

Rekomendacja nr 49/2019

z dnia 28 czerwca 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 50 mg, 28 tabl., Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 25 mg, 28 tabl., we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235;
- Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”, **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zapewniającego obniżenie ceny leku oraz opartego o efekt terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendację refundacyjną uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oceniana technologia stanowi opcję terapeutyczną po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, tj. terapii immunosupresyjnej (globulina antytymocytowa+cyklosporyna ATG+CsA), przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa eltrombopagu (ELT) oparto głównie na 3 badaniach prospektywnych jednoramiennych II fazy (Olnes 2012/Desmond 2014, Winkler 2017, Nance 2015). Ponadto uwzględniono także wyniki kilku badań retrospektywnych.

Wyniki poszczególnych badań prospektywnych dotyczące skuteczności leczenia eltrombopagiem wskazują, że odpowiedź hematologiczna wystąpiła odpowiednio u 44% (11/25) pacjentów w badaniu Olnes 2012 oraz 40% (17/43) pacjentów w badaniu Desmond 2014 (przedłużona faza badania Olnes 2012). W badaniu Winkler 2017 49% chorych (19/39) uzyskało płytkową odpowiedź na leczenie w 6. miesiącu stosowania ELT. Z kolei zgodnie z wynikami badania Nance 2015 opublikowanymi w abstrakcie konferencyjnym 38% (3/8) pacjentów uzyskało całkowitą płytkową, a 12,5% (1/8) - częściową odpowiedź na leczenie.

Zgodnie z wynikami badania Desmond 2014 nie wykazano istotnych statystycznie zmian w zakresie oceny jakości życia w kontekście zdrowia fizycznego lub psychicznego, przed oraz po leczeniu eltrombopagiem.

Odnosząc się do oceny profilu 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 przyczynę 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. 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. Najczęstsze AE: wybroczyny (85%), zmęczenie (54%), plamica skóry (38%) oraz występujące u 31% pacjentów: obrzęki, wzrost stężenia bilirubiny, wzrost masy ciała.

Do przeglądu systematycznego włączono także badanie prospektywne Chuhjo 2008 oceniające skuteczność leczenia danazolem, który został wskazany jako dodatkowy komparator dla ocenianej technologii. Zgodnie z wynikami badania 31% (5/16) pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie danazolem.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami wpływającymi na wiarygodność wnioskowania. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie bezpośrednio/pośrednio z głównym komparatorem tj. najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care* - BSC). W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono zatem badania jednoramienne. Charakteryzowały się one małą liczbą pacjentów oraz wystąpieniem niezgodności między kryteriami kwalifikacji do badań, a kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, przeprowadzona metodą kosztów-użyteczności, wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora (BSC) jest [redacted]. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio* - ICUR) [redacted]

Należy podkreślić, iż oszacowania wnioskodawcy obarczone są ograniczeniami związanymi z przyjętymi założeniami. W ramach analizy przyjęto 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. Ponadto założenie o prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących ELT przyjęto na podstawie publikacji dotyczącej oceny skuteczności innej technologii (ATG) w nieco odmienną populacji pacjentów, co należy uznać za założenie podważające wiarygodność modelu.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych

płatnika publicznego w zakresie [REDAKTOWANE].

Zatem, biorąc pod uwagę bardzo dużą niepewność oszacowań, proponuje się [REDAKTOWANE] mechanizmu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE]. Ponadto, instrument dzielenia ryzyka powinien uwzględniać efekty leczenia np. w postaci zwrotów jego kosztów w przypadku nie osiągnięcia odpowiedzi klinicznej przez leczonego pacjenta.

Jednocześnie, ze względu na ograniczenia analizy klinicznej związane z brakiem wysokiej jakości badań nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem i rzadki charakter choroby, zasadne wydaje się wprowadzenie rejestru medycznego. Rejestr powinien zawierać wyniki terapii oraz dane nt. bezpieczeństwa stosowania leku, co umożliwi ocenę efektów zdrowotnych u pacjentów stosujących ocenianą technologię.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204, wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];
- Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235, wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1172.0, Eltrombopag. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Anemia aplastyczna (ang. *aplastic anaemia* AA, inaczej niedokrwistość aplastyczna), to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii. Wyróżnia się postać pierwotną oraz wtórną (nabytą). 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 choroby jest upośledzenie wszystkich linii hematopoetycznych, co powoduje w większości przypadków współistnienie z niedokrwistością leukopenii i małopłytkowością.

Nasilenie AA klasyfikuje się zależnie od wartości parametrów hematologicznych krwi obwodowej. Ciężką niedokrwistość aplastyczną (ang. *severe aplastic anemia* SAA) 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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, tj. terapii immunosupresyjnej (globulina antytymocytowa+cyklosporyna [ATG+CsA]), przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, można zastosować kolejny kurs ATG+CsA. Następnie jako alternatywną/eksperymentalną terapię immunosupresyjną można zastosować oprócz ocenianego eltrombopagu – alemtuzumab albo wdrożyć terapię androgenową, np. danazolem.

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 leczeniu niedokrwistości aplastycznej finansowane są następujące opcje terapeutyczne:

- cyklosporyna A (produkt leczniczy Cycloid, 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.

Żaden z preparatów stosowanych w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, tj. cyklofosfamid, alemtuzumab (leki immunosupresyjne), danazol (androgeny), nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

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

Alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada; leki dostępne w ramach programu lekowego [lista B]) wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-rmisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej.

Spośród leków androgenowych, refundowany w Polsce jest danazol (produkt leczniczy Danazol Polfarmex) – zarejestrowany i finansowany we wskazaniach: leczenie endometriozy i dysplazji włóknisto-torbielowatej gruczołu sutkowego. Dodatkowo refundowany jest we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label): w małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie oraz w 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).

Wnioskodawca jako komparatory dla eltrombopagu (ELT) przyjął:

- najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC) – główny komparator;
- danazol (hipotetyczne leczenie androgenowe) dodany do BSC – dodatkowy komparator.

Jako BSC wnioskodawca definiuje terapię składającą się z przetoczenia płytek krwi, przetoczenia czerwonych krwinek oraz cyklosporyny A, dozwolonej do stosowania w badaniach oceniających skuteczność wnioskowanej technologii.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Revolade oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora można uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revolade jest wskazany:

- do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP – immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – ang. *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.

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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu uwzględniono 3 badania prospektywne:

- Olnes 2012 / Desmond 2014 (rozszerzona faza badania NCT0092283 opisanego w publikacji Olnes 2012) – eksperymentalne, 2 fazy, jednoramienne, bez randomizacji, bez zaślepienia. W badaniu oceniano m.in. hematologiczną odpowiedź na leczenie u chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną i utrzymującą się trombocytopenią (liczba płytek krwi $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$) mimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (co najmniej 1 cykl leczenia opartego na ATG końskiej lub króliczej z cyklosporyną A). Okres leczenia (Olnes 2012): 12 tygodni (możliwość kontynuacji leczenia w przypadku uzyskania odpowiedzi). Okres obserwacji (Olnes 2012): wspólny z badaniem Desmond 2014 tj. do 30 miesięcy. Okres leczenia (Desmond 2014): 3-4 msc (tj. 12-16 tyg.). Okres obserwacji (Desmond 2014): do 30 miesięcy. Liczba pacjentów: w badaniu Olnes 2012 N=25 / w badaniu Desmond 2014 N=43 – 25

pacjentów z badania Olnes 2012 oraz 18 nowych pacjentów. Ocena jakości badania w skali NICE: 6/8 punktów;

- Winkler 2017 (NCT01891994) - eksperymentalne 2 fazy, jednoramienne - bez randomizacji i bez zaślepienia. W badaniu oceniano m.in. hematologiczną odpowiedź na leczenie u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną i cytopenią krwi obwodowej, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 cykl leczenia immunosupresyjnego opartego na ATG, alemtuzumabie lub cyklofosfamidzie. Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 5 lat. Liczba pacjentów: N=39 (abstrakt) / N=40 (rejestr badań klinicznych / Winkler 2019). Ocena jakości badania: niemożliwa do oszacowania, ponieważ badanie częściowo opublikowano w postaci abstraktu;
- Nance 2015 (dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych) - eksperymentalne 2 fazy, jednoramienne - bez randomizacji i bez zaślepienia. W badaniu oceniano m.in. hematologiczną (płytkową) odpowiedź na leczenie u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną lub postacią umiarkowaną i liczbą płytek krwi <30 000/ μ l. Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 3 lata. Liczba pacjentów: N=8 (abstrakt konferencyjny) / N=13 (rejestr badań klinicznych). Ocena jakości badania: niemożliwa do oszacowania, ponieważ badanie częściowo opublikowano w postaci abstraktu;

oraz badania o niższej wiarygodności:

- 7 retrospektywnych badań obserwacyjnych: Lengline 2018, Hwang 2018, Gill 2017, Fattizzo 2018 (dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych), Gomes 2017 (dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych), Patel 2016 (dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych), De Latour 2017 (dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych),
- 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.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono badania dotyczące jednego z komparatorów tj. danazolu:

- Chuhjo 2008 – prospektywne, eksperymentalne, 2 fazy, jednoramienne, bez randomizacji i bez zaślepienia, wieloośrodkowe (5 ośrodków klinicznych w Japonii). W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie u chorych z ciężką/ umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną, pierwotnie oporną na leczenie immunosupresyjne lub nawrotową po udanej terapii immunosupresyjnej (IST). Czas leczenia: 12 tygodni. Liczba pacjentów: N=16. Ocena jakości badania w skali NICE: 6/8 punktów;
- 2 opisy przypadków: Arai 2007, Hayashi 2001.

W niniejszej rekomendacji odstąpiono od przedstawiania wyników badań o najniższym poziomie wiarygodności (tj. opisów przypadków i badań retrospektywnych opublikowanych jedynie w formie abstraktów).

Skuteczność kliniczna

PROSPEKTYWNE BADANIA KLINICZNE

HEMATOLOGICZNA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE ELTROMBOPAGIEM

- Olnes 2012 / Desmond 2014

W badaniu Olnes 2012 11 z 25 (44%) pacjentów spełniło kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie dla co najmniej 1 linii komórkowej w 12. tyg. od rozpoczęcia leczenia:

- ✓ odpowiedź płytkowa: 9 pacjentów;
- ✓ odpowiedź erytroidalna: 2 pacjentów;
- ✓ odpowiedź neutrofilowa: 4 pacjentów;
- ✓ odpowiedź dwuliniowa: 4 pacjentów (2: płytkową + erytroidalną oraz 2: płytkową + neutrofilową).

Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie byli zależni od transfuzji koncentratów płytek krwi. 9 pacjentów z płytkową odpowiedzią hematologiczną po 12 tygodniach leczenia nie wymagało dalszych przetoczeń.

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 uzyskało tylko odpowiedź neutrofilową, a 2 przerwało dalszą terapię ze względu na działania niepożądane.

W badaniu Desmond 2014 6 z 18 dodatkowych pacjentów włączonych do rozszerzonej fazy badania Olnes 2012 spełniło kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie dla co najmniej 1 linii komórkowej.

Uwzględniając wynik z pierwszej kohorty (11 z 25), odpowiedź na leczenie uzyskało łącznie 17 z 43 (40%) pacjentów:

- ✓ odpowiedź płytkowa: 11 pacjentów;
- ✓ odpowiedź erytroidalna: 4 pacjentów;
- ✓ odpowiedź neutrofilowa: 8 pacjentów;
- ✓ odpowiedź dwuliniowa: 4 pacjentów (1 pacjent: płytkową + erytroidalną, 3 pacjentów: płytkową + neutrofilową)
- ✓ odpowiedź trójliniową: 1 pacjent.

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.

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).

- Winkler 2017

Zgodnie z wynikami opublikowanymi w abstrakcie konferencyjnym 19 z 39 pacjentów (49%) uzyskało płytkową odpowiedź na leczenie w 6. miesiącu stosowania eltrombopagu. Z tej grupy

5 pacjentów (26%) w 3. miesiącu po rozpoczęciu terapii nie uzyskało jeszcze odpowiedzi na leczenie.

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.

- Nance 2015

Zgodnie z wynikami opublikowanymi w abstrakcie konferencyjnym 3 z 8 pacjentów (38%) uzyskało całkowitą, płytkową odpowiedź na leczenie (definiowaną jako wzrost liczby płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ utrzymujący się przez 4 kolejne tyg.).

1 z 8 pacjentów (12,5%) uzyskał częściową odpowiedź na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie konieczności transfuzji koncentratów płytek krwi w czasie 12 tygodni leczenia i pierwszych 4 tyg. obserwacji).

U wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymywała się ona przez okres obserwacji wynoszący od 4 do 43 tygodni.

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 krwinek, a u 2 pacjentów raportowano również wzrost liczby neutrofilów $>1\ 500/\mu\text{l}$.

U kolejnych 2 pacjentów również wykazano poprawę w zakresie wzrostu bezwzględnej liczby neutrofilów. Łącznie u 50% chorych poddanych leczeniu eltrombopagiem obserwowano zwiększenie liczby neutrofilów względem wartości wyjściowych (900-3000/ μl), jak i brak konieczności dalszego podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

Z kolei na podstawie danych z clinicaltrials.gov 3 z 13 pacjentów (23%) uzyskało całkowitą, płytkową odpowiedź na leczenie. W okresie obserwacji wynoszącym około 3 lat, zgon z jakichkolwiek przyczyn wystąpił u 2 chorych (15,38%).

HEMATOLOGICZNA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE DANAZOLEM

- Chuhjo 2008

Zgodnie z wynikami badania 5 z 16 (31%) pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie (w tym 2 pacjentów z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (ang. *severe aplastic anaemia SAA*), u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia choroby do postaci umiarkowanej, ale pozostali oni nadal zależni od transfuzji krwi).

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW LECZONYCH ELTROMBOPAGIEM

- Desmond 2014

W badaniu 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 (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,001$), 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 (ang. *mental health* MCS) nie były istotne statystycznie. 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.

RETROSPEKTYWNE BADANIA KLINICZNE

- Lengline 2018

W badaniu 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, 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.

- Hwang 2018

W kohorcie B badania 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).

- Gill 2017

Z grupy 10 chorych włączonych do badania, 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 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.

Bezpieczeństwo

- Olnes 2012

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

Zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu (ang. *severe*), które prowadziły do hospitalizacji pacjentów obejmowały: ból brzucha i hipotensję ortostatyczną (u pacjenta z gastroparezą [zaburzonym opróżnianiem żołądkowym] związaną z cukrzycą, u którego przerwano leczenie eltrombopagiem na życzenie pacjenta); ciężką wysypkę skórą, 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 zaćmy u 1 pacjenta w 9. tygodniu leczenia spowodowało natychmiastowe przerwanie stosowania eltrombopagu, pomimo iż chory spełniał kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie, a zaćma nie mogła zostać potwierdzona w kolejnych badaniach kontrolnych.

- 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.

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 13/40 pacjentów (32,50%). Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem odnotowano u 1/40 pacjentów (2,50%).

Wśród poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *Serious Adverse Events* SAE) raportowano: gorączkę neutropeniczną u 4/10 pacjentów (10,00%), sepsę u 2/40 pacjentów (5,00%). Poszczególne SAE występujące u 1 pacjenta (2,50%) obejmowały: 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 *Clostridium difficile*, grypa, zakażenie gronkowcem, uraz czaszkowo-mózgowy, krwotok wewnątrzczaszkowy, ból głowy, kamica nerkowa, krwotok z jajników, krwawienie z nosa, umieszczenie cewnika, alloplastyka stawu biodrowego.

Pozostałe zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane) odnotowano u 39/40 pacjentów (97,50%).

- Nance 2015

W abstrakcie konferencyjnym opublikowanym w 2015 roku raportowano, że w czasie 12 tygodni leczenia eltrombopagiem, u żadnego z 8 pacjentów uczestniczących w badaniu nie obserwowano jakichkolwiek ciężkich 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.

- Lengline 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 zatorami płucnymi 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 ≥ 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 ≤ 100 mg/dobę nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, jako dodatkowe źródło informacji, uwzględniono wyniki nieopublikowanego badania klinicznego: NCT02148133 w zakresie profilu bezpieczeństwa stosowania ELT. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich 21 pacjentów (100%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 6 pacjentów (28,6%). Zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events* AE) stopnia 1 raportowano u 18 pacjentów (85,7%), stopnia 2 u 17 (81,0%), stopnia 3 u 9 (42,9%), stopnia 4 u 1 (4,8%) pacjenta. Nie odnotowano AE stopnia 5 oraz AE zakończonych zgonem.

Zgodnie z ChPL Revolade 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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang.

European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) odnaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii:

- FDA

Informacje przedstawione w ulotce informacyjnej opracowanej przez FDA w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Promacta zawierającego eltrombopag u chorych z niedokrwistością aplastyczną, pokrywają się z danymi dostępnymi w ChPL 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.

- EMA

W ramach podsumowania planu zarządzania ryzykiem (ang. *Summary of the risk management plan*) dla produktu leczniczego Revolade przedstawiono 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,
- 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.

Ograniczenia

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 zaślepiania (Olnes 2012/ Desmond 2014, Winkler 2017, Nance 2015), w których oceniano efektywność eltrombopagu w leczeniu SAA oraz 1 badanie prospektywne Chuhjo 2008 oceniające stosowanie jednego z wybranych komparatorów tj. danazolu w analogicznej populacji.

Do podstawowych ograniczeń badań włączonych do analizy klinicznej, wpływających na wiarygodność wnioskowania należą:

- bardzo mała liczebność pacjentów w badaniach (zakres: 13-43), co ogranicza możliwość uogólnienia wniosków dot. efektów terapii na całą populację docelową dla ocenianej technologii;
- badania II fazy uwzględnione w analizie klinicznej mają na celu przede wszystkim ustalenie dawkowania;
- niezgodności między kryteriami kwalifikacji do badań, a kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, dotyczące następujących kwestii rzutujących na możliwą różnicę w efektach pomiędzy przedstawionymi badaniami a praktyką kliniczną:
 - ✓ Wiek pacjentów włączanych do badań Desmond 2014 i Winkler 2017 (m. in. pacjenci niepełnoletni). Natomiast do programu lekowego będą włączani pacjenci dorośli;
 - ✓ W badaniu Nance 2015 dozwolone było zwiększenie dawkowania do 300 mg/dobę. Zgodnie z zapisami programu lekowego dawka rozpoczynająca wynosi 50 mg/dobę i dopuszcza się zwiększenie dawki do 150 mg/dobę;
 - ✓ W badaniu Chuhjo 2008 [62,5%] i Nance 2015 [nieznany odsetek] uczestniczyły osoby z umiarkowaną postacią AA. Natomiast do programu będą się kwalifikować chorzy z ciężką postacią AA;
 - ✓ Wystąpienie oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie stanowiło kryterium włączenia do badania Nance 2015. Z kolei w programie lekowym wskazano 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. Natomiast w programie lekowym wymagany jest brak kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W celu oceny użyteczności kosztów produktu leczniczego Revolade (eltrombopag ELT) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis* CUA).

W analizie uwzględniono dorosłych chorych opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub przebyte wcześniejsze intensywne leczenie i przy braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorców) w 20-letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym.

Jako komparator dla ELT przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (ang. *best supportive care* BSC). Dodatkowo jako terapię alternatywną przyjęto BSC + danazol.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie 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).

Ze względu na fakt, iż oszacowania z perspektywy NFZ i wspólnej są bardzo zbliżone, przedstawiono jedynie wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ELT + BSC przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z BSC w wysokości [redacted]. Stosowanie ocenianej interwencji jest przy tym droższe od komparatora o ok. [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w ustawie o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego:

[Redacted]

W ramach analiz wrażliwości przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności mają założenia dotyczące:

[Redacted]

Ograniczenia

W analizie ekonomicznej przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie analizy klinicznej. Zatem ograniczenia analizy klinicznej odnoszą się również do analizy ekonomicznej.

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.

Założono, że 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.

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 odmiennej 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 ścisłej 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 globulinę antytymocytową (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).

Należy zwrócić 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 m.in. alternatywna wartość wagi użyteczności, minimalny horyzont czasowy, minimalna wartość wieku pacjenta, przyjęcie alternatywnego komparatora (danazol + BSC). Przyjęcie ww. parametrów powoduje [REDAKTOWANE].

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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanymi komparatorami w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wyznaczył cenę maksymalną brutto poprzez zrównanie CURów (to jest z uwzględnieniem efektu klinicznego) i tak wyznaczona cena maksymalna wynosi:

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczania wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa kwalifikująca się w każdym roku do stosowania wnioskowanej technologii wynosi [redacted]. Wnioskodawca zakłada [redacted].

W modelu uwzględniono koszty medyczne analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wydatki związane z finansowaniem ocenianej technologii wyniosą:

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki mają parametry dotyczące:

[redacted] zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów stosujących elektrombopag [redacted]

- uwzględnienia skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii na podstawie badania Lengline 2018
- uwzględnienia zakresu zmienności dawki podtrzymującej eltrombopagu

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące kwestie:

- Dane, na których oparto wyliczenia dotyczące populacji zostały . 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 .
- Roczna wielkość dostawy nie zaspokaja potrzeb wynikających ze sprzedaży oszacowanej w BIA.
Założenia te znacznie przewyższają roczną wielkość dostawy zaproponowaną we wniosku. Dostawa nie pokrywa sprzedaży nawet w wariancie minimalnym.

Obliczenia Agencji

Ze względu na fakt, iż populacja wyliczona przez Agencję jest większa niż populacja zaproponowana przez wnioskodawcę, Agencja przedstawiła dodatkowy scenariusz uwzględniający

Zgodnie z oszacowaniami Agencji do stosowania wnioskowanej technologii kwalifikować się będzie w Polsce każdego roku

Wydatki inkrementalne w wariancie uwzględniającym

Wyniki są zbliżone do wyników uzyskanych w wariancie maksymalnym analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na ograniczenia analizy klinicznej zasadne jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka opartego o odpowiedź kliniczną, np. w postaci zwrotu kosztów leczenia w przypadku nie osiągnięcia przez pacjenta odpowiedzi klinicznej.

Ponadto z uwagi na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej ([REDAKTOWANE] , założenia faworyzujące ocenianą technologię), [REDAKTOWANE] i obniżyć efektywną cenę leku.

Jednocześnie, ze względu na ograniczenia analizy klinicznej związane z brakiem wysokiej jakości badań nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem i rzadki charakter choroby, zasadne wydaje się wprowadzenie rejestru medycznego. Rejestr powinien zawierać wyniki terapii oraz dane nt. bezpieczeństwa stosowania leku, co umożliwi ocenę efektów zdrowotnych u pacjentów stosujących ocenianą technologię.

Uwagi do programu lekowego

W opinii eksperta klinicznego przedstawiono następujące uwagi do zapisów projektu programu lekowego w odniesieniu do:

- kryteriów kwalifikacji – wątpliwości dotyczące jednego z kryteriów tj. braku nieprawidłowości cytogenetycznych dotyczących chromosomu 7,
- badań przy kwalifikacji do leczenia – nieuwzględnienia wykluczenia napadowej nocnej hemoglobinurii (ang. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* PNH), która nakłada się na AA,
- kryteriów wyłączenia – w większości badań okres braku odpowiedzi na leczenie to 12 tygodni, a nie 16 jak zaproponowano w treści programu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania mające na celu uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego:

[REDAKTOWANE]

Wdrożenie proponowanych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika związane z refundacją ceny produktów Revolade.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z anemią aplastyczną, w tym 1 polskie:

- Praktyka Hematologiczna 2016 (Polska);

- South Yorkshire Regional Haemato-oncology Network and BMT Programme SYRHON 2018 (Wielka Brytania);
- British Society for Haematology BCSH 2016 (Wielka Brytania).

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną dotyczącą finansowania eltrombopagu w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (ang. *Severe aplastic anaemia* SAA), wydaną przez francuską agencję (Haute Autorité de Santé HAS 2016). Natomiast pozostałe odnalezione informacje dotyczyły braku możliwości wydania rekomendacji/braku refundacji z powodu nie złożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku (Scottish Medicines Consortium SMC 2016, All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2016, National Institute for Health and Care Excellence 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Revolade są finansowane w 20 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 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 do Polski PKB.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.04.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4395.2018.15.MN; PLR.4600.4394.2018.15.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235; Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 51/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”;
2. Raport nr OT.4331.15.2019. Wniosek o objęcie refundacją leków Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14.06.2019 r.