tak	brak ograniczeń	Tak

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>.

Źródło: wnioski refundacyjne [04.12.2018 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Revolade są finansowane w 20 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We 11 krajach w których lek jest refundowany (Austria, Belgia, Dania, Francja, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Wielka Brytania i Włochy) stosowane są instrumenty podziału ryzyka. W przypadku Litwy dostępne w obrocie i refundowane jest tylko opakowanie 25 mg. Revolade jest refundowany w 3 krajach (Grecja, Litwa i Słowacja) o zbliżonym PKB.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.04.2019 r., znak PLR.4600.4395.2018.15.MN; PLR.4600.4394.2018.15.MN (data wpływu do AOTMiT 10.04.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Revolade (eltrombopag)** w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD-10: D61)”.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako główny komparator w populacji pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub przebyte wcześniejsze intensywne leczenie i przy braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych wnioskodawca wybrał BSC, natomiast jako dodatkowy komparator wskazał również danazol + BSC.

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, alemtuzumabu albo wdrożyć terapię androgenową, np. danazolem.

### Skuteczność kliniczna

W kohorcie 25 dorosłych pacjentów opisanej w publikacji **Olnes 2012**, w wyniku leczenia eltrombopagiem przez okres 3 miesiące wystąpienie hematologicznej odpowiedzi co najmniej 1 linii komórkowej raportowano u 44% chorych, a 36% pacjentów uniezależniło się od transfuzji koncentratów płytek krwi. W rozszerzonej kohorcie pacjentów (razem 43 pacjentów) w publikacji **Desmond 2014**, wykazano że stosowanie eltrombopagu przez 4 miesiące wiązało się z odpowiedzią na u 40% chorych.

Badanie jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza SF-36 nie wykazało istotnych statystycznie zmian w wyniku leczenia eltrombopagiem (prawdopodobnie z powodu małej liczby analizowanych chorych).

W badaniu **Winkler 2017** wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu raportowano u 49% chorych. Spośród pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie eltrombopagu, u 72% chorych przerwano dalszą terapię ze względu na wystąpienie silnej (ang. robust) odpowiedzi na leczenie po okresie przyjmowania leku wynoszącym średnio 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-27,5 miesięcy).

W badaniu **Nance 2015** w 3. miesiącu terapii, u 38% chorych raportowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie, a u 12% - częściową odpowiedź definiowaną jako zmniejszenie częstości transfuzji płytek krwi. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u wszystkich chorych w okresie obserwacji wynoszącym do 43 tygodni, w czasie którego osiągnięto również uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek.

W badaniu **Chuhjo 2008** w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, łącznie u 5 pacjentów (31%) wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, w tym u 2 chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia choroby do postaci umiarkowanej, ale pozostali oni nadal zależni od transfuzji krwi. Stosowanie danazolu nie wiązało się z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie u któregośkolwiek pacjenta włączanego do badania.

### Główne ograniczenia:

- Bardzo mała liczebność pacjentów w badaniach (zakres: 13-43);
- **Różne niezgodności między kryteriami kwalifikacji do badań, a kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego:** wiek pacjentów włączanych do badań **Desmond 2014** i **Winkler 2017** (pacjenci niepełnoletni); dawkowanie eltrombopagu (w badaniu **Nance 2015** dozwolone było zwiększenie dawkowania do 300 mg/dobę); postać choroby (w badaniu **Chuhjo 2008** [62,5%] i **Nance 2015** [nieznany odsetek] uczestniczyły osoby z umiarkowaną postacią); brak wymogu wystąpienia oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne w badaniu **Nance 2015**; brak sprecyzowania wymogu braku możliwości kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych w badaniach **Olnes 2012/ Desmond 2014** i **Nance 2015**.

## Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Olnes 2012/ Desmond 2014 dowolne zdarzenie niepożądane (AE) wystąpiło u 40 (93%) pacjentów, natomiast dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) – u 14 (33%). Cztery przypadki SAE były zakończone zgonem (w tym: nieznaną przyczyną zgonu, niedokrwistość aplastyczna, posocznica i wstrząs septyczny). Najczęstsze AE: nudności (33%), zmęczenie (28%) i kaszel (23%).

W badaniu Winkler 2017 SAE wystąpiły u 13/40 (33%), z czego jedno SAE było zakończone zgonem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane) wystąpiły u 39/40 (98%) pacjentów. Najczęstsze AE: niedokrwistość (40% pacjentów), zmniejszenie liczby neutrofilii (30%), ból głowy (28%) i żółtaczka oczna (25%).

W badaniu Nance 2015 SAE wystąpiły u 3/13 (23%) pacjentów – po 1 przypadku: zastoinowej niewydolności serca, zapalenia pęcherzyka żółciowego i omdlenia. U wszystkich pacjentów wystąpiło chociaż jedno AE (13/13 pacjentów, 100%). Najczęstsze AE: wybroczyny (85%), zmęczenie (54%), plamica skóry (38%) oraz występujące u 31% pacjentów: obrzęki, wzrost stężenia bilirubiny, wzrost masy ciała.

Dokładny opis analizy bezpieczeństwa i występujących zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Rozdziale 4.2.1.2. *Wyniki analizy bezpieczeństwa*.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania eltrombopagu (ELT), dodanego do najlepszej terapii wspomagającej (BSC), w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD10 D61)”, u dorosłych chorych opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub przebyte wcześniejsze intensywne leczenie i przy braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu z BSC.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił porównanie ELT + BSC vs danazol + BSC.

Wybraną techniką analityczną była analiza kosztów – użyteczności przeprowadzona w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że ELT + BSC przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z BSC w wysokości [redacted]. Stosowanie interwencji jest przy tym droższe od komparatora o ok. [redacted].

Wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted]

Agencja zwraca również uwagę na **brak stabilności modelu w zakresie przyjętych parametrów skuteczności i użyteczności**. Przedstawiona analiza wrażliwości wykazała szereg parametrów istotnie wpływających na wyniki analizy podstawowej.

Dane dotyczące efektywności wnioskowanej technologii pochodzą z jednoramiennych badań prospektywnych, charakteryzujących się niewielką liczebnością. Wnioskodawca przyjął założenie, że wystąpienie odpowiedzi na leczenie i zmiana częstotliwość przeprowadzania przetoczeń komórek wystąpi tylko w przypadku dodania do BSC eltrombopagu. W konsekwencji prowadzi to do przyjęcia w modelu ekonomicznym założenia o stosowaniu w ramieniu komparatora technologii nieskutecznej, ale generującej koszty dla płatnika publicznego.

Wnioskodawca przyjął ponadto założenie o prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących ELT na podstawie publikacji dotyczącej oceny skuteczności **innej technologii (ATG)** w nieco odmiennej populacji pacjentów, co należy uznać za założenie podważające wiarygodność modelu.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wnioskodawca ustalił, że do stosowania wnioskowanej technologii kwalifikować się będzie w Polsce każdego roku [redacted] na ciężką postać niedokrwistości aplastycznej.

Według obliczeń Agencji do stosowania wnioskowanej technologii kwalifikować się będzie w Polsce każdego roku [redacted] na ciężką postać niedokrwistości aplastycznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego na poziomie.

W podstawowym wariancie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę wydatki wyniosą:

[Redacted text]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną w sprawie finansowania eltrombopagu w leczeniu SAA, wydaną przez francuską agencja (HAS 2016). Natomiast pozostałe odnalezione informacje dotyczyły braku możliwości wydania rekomendacji / braku refundacji z powodu nie złożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku (SMC 2016, AWMSG 2016, NICE 2016). Kanadyjska agencja opublikowała streszczenie analizy efektywności kliniczno-kosztowej (rapid response report), w którym nie wydano rekomendacji, podkreślając że nie odnaleziono żadnych badań (raportów HTA, przeglądów systematycznych, metaanaliz, badań RCT, non-RCT) spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.



### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

Badania pierwotne		
Olnes 2012	Olnes 2012	Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, i wsp. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012 Jul 5;367(1):11-19.
	NCT00922883 / ELT112523	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00922883">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00922883</a> (A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-R Agonist), Eltrombopag, in Aplastic Anemia Patients With Immunosuppressive-Therapy Refractory Thrombocytopenia)
	Desmond 2014	Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, i wsp. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood. 2014 Mar 20;123(12):1818-1825.
Winkler 2017	Winkler 2017	Winkler T, Cooper JN, Townsley DM, i wsp. Eltrombopag for refractory severe aplastic anemia: dosing regimens, long-term follow-up, clonal evolution and somatic mutation profiling. Blood 2017; 130 Supplement 1.
	NCT01891994 / ELT116826	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01891994">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01891994</a> (Extended Dosing With Eltrombopag in Refractory Severe Aplastic Anemia)
	Winkler 2019	Winkler T, Fan X, Cooper J, Desmond R, Young DJ, Townsley DM, Scheinberg P, Grasmeyer S, Laroche A, Desierto M, Valdez J, Lotter J, Wu C, Shalhoub RN, Calvo KR, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag for refractory severe aplastic anemia: dosing, duration, long term outcomes and clonal evolution. Blood. 2019 Apr 16. pii: blood.2019000478. doi: 10.1182/blood.2019000478.
Nance 2015	Nance D, Rodgers G, Nuttall M. Efficacy and safety of eltrombopag in patients with moderate, severe and very severe aplastic anemia. Haematologica 2015; 100 SUPPL. 1 (299-).	
	NCT01703169 / ELT115895	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01703169">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01703169</a> (Efficacy and Safety of Eltrombopag In Patients With Severe and Very Severe Aplastic Anemia)
Chuhjo 2008	Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, i wsp. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. Am J Hematol. 2008 May;83(5):387-389.	
Lengline 2018	Lengline E, Drenou B, Peterlin P, i wsp. 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. Haematologica. 2018 Feb;103(2):212-220.	
Hwang 2018	Hwang Y-Y, Gill H, Chan TSY, i wsp. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. Hematology. 2018 Aug;23(7):399-404.	
Gill 2017	Gill H, Leung GM, Lopes D i wsp. The thrombopoietin mimetics eltrombopag and romiplostim in the treatment of refractory aplastic anaemia. Br J Haematol. 2017 Mar;176(6):991-994.	
Problem zdrowotny		
AOTM-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	
Szczeklik 2015	Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna 2015	
Hałaburda 2013	Hałaburda K, Tomaszewska A. Leczenie chorych na niedokrwistość aplastyczną. Hematologia 2013; 4, 3: 257-270	
Rekomendacje refundacyjne		
SMC 2016	eltrombopag olamine (Revolade). Indication: treatment in adult patients with acquired severe aplastic anaemia (SAA) who were either refractory to prior immunosuppressive therapy or heavily pretreated and are unsuitable for haematopoietic stem cell transplantation. SMC ID: 1164/16. Date advice published: 13 June 2016. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/eltrombopag-olamine-revolade-nonsubmission-116416/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/eltrombopag-olamine-revolade-nonsubmission-116416/</a>	
AWMSG 2016	Ref : 2595   eltrombopag (Revolade). Publication date: 11/01/2016. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2595">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2595</a>	
NICE 2016	Eltrombopag for treating severe aplastic anaemia refractory to immunosuppressive therapy (terminated appraisal) (TA382). <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta382">https://www.nice.org.uk/guidance/ta382</a>	
CADTH 2018	Eltrombopag for the treatment of Aplastic Anemia: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness. PUBLISHED: July 9, 2018. <a href="https://www.cadth.ca/eltrombopag-treatment-aplastic-anemia-review-clinical-and-cost-effectiveness">https://www.cadth.ca/eltrombopag-treatment-aplastic-anemia-review-clinical-and-cost-effectiveness</a>	
HAS 2016	REVOLADE (eltrombopag), thrombopoietin receptor agonist. treatment of acquired severe aplastic anaemia refractory and ineligible for stem-cell transplantation. Date 07 September 2016. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2671734/en/revolade-eltrombopag-thrombopoietin-receptor-agonist">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2671734/en/revolade-eltrombopag-thrombopoietin-receptor-agonist</a>	
Rekomendacje kliniczne		

<b>BCSH 2016</b>	Killick, S. B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. British journal of haematology, 2016, 172.2: 187-207.
<b>Praktyka Hematologiczna 2016</b>	Basak GW. Zasady postępowania w niedokrwistości aplastycznej (aplazji szpiku) w: red. Jędrzejczak WW, Robak T, Podolak-Dawidziak M. Praktyka Hematologiczna, Wyd. Termedia, 2015, s. 335-341
<b>SYRHON 2018</b>	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
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
<b>Vaht 2017</b>	Vaht K, Göransson M, Carlson K, Isaksson C, Lenhoff S, Sandstedt A, Ugglå B, Winiarski J, Ljungman P, Brune M, Andersson PO. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. Haematologica. 2017 Oct;102(10):1683-1690.
<b>OT.422.27.2018</b>	AOTMiT. Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr OT.422.27.2018. 31 lipca 2018. www.aotmit.gov.pl
<b>DGL 07.2018</b>	Komunikat DGL z 05-07-2018. Wie kość 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 grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl
<b>DGL 03.2019</b>	Komunikat DGL z 25-03-2019. Wie kość 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 grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego (APD). 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. [REDACTED], Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 14.05.2019 r.),
- Zał. 2. Analiza kliniczna (AK). 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. [REDACTED], Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 14.05.2019 r.),
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. [REDACTED], Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 17.05.2019 r.),
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. [REDACTED], Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 17.05.2019 r.),
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Stosowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. [REDACTED], Centrum HTA; Kraków, listopad 2018 r. (aktualizacja: 17.05.2019 r.).