



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

**Revolade (eltrombopag)**  
**we wskazaniu:**

ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)  
z rozwinięciem choroby GVHD

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.48.2020

Data ukończenia: 27.05.2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited 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 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. absolute neutrophil count)
<b>CD 34+ boost</b>	Wlew wyizolowanych komórek CD 34+
<b>CML</b>	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myelogenous leukemia)
<b>CMV</b>	Cytomegalowirus
<b>DAC</b>	Schemat leczenia składający się z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny
<b>DIL</b>	Wlew limfocytów dawcy (ang. donor lymphocyte infusion)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FluBu4</b>	Schemat leczenia składający się z fludarabiny i busulfanu
<b>GVHD</b>	Choroba przeszczep przeciw biocy (ang. Graft-Versus-Host Disease)
<b>Haplo</b>	Dawca haploidentyczny (ang. haplo-identical donor)
<b>HD-AraC</b>	Wysokodawkowa cytarabina
<b>HSCT</b>	Transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
<b>IMF</b>	Idiopatyczne włóknienie szpiku (ang. idiopathic myelofibrosis)
<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. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MDS</b>	Zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome)
<b>MM</b>	Szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma)
<b>MRD</b>	Zgodny dawca rodzinny (ang. matched related donor)
<b>MUD</b>	Zgodny dawca niespokrewniony (ang. matched unrelated donor)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PGF</b>	
<b>PoGF</b>	Zła funkcja przeszczepu (ang. poor graft function)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>SAA</b>	Ciężka niedokrwistość aplastyczna (ang. severe aplastic anemia)
<b>SC MTX + ATG</b>	Metotreksat podany podskórnie + globulina antytymocytarna
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>TPO-RA</b>	Agoniści receptora trombopoetyny (ang. thrombopoietin receptor agonist)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny .....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia .....	12
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>13</b>
3.1. Przegląd Agencji.....	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.1.4. Wyniki badania Rudakova 2019 .....	17
3.1.5. Dodatkowe informacje.....	19
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>21</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>22</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>25</b>
<b>8. Piśmiennictwo.....</b>	<b>26</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>27</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	27

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 5 maja 2020 r., znak PLD.4530.1101.2020.AK (data wpływu do Agencji 05.05.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Na podstawie korespondencji z MZ doprecyzowującej zlecenie, rozmowy z lekarzem, który wypełnił wniosek stanowiący podstawę ww. zlecenia oraz opinii prof. Krawczyk-Kuliś stwierdzono, że **niniejsza ocena dotyczy populacji z *poor graft function*, tj. złą funkcją przeszczepu po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym szpiku z powodu ostrej białaczki szpikowej, z rozwinięciem choroby GVHD.**

Zastosowanie eltrombopagu w rozpatrywanej populacji docelowej nie było dotychczas oceniane przez Agencję.

## Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML, acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy. Dla większości chorych z AML < 60 r.ż. allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) jest metodą leczenia związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu.

**Zła funkcja przeszczepu (ang. *poor graft function*, PGF)** jest zagrażającym życiu powikłaniem występującym u pacjentów po allo-HSCT. PGF jest definiowana jako ciężka cytopenia co najmniej dwóch linii komórkowych po allo-HSCT z obecnością niedokrwistości aplastycznej szpiku kostnego z pełnym chimeryzmem. Może wystąpić w wyniku długotrwałego upośledzenia samoodnawiania i proliferacji HSC spowodowanego przewlekłą ekspozycją na IFN- $\gamma$  podczas przewlekłych stanów zapalnych, takich jak GVHD lub infekcje wirusowe. GVHD jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepem lub rozwijających się z niego, skierowanej przeciwko antygenom biorcy.

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~65 lat. Zapadalność roczna wynosi 3-4/100 000 i wzrasta z wiekiem z ~1/100 000 osób w wieku 30-35 lat do >10/100 000 osób po 65 r.ż.

Ostra aGVHD rozwija się pomimo rutynowo stosowanej profilaktyki u 30–50% biorców po alloHCT, a w stopniu ciężkim – u 10-20%. Przewlekła cGVHD rozwija się u 50-60% chorych, zwykle między 3. a 24. miesiącem po transplantacji.

PGF występuje u 5-27% pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT.

## Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ekspert kliniczna prof. Małgorzata Krawczyk-Kuliś, która przekazała Agencji opinię w sprawie niniejszej oceny, jako skutki następstw rozpatrywanego wskazania wymieniła: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji i obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia – Marotta 2019 – jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące 12 pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), z trwałą cytopenią z powodu złej funkcji przeszczepu (PoGF, ang. persistent cytopenia due to poor graft function) leczonych eltrombopagiem. Przyczyny wykonania HSCT w przypadku pacjentów biorących udział w badaniu były różne (u 5/12 chorych związane z AML). Obecność GVHD równocześnie ze złą funkcją przeszczepu dotyczyła 7/13 (53,8%) chorych (w tym ostra postać GVHD w przypadku 5 pacjentów). Z tych względów populacja biorąca udział w badaniu jest szersza niż wnioskowana.

W badaniu odnotowano 3 zgony. Roczny odsetek przeżycia całkowitego wg autorów publikacji Marotta 2019 wyniósł 69%.

U 6 z 12 pacjentów (50,0%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, definiowaną jako liczba płytek krwi  $> 80\ 000/\mu\text{L}$  oraz jeśli dotyczy: poziom hemoglobiny  $> 110\ \text{g/l}$  i bezwzględna liczba neutrofilów – ANC  $> 1500/\mu\text{l}$ . Natomiast u jednego pacjenta (8,3%) stwierdzono odpowiedź częściową (liczba płytek krwi  $> 20\ 000/\mu\text{l}$ , poziom hemoglobiny  $> 10,0\ \text{g/dl}$ , ANC  $> 1000/\mu\text{l}$  przy wartościach poniżej kryterium odpowiedzi całkowitej). Spośród 7 pacjentów odpowiadających na leczenie, u 6 zaprzestano leczenia eltrombopagiem – pacjenci uzyskali odpowiedź hematologiczną bez nawrotu.

W przypadku 7/12 (58,3%) pacjentów PoGF obejmowało również niedokrwistość. Po leczeniu eltrombopagiem niedokrwistości nie stwierdzono u 4/7 (57,1%) chorych, w jednym przypadku natomiast zaobserwowano poprawę. Natomiast neutropenię początkowo raportowano u 3/12 (25,0%) pacjentów – po okresie leczenia zaś u 2 chorych, w tym u jednego o mniejszym stopniu nasilenia.

U żadnego pacjenta nie przerwano leczenia eltrombopagiem z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano również klinicznie istotnych nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby. U jednego pacjenta zaobserwowano przebarwienie skóry, pacjent ten miał znacznie podwyższony poziom żelaza.

#### Dowody dodatkowe, skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnej

Dodatkowo, w celu poszerzenia dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu w analizowanej populacji, jak również odniesienia się do porównawczej oceny eltrombopagu i technologii alternatywnej – romiplostymu w raporcie przedstawiono wyniki jednoramiennego badania obserwacyjnego Rudakova 2019, w którym oceniano stosowanie ww. agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) w populacji chorych ze złą funkcją przeszczepu. Wyniki tego badania nie zostały przedstawione w podziale na stosowany TPO-RA (z tego względu badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu).

Badanie Rudakova 2019 zostało również przeprowadzone w populacji szerszej niż oceniana. Ostrą chorobę GVHD w stopniu 3-4 stwierdzono w 42% przypadków. W badaniu uczestniczyło 11 (35,5%) chorych z ostrą białaczką szpikową. W przypadku 13 (41,9%) pacjentów PGF obejmowało cytopenię w ramach trzech linii komórkowych, u 10 (32,3%) zaś w dwóch liniach komórkowych.

Roczne prawdopodobieństwo przeżycia chorych od rozpoczęcia terapii TPO-RA wyniosło 60% (95% CI: 40;76). Zidentyfikowano istotną statystycznie różnicę w zakresie prawdopodobieństwa przeżycia między grupą chorych odpowiadających na leczenie TPO-RA a chorymi, którzy nie odpowiedzieli na terapię: 78% (95% CI: 47; 93) vs 33% (95% CI: 12; 56),  $p=0,004$ .

Odpowiedź na leczenie stwierdzono w przypadku 16 (51,6%) chorych uczestniczących w badaniu Rudakova 2019, z czego całkowita odpowiedź dotyczyła 4 pacjentów (12,9%). W przypadku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie mediana wzrostu ANC wyniosła  $1,7 \times 10^9/\text{l}$  ( $0,1-5,6 \times 10^9/\text{l}$ ), natomiast mediana wzrostu liczby płytek krwi  $20 \times 10^9/\text{l}$  ( $2-205 \times 10^9/\text{l}$ ).

**Autorzy publikacji Rudakova 2019 wskazali, że odpowiedź na leczenie była podobna w przypadku obu leków.** Ponadto nie stwierdzono wpływu występowania GVHD stopnia 3-4 na odpowiedź na leczenie.

TPO-RA były dobrze tolerowane i nie stwierdzono toksyczności 3-4 stopnia. W przypadku eltrombopagu odnotowano jeden przypadek hepatotoksyczności 2 stopnia, który nie wymagał jednak przerwania terapii.

#### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Rozpatrywane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku Revolade. Niemniej, z uwagi na fakt podobieństwa mechanizmu złej funkcji przeszczepu do anemii aplastycznej w niniejszym raporcie przedstawiono ocenę przeprowadzoną przez EMA dotyczącą relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania eltrombopagu 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. W opinii EMA korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego Revolade przewyższają ryzyko z nim związane.

Ekspert kliniczna – prof. Krawczyk-Kuliś w ramach oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania eltrombopagu przywołała wyniki badania Yuan 2019 (badanie nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu przeprowadzonego przez analityków Agencji ze względu na kryterium populacji). Wśród 13 przypadków opisanych w badaniu nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, a także nie odnotowano wystąpienia zakrzepicy i włóknienia szpiku.

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych, które odnosiłyby się do postępowania w przypadku wystąpienia złej funkcji przeszczepu. Odnalezione wytyczne dotyczące AML i GVHD (European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT 2020, European Society for Medical Oncology – ESMO 2020, National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2020) nie poruszały kwestii możliwości wystąpienia i postępowania w przypadku złej funkcji przeszczepu.

W ramach konsultacji telefonicznej z lekarzem, który wypełnił wniosek stanowiący podstawę niniejszej oceny zostały wskazane dwie opcje terapeutyczne stosowane w podobnych przypadkach: CD34+ boost oraz agoniści receptora trombopoetyny – Revolade (eltrombopag) i Nplate (romiplostym). Z rozmowy wynikało, że pierwsza opcja ze względu na stan pacjentki nie ma zastosowania w tej sytuacji. Romiplostym jako potencjalna technologia alternatywna został również wskazany przez prof. Krawczyk-Kuliś.

W obliczu zgodnych opinii ekspertów klinicznych co do możliwości zastosowania leku Nplate (romiplostym) w ocenianym wskazaniu, mimo braku odpowiednich wytycznych za technologię alternatywną dla eltrombopagu w populacji chorych ze złą funkcją przeszczepu po allo-HSCT z powodu AML i rozwinęciem choroby GVHD należy uznać romiplostym.

### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 6 opakowań leku Revolade po 28 tabletek po 50 mg, a jej koszt to [REDACTED] brutto (168 tabletek) dla jednego pacjenta.

Zwrócić należy uwagę, że wnioskowane dawkowanie nie jest tożsame z liczbą tabletek oraz mocą leku wskazaną we wniosku. Uwzględniając wnioskowane dawkowanie łączna liczba tabletek po 50 mg wyniesie 171 tabl. oraz 30 tabl. po 25 mg, a nie jak wskazano we wniosku 168 tabl. po 50 mg (6 opakowań po 28 tabl.).

Koszt uwzględniający wnioskowane dawkowanie 50 mg/dobę w dniach 1-14; 75 mg/dobę w dniach 15-29; 100 mg/dobę w dniach 30-43; 125 mg/dobę w dniach 44-58; 150 mg/dobę w dniach 59-86 wyniósłby na podstawie Obwieszczenia MZ 59 858,52 PLN brutto (55 031,22 PLN - 171 tabletek po 50 mg oraz 4 827,30 PLN - 30 tabletek po 25 mg). Uwzględniając natomiast koszt stosowania leku Revolade 50 mg na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ powyższy koszt wyniósłby [REDACTED] ([REDACTED] PLN – 171 tabletek po 50 mg oraz 4 827,30 PLN – 30 tabletek po 25 mg).

Koszt stosowania leku Nplate (romiplostym) oszacowano na podstawie danych kosztowych zaczerpniętych z serwisu internetowego Medycyna Praktyczna: koszt jednego opakowania leku Nplate wynosi 2 686,50 PLN brutto. Koszt 3 miesięcznej terapii przy założeniu średniej dawki 5 µg/kg/tydzień (na podstawie badania Rudakova 2019), średniej masy ciała pacjenta równej 70 kg (na podstawie publikacji Flynn 2017) wyniesie 48 912,50 PLN brutto.

Zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

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

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano opinię prof. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, w której ekspert wskazała liczebność populacji docelowej wynoszącą około 20 chorych rocznie, przy czym ta liczba odnosi się do pacjentów z ostrą białaczką szpikową i małopłytkowością po allo-HSCT z rozwinęciem GVHD. Należy zauważyć, że zła funkcja przeszczepu jest pojęciem węższym niż małopłytkowość, dlatego oszacowanie to należy uznać za wariant maksymalny.

Przy założeniu wskazanej wyżej liczebności populacji docelowej oraz liczby opakowań leku Revolade wskazanych w informacjach dodatkowych do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [REDACTED] brutto w przypadku kosztu eltrombopagu wskazanego w zleceniu MZ oraz 1 081 327,20 PLN w przypadku kosztu eltrombopagu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ.

Przy uwzględnieniu wnioskowanego dawkowania 50 mg/dobę w dniach 1-14; 75 mg/dobę w dniach 15-29; 100 mg/dobę w dniach 30-43; 125 mg/dobę w dniach 44-58; 150 mg/dobę w dniach 59-86, a zarazem konieczności zastosowania również leku Revolade w dawce 25 mg, koszt 3-miesięcznej terapii eltrombopagiem 20 pacjentów wyniósłby na podstawie Obwieszczenia MZ ok. 1,20 mln PLN (171 tabletek po 50 mg oraz 30 tabletek po 25 mg na pacjenta). Uwzględniając natomiast informacje dotyczące kosztu leku Revolade 50 mg ze zlecenia MZ, powyższy koszt wyniósłby ok. [REDACTED]

Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną – lekiem Nplate (romiplostym) wynoszą 978 250 PLN przy uwzględnieniu kosztu na podstawie danych pozyskanych z serwisu internetowego Medycyna Praktyczna.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia, przyjętej średniej masy ciała pacjentów, zastosowanego dawkowania.

**Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 5 maja 2020 r., znak PLD.4530.1101.2020.AK (data wpływu do Agencji 05.05.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wraz ze zleceniem przekazano dodatkowe informacje dot. pacjentki, dla której wniosek stał się podstawą ww. zlecenia:

- pacjentka leczona z powodu ostrej białaczki szpikowej: indukcja DAC, konsolidacja HD-AraC, kondycjonowanie FluBu4; profilaktyka GVHD cyklosporyna A + SC MTX + ATG<sup>1</sup>
- leczenie ostrej GVHD: metyloprednizolon, ruksolitynib, metyloprednizolon + sirolimus, fotoforeza zewnątrzustrojowa (ECP)
- przeznaczenie eltrombopagu: leczenie utrzymującej się u pacjentki pancytopenii obwodowej

Dnia 15 maja 2020 r. uzyskano doprecyzowanie zlecenia przez MZ. W nadesłanej korespondencji poinformowano, że dokładne wskazanie zawarte w ww. wniosku, to *Ostra białaczka szpikowa. Stan po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego od dawcy rodzinnego. Choroba przeszczep przeciw biorcy (late acute GVHD/overlap). Zła funkcja przeszczepu (poor graft function) – aplazja / hypoplazja szpiku po allogenicznej transplantacji. Brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. Nietolerancja inhibitorów kalcyneuryny z powodu mikroangiopatii poprzyszczepowej. Kod ICD-10 określono na C92.0.*

Ponadto w wyniku przeprowadzonej rozmowy z lekarzem prowadzącym w celu doprecyzowania wskazania, uzyskano poniżej informacje:

- u pacjentki rozwinęła się ostra GVHD z zajęciem przewodu pokarmowego. W I linii zastosowano steroidy, w II linii ruksolitynib – doszło do krwotocznego zapalenia pęcherza, z tego względu powrócono do steroidoterapii
- u pacjentki utrzymywała się remisja białaczki, GVHD nie spełniała kryterium ostrej GVHD z uwagi na fakt, że minęła 100. doba po przeszczepieniu, jednak występowały cechy ostrej GVHD – lekarz prowadzący określił to jako late acute GVHD/overlap, wskazano również, że trudno określić czy choroba ta miała charakter sterydozależny czy sterydooporny;
- ze względu na poor graft function zdecydowano o podaniu eltrombopagu (został podany z własnych środków), inną możliwą opcją w podobnych przypadkach jest tzw. CD34+ boost lub Nplate (romiplostin) – prawdopodobnie ze względu na stan pacjentki nie zdecydowano się na CD34+ boost;
- pacjentka, której dotyczy wniosek zmarła;
- wskazano na podobieństwo mechanizmu poor graft function do nabytej anemii aplastycznej.

Ankietowany ekspert kliniczny, prof. Krawczyk-Kuliś zaznaczyła, że wnioskowane wskazanie w brzmieniu „ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD” nie oddaje w pełni zakresu wskazań do zastosowania eltrombopagu, jaki wynika z informacji przekazanych przez MZ. Zaproponowane brzmienie wskazania to „ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD i złą funkcją przeszczepu”.

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że **niniejsza ocena dotyczy populacji z *poor graft function*, tj. złą funkcją przeszczepu po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym szpiku z powodu ostrej białaczki szpikowej, z rozwinięciem choroby GVHD.**

Lek Revolade był już wielokrotnie oceniany przez Agencję w następujących wskazaniach: pierwotna małopłytkowość immunologiczna z przeciwwskazaniem do wykonania splenektomii (ICD-10: D69.3), ciężka anemia aplastyczna (ICD-10: D61), wtórna małopłytkowość (ICD-10: D69.5), pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD-10 D69) u dorosłego pacjenta i przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD-10 D69.3).

<sup>1</sup> Protokół DAC - Schemat leczenia składający się z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny; HD-AraC – wysokodawkowa cytarabina; FluBu4 – schemat leczenia składający się z fludarabiny i busulfanu; SC MTX + ATG – metotreksat podany podskórnie + globulina antytymocytarna

Na podstawie powyższych informacji należy uznać, że zastosowanie eltrombopagu w rozpatrywanej populacji docelowej nie było dotychczas oceniane przez Agencję.

Produkt leczniczy Revolade jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.97 leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3) i B.98 leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3).

## 2.1. Problem zdrowotny

### ICD-10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa

#### Definicja

##### Ostra białaczka szpikowa

Ostra białaczka szpikowa (AML, acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Dla większości chorych z AML < 60 r.ż. allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) jest metodą leczenia związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu.

Źródło: PTOK 2013

##### Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

GVHD jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepem lub rozwijających się z niego, skierowanej przeciwko antygenom biorcy. Może wystąpić jedynie po alloHCT, choć po autoHCT opisywano objawy przypominające GVHD, co tłumaczy się pojawieniem limfocytów autoreaktywnych wobec własnych antygenów.

W zależności od obrazu klinicznego wyróżnia się 2 typy GVHD: ostrą (ang. acute GVHD – aGVHD) i przewlekłą (ang. chronic GVHD – cGVHD).

Podział ze względu na czas wystąpienia objawów:

- Klasyczna ostra GVHD (ang. Classic acute GVHD) – występująca w ciągu 100 dni od przeszczepu komórek krwiotwórczych (allo-HCT) i wykazuje cechy ostrego GVHD. Brakuje diagnostycznych i charakterystycznych cech przewlekłej GVHD.
- Trwała, nawracająca, ostra GVHD o późnym początku (ang. persistent, recurrent, late onset acute GVHD) – występująca po upływie 100 dni po allo-HCT z cechami ostrej GVHD. Brakuje diagnostycznych i charakterystycznych cech przewlekłej GVHD.
- Klasyczna przewlekła GVHD (ang. classic chronic GVHD) – może pojawić się w dowolnym momencie po allo-HCT. Obecne są cechy diagnostyczne i charakterystyczne przewlekłej GVHD. Brak cech ostrej GVHD.
- Późna ostra GVHD (ang. late acute GVHD) występuje po 100. dniu od przeprowadzenia przeszczepu, objawiająca się wysypką rumieniową lub plamisto-grudkową, nudnościami i wymiotami lub biegunką oraz cholestatycznym zapaleniem wątroby.
- Zespół nakładania się GVHD (ang. overlap syndrome) - może pojawić się w dowolnym momencie po allo-HCT z cechami zarówno przewlekłej GVHD, jak i ostrej GVHD.

##### Poor graft function

**Zła funkcja przeszczepu (ang. poor graft function, PGF)** jest zagrażającym życiu powikłaniem występującym u pacjentów po allo-HSCT. PGF jest definiowana jako ciężka cytopenia co najmniej dwóch linii komórkowych po allo-HSCT z obecnością niedokrwistości aplastycznej szpiku kostnego z pełnym chimeryzmem.

PGF może wystąpić w wyniku długotrwałego upośledzenia samoodnawiania i proliferacji HSC spowodowanego przewlekłą ekspozycją na IFN- $\gamma$  podczas przewlekłych stanów zapalnych, takich jak GVHD lub infekcje wirusowe.

Dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia PGF są: niewystarczający wlew krwiotwórczych komórek macierzystych, uszkodzenie zrębu wywołane przez schematy kondycjonujące, zwłóknienie szpiku kostnego, niedopasowanie HLA, niski poziom spokrewnienia dawcy, zastosowanie czynnika mielotoksycznego, takiego jak gancyklowir i wysoki poziom ferrytyny w surowicy przed przeszczepieniem.

Źródło: Ozdemir 2018

## Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~65 lat. Zapadalność roczna wynosi 3-4/100 000 i wzrasta z wiekiem z ~1/100 000 osób w wieku 30-35 lat do >10/100 000 osób po 65 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

Zapadalność rejestrowana na AML u dorosłych w roku 2014 wyniosła 1,6 tys. przypadków w Polsce, a współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności – 4,1. Liczbę chorych na AML w Polsce w 2014r. oszacowano na 4,2 tys.

Ostra aGVHD rozwija się pomimo rutynowo stosowanej profilaktyki u 30–50% biorców po alloHCT, a w stopniu ciężkim - u 10-20%. Przewlekła cGVHD rozwija się u 50-60% chorych, zwykle między 3. a 24. miesiącu po transplantacji. Czynniki ryzyka rozwoju GVHD: dawca nie w pełni zgodny w HLA lub niespokrewniony, starszy wiek biorcy lub dawcy, krew obwodowa jako źródło komórek krwiotwórczych, dawca płci żeńskiej dla biorcy płci męskiej, status serologiczny CMV (dawca lub biorca CMV-dodatni), dodatkowo w przypadku aGVHD - intensywność kondycjonowania, a w przypadku cGVHD - stan po splenektomii oraz wcześniejsze przebycie ostrej GVHD. cGVHD stanowi najczęstszą przyczynę zgonów niezwiązanych ze wznową choroby podstawowej. [Nelson 2019]

PGF występuje u 5-27% pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT.

Źródła: Szczeklik 2017, Budziszewska 2017

## Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Nasilenie ostrej GVHD określa się na podstawie oceny stopnia zajęcia skóry, wątroby i przewodu pokarmowego. GVHD stopnia I (A) charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, GVHD stopnia II (B) umiarkowanym, stopień III (C) uznaje się za ciężki, a stopień IV (D) zagrażający życiu. Pacjenci z umiarkowaną i ciężką odmianą GVHD charakteryzują się znacznie wyższą śmiertelnością w porównaniu z pacjentami z łagodną GVHD. Szacowany pięcioletni wskaźnik przeżycia pacjentów z ostrym GVHD stopnia III (C) i IV (D) wynosi odpowiednio 25% i 5%.

Źródła: Szczeklik 2017, Chao 2019

Powołując się na opinię eksperta wojewódzkiego prof. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś: *Utrzymująca się pancytopenia w tym małopłytkowość obniża jakość życia (pacjent wymaga częstych hospitalizacji w celu przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych i stosowania leczenia powikłań pancytopenii), prowadzi do niezdolności do samodzielnej egzystencji i może być powodem przedwczesnego zgonu.*

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje pochodzące z opinii prof. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś – eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Przedwczesny zgon	X

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	
Obniżenie jakości życia	X

Jako uzasadnienie obniżonej jakości życia prof. Krawczyk-Kuliś przytacza wynikającą z pancytopenii konieczność częstych hospitalizacji w celu przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych i stosowania leczenia powikłań pancytopenii.

### 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Revolade]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Revolade (eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg
Wnioskowane wskazanie	ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD*
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy Revolade jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku od 1 roku z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, primary immune thrombocytopenia) trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt leczniczy Revolade jest wskazany 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. Produkt leczniczy Revolade jest wskazany 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.
Wnioskowane dawkowanie	50 mg / dobę w dniach 1-14; 75 mg / dobę w dniach 15-29; 100 mg / dobę w dniach 30-43; 125 mg/dobę w dniach 44-58; 150 mg/dobę w dniach 59-86
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

\*Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ, pełne wskazanie podane we wniosku będącym podstawą zlecenia, to: ostra białaczka szpikowa. Stan po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego od dawcy rodzinnego. Choroba przeszczep przeciw biorcy (late acute GVHD/overlap). Zła funkcja przeszczepu (poor graft function) – aplazja / hypoplazja szpiku po allogenicznej transplantacji. Brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. Nietolerancja inhibitorów kalcyneuryny z powodu mikroangiopatii poprzyszczepowej. Kod ICD-10 określono na C92.0

#### Komentarz Agencji:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2 rozpatrywane wskazanie stanowi zła funkcja przeszczepu (ang. poor graft function) występująca po allo-HSCT z powodu AML z rozwinięciem GVHD. Lek Revolade nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu. Należy natomiast zauważyć, że jednym ze wskazań rejestracyjnych eltrombopagu jest nabyta ciężka anemia aplastyczna w przypadku chorych, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez lekarza, który złożył wniosek, stanowiący podstawę niniejszej oceny, jak i danymi literaturowymi, mechanizm złej funkcji przeszczepu jest zbliżony do mechanizmu anemii aplastycznej.

Źródło: Nampoothiri 2019

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania eltrombopagu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.05.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z ostrą białaczką szpikową po allogeniczej transplantacji szpiku kostnego z chorobą przeszczep przeciw biorcy (GVHD) i złą funkcją przeszczepu (poor graft function). W przypadku nieodnalezienia badań przeprowadzonych w populacji o charakterystyce w pełni zgodnej z ww. kryterium dopuszczano możliwość włączenia badań przeprowadzonych w populacji szerszej.	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	eltrombopag	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu lub listu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie obserwacyjne spełniające kryteria włączenia – Marotta 2019 (opis metodyki poniżej). Ponadto zdecydowano o dodatkowym włączeniu badania Rudakova 2019, w którym oceniano stosowanie agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA), do których należy eltrombopag w populacji chorych ze złą funkcją przeszczepu. Badanie Rudakova 2019 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na brak osobnych wyników dla grupy chorych leczonych eltrombopagiem. Jego wyniki zostaną jednak przedstawione w celu poszerzenia dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu w analizowanej populacji oraz odniesienia się do porównawczej oceny eltrombopagu i technologii alternatywnej – romiplostymu.

Badanie Marotta 2019 jest to jednośrodkowa, retrospektywna analiza 12 pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), z trwałą cytopenią z powodu złej funkcji przeszczepu (PoGF, ang. poor graft function), leczonych eltrombopagiem. Przyczyny wykonania HSCT

w przypadku pacjentów biorących udział w badaniu były różne (u 5/12 chorych związane z AML). Obecność GVHD równocześnie ze złą funkcją przeszczepu dotyczyła 7/12 (58,3%) chorych, (w tym ostra postać GVHD w przypadku 5 pacjentów). Z tych względów populacja biorąca udział w badaniu jest szersza niż wnioskowana.

**Tabela 4. Skrócona charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Marotta 2019</b>  <b>Źródło finansowania:</b>            b.d.</p>	<p>Badanie obserwacyjne retrospektywne, jednośrodkowe.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eltrombopag (Revolade) w dawce początkowej 50 mg na dzień, z wyjątkiem 2 pacjentów (313-allo i 314-allo), którzy zaczęli od 150 mg dziennie.</li> </ul> <p>U wszystkich pacjentów dawkę dostosowano na podstawie ilości składników krwi (ang. hematological counts), przy czym większości pacjentom zwiększano dawkę o 25 mg co 2–4 tygodnie, aż do maksymalnej dawki 150 mg na dobę. W przypadku uzyskania wyraźnej odpowiedzi hematologicznej dawkowanie zmniejszano o 50% i ewentualnie odstawiano.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u>            Mediana leczenia wyniosła 107 dni (przedział 28 – 155)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci po allo-HSCT, z przetrwałą cytopenią z powodu złej funkcji przeszczepu (PoGF, ang. to poor graft function);</li> <li>kryteria PoGF: obecność przetrwałej trombocytopenii (&lt; 20 000/<math>\mu</math>l) po &gt; 35 dniach od HSCT, z innymi cytopeniami lub bez nich, zajęcie linii erytroidalnej i mieloidalnej (przetrwała niedokrwistość hiporegeneracyjna: hemoglobina &lt; 10,0 g/dl i bezwzględna liczba retikulocytów &lt; 60 000/<math>\mu</math>L i przetrwała bezwzględna liczba neutrofilii &lt; 1000/<math>\mu</math>L), zaburzona hematopoeza wykazana w analizie szpiku kostnego, chimeryzm &gt;90%.</li> </ul> <p>Trzy kategorie PoGF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>związana ze zdarzeniami na tle immunologicznym (wszystkie przypadki z potwierdzoną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. Graft Versus Host Disease) w ciągu ostatnich 4 tygodni);</li> <li>związany z powikłaniami zakażenia i / lub leczeniem mielotoksycznym (wszystkie przypadki z reaktywacją cytomegalowirusa (CMV) i leczeni przeciw CMV w ciągu ostatnich 4 tygodni lub innych zakażeń)</li> <li>idiopatyczne</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wtórne niepowodzenie przeszczepu (ang. secondary graft failure), zdefiniowane jako późna utrata chimeryzmu lub mieszany chimeryzm.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            N=13            Charakterystyka pacjentów w tabeli poniżej.</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita odpowiedź na leczenie – zdefiniowana jako: liczba płytek krwi &gt; 80 000/<math>\mu</math>L, hemoglobina &gt; 110 g/l, bezwzględna liczba neutrofilii &gt; 1500/<math>\mu</math>l;</li> <li>odpowiedź częściowa: wartości poniżej progów opisanych w kryteriach odp. pełnej ale powyżej tych stanowiących kryteria kwalifikacji do PoGF - umiarkowana cytopenia</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów biorących udział w badaniu Marotta 2019.

**Tabela 5. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Marotta 2019**

Kod pacjenta	Wiek	Płeć	Choroba	Dawca
301-allo	49	K	SAA	MRD
310-allo	59	K	MDS	Haplo
242-allo	37	M	IMF	MUD
286-allo	46,3	K	CML	Haplo

Kod pacjenta	Wiek	Płeć	Choroba	Dawca
249-allo	38,6	K	ALL	Haplo
284-allo	57,3	K	AML	Haplo
277-allo	50	M	AML	Haplo
313-allo	26	K	AML	Haplo
287-allo	48	K	MM	MRD
298-allo	48,8	K	MDS	Haplo
305-allo	53	M	AML	Haplo
314-allo	67	K	AML	MUD

SAA - ciężka niedokrwistość aplastyczna, ang. severe aplastic anemia, MDS – zespół mielodysplastyczny ang. myelodysplastic syndrome, IMF - idiopatyczne włóknienie szpiku, ang. idiopathic myelofibrosis, CML - przewlekła białaczka szp kowa, ang. chronic myelogenous leukemia, ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, ang. acute lymphoblastic leukemia, AML – ostra białaczka szp kowa ang. acute myeloid leukemia, MM – szpiczak mnogi ang. multiple myeloma, MRD - zgodny dawca rodzinny, ang. matched related donor, MUD – zgodny dawca niespokrewniony, ang. matched unrelated donor, Haplo - dawca haploidentyczny, ang. haplo-identical donor.

W przypadku 6/12 (50%) chorych stwierdzono pierwotną postać PoGF, ponieważ nie osiągnęły poziomu płytek krwi > 20 000/ $\mu$ l w żadnym momencie po przeszczepieniu.

### Ograniczenia badań i analizy

- jedyne włączone do przeglądu badanie Marotta 2019 spełniające kryteria włączenia ma charakter obserwacyjny i retrospektywny, stanowi więc źródło danych niższej jakości;
- badanie Marotta 2019 dotyczy populacji szerszej niż docelowa, tzn. chorych ze złą funkcją przeszczepu niezależnie od choroby leżącej u podstaw przeprowadzenia allo-HSCT oraz współwystępowania GVHD: u 5/12 chorych przyczyną allo-HSCT była AML, natomiast obecność GVHD równocześnie ze złą funkcją przeszczepu dotyczyła 7/12 (58,3%) chorych, (w tym ostra postać GVHD w przypadku 5 pacjentów). Podobne ograniczenie dotyczy również włączonego dodatkowo badania Rudakova 2019 – ostrą chorobę GVHD w stopniu 3-4 stwierdzono u 42% chorych, w badaniu uczestniczyło 11 (35,5%) chorych z ostrą białaczką szpikową;
- zgodnie z dodatkowymi informacjami do zlecenia MZ podanie eltrombopagu u pacjenta, dla którego wniosek stał się podstawą zlecenia związane było z pancytopenią, dodatkowo chory otrzymał wcześniej przeszczep od dawcy rodzinnego. Tymczasem w badaniu Marotta 2019 PGF obejmowało również niedokrwistość w przypadku 7/12 (58,3%) pacjentów, neutropenię zaś jedynie u 3/12 (25,0%) chorych. Przeszczep wykonany u pacjentów włączonych do badania pochodził w większości od dawcy haploidentycznego (u 8/12 pacjentów). Podobnie w badaniu Rudakova 2019, tylko w przypadku 13 (41,9%) pacjentów PGF obejmowało cytopenię w ramach trzech linii komórkowych, u 10 (32,3%) zaś w dwóch liniach komórkowych. Wśród analizowanych badanych w przypadku 17 (54,8%) chorych przeszczep pochodził od dawcy niespokrewnionego, w 9 (29,0%) od dawcy haploidentycznego oraz w 5 (16,1%) – od dawcy spokrewnionego.;
- zaobserwowano różnice w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie w przypadku badania Marotta 2019 i dodatkowo włączonego badania Rudakova 2019 – wartości dotyczące zawartości poszczególnych składników krwi wyznaczające odpowiedź całkowitą były wyższe w badaniu Marotta 2019: płytki krwi > 80 000/ $\mu$ l vs  $\geq$  50 000/ $\mu$ l ( $50 \times 10^9/l$ ); hemoglobina > 110 g/l vs  $\geq$  80 g/l, ANC > 1500/ $\mu$ l vs  $\geq$  1000/ $\mu$ l ( $1,0 \times 10^9/l$ ). Ze względu na brak odpowiednich wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku złej funkcji przeszczepu, odniesienie się do powyższych różnic nie jest możliwe.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Wyniki dot. skuteczności

##### **Marotta 2019**

Terapia eltrombopagiem została rozpoczęta po medianie 79 dni (zakres 42-367) od przeprowadzenia HSCT. Mediana czasu leczenia eltrombopagiem wyniosła 107 dni (zakres 28-155). Leczenie rozpoczęto od dawki 50 mg na dobę (z wyjątkiem pacjentów 313-allo i 314-allo, którzy zaczęli od 150 mg dziennie), 4 pacjentów miało stopniowo zwiększaną dawkę eltrombopagu do 150 mg dziennie z powodu braku odpowiedzi. Mediana

dawki eltrombopagu wynosiła 60 mg/dzień (zakres 50-150), a mediana dawki skumulowanej – 5625 mg (zakres 1 400-21 000).

Do badania włączono 13 pacjentów z czego jeden pacjent z rozpoznaną pierwotną niewydolnością przeszczepu (ang. primary graft failure) nie został uwzględniony w analizie, pacjent ten nie zareagował na krótki cykl leczenia eltrombopagiem i otrzymał drugi ratunkowy HSCT od tego samego dawcy, ostatecznie pacjent zmarł z powodu ostrej GVHD.

#### Przeżycie całkowite

Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Marotta 2019 w obserwowanej kohorcie wystąpiły 3 zgony:

- 286-allo: z powodu nawracającej GVHD i zespołu niedrożności zatokowej wątroby, które doprowadziły do niewydolności wielonarządowej;
- 277-allo: z powodu infekcji płuc,
- 298-allo: z powodu wczesnych komplikacji po zakażeniu *Toxoplasma Gondii* z zajęciem płuc i OUN.

Roczny odsetek przeżycia całkowitego wg autorów publikacji Marotta 2019 wyniósł 69%. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali źródła rozbieżności podanego odsetka z liczbą zgonów – niezależnie od przyjęcia liczby obserwowanych chorych na 12 lub 13, odsetek rocznego przeżycia przy zaraportowanej liczbie zgonów jest wyższy niż 69%.

#### Odpowiedź na leczenie

U 6 z 12 pacjentów (50,0%) uzyskano całkowitą odpowiedź, natomiast częściową u jednego pacjenta (8,3%). Spośród 7 pacjentów odpowiadających na leczenie, u 6 zaprzestano leczenia eltrombopagiem – pacjenci uzyskali odpowiedź hematologiczną bez nawrotu. Pacjent 242-allo, który miał masywne powiększenie śledziony z powodu idiopatycznego zwłóknienia szpiku przed HSCT, wymagał ponownego podania eltrombopagu w dawce podtrzymującej 50 mg, aby utrzymać liczbę płytek krwi.

Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Marotta 2019 czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił min. 4 tygodnie – po tym okresie obserwowano dalszą poprawę.

**Tabela 6. Wyniki badania Marotta 2019: charakterystyka pacjentów oraz wyniki leczenia**

Kod pacjenta	Choroba	Ogólny stopień nasilenia cGVHD wg. NIH <sup>2</sup>	Stopień nasilenia aGVHD (0-4) <sup>3</sup>	Średnia dawka dzienna eltrombopagu [mg]	Dawka skumulowana [mg]	Czas trwania leczenia [dni]	Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (CR, PR, NR) [dni]	Odpowiedź na leczenie
301-allo	SAA	żaden	0	75	8 400	112	nd	NR
310-allo	MDS	łagodna	II	50	2 550	51	28	CR
242-allo	IMF	żaden	0	70	9 275	133	70	CR
286-allo	CML	nd	IV	50	1 400	28	nd	NR

<sup>2</sup>NIH - National Institutes of Health, stopień nasilenia GVHD:

- **łagodny**: bez istotnego pogorszenia funkcjonowania chorego, zajęcie tylko 1-2 narządów (z wyjątkiem płuc), maksymalne zaawansowanie narządowe stopnia 1;
- **umiarkowany**: znaczne zaburzenie funkcjonowania, ale bez inwalidztwa, zajęcie 3 i więcej organów z zaawansowaniem maksymalnym stopnia 1 lub jeden narząd z maksymalnym zaawansowaniem stopnia 2, zaawansowanie w płucach maksymalnie stopnia 1,
- **ciężki**: ciężkie zaburzenie funkcjonowania (inwalidztwo), zaawansowanie w jakimkolwiek organie stopnia 3, w płucach wystarczająco zaawansowanie stopnia 2.

Źródło: *Zauch* 2007

<sup>3</sup>Skala oceny nasilenia aGVHD, stopień nasilenia:

- I - zajęcie skóry w stopniu 1, brak zajęcia wątroby lub jelit
- II - zajęcie skóry w stopniu 2, zajęcie jelit lub wątroby w stopniu od 1 do 2;
- III - zajęcie skóry, wątroby lub jelit w stopniu 3;
- IV - zajęcie skóry, wątroby lub jelit w stopniu 4

Ocena: skóra: 1 - wysypka plamisto-grudkowa na mniejszej, niż 25% powierzchni ciała, 2 - wysypka plamisto-grudkowa na 25% - 50% powierzchni ciała, 3 - uogólniona erytrodermia, 4 - uogólniona erytrodermia odmiana pęcherzowa ze złuszczeniem; układ pokarmowy (stopień nasilenia biegunki): 1 - biegunka 500 do 1000 ml/dzień, 2 - biegunka 1000 do 1500 ml/dzień, 3 - biegunka 1500 do 2000 ml/dzień, 4 - biegunka > 2000 ml/dzień lub ból lub niedrożność jelit; wątroba (całkowite stężenie bilirubiny w krwi): 1 - 2 do 3 mg/dl, 2 - od 3 do 6 mg/dl, 3 - od 6 do 15 mg/dl, 4 - > 15 mg/dl; \

Źródło: *Chao* 2019



Kod pacjenta	Choroba	Ogólny stopień nasilenia cGVHD wg. NIH <sup>2</sup>	Stopień nasilenia aGVHD (0-4) <sup>3</sup>	Średnia dawka dzienna eltrombopagu [mg]	Dawka skumulowana [mg]	Czas trwania leczenia [dni]	Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (CR, PR, NR) [dni]	Odpowiedź na leczenie
249-allo	ALL	żaden	0	50	7 100	142	nd	NR
284-allo	AML	żaden	0	50	3 500	70	36	CR
277-allo	AML	umiarkowana	II	78	9 550	122	23	CR
313-allo	AML	nd	II	150	21 000	140	nd	NR
287-allo	MM	żaden	II	89	13 750	155	120	CR
298-allo	MDS	łagodna	I	50	3 550	71	nd	NR
305-allo	AML	nd	I	50	5 100	102	40	CR
314-allo	AML	nd	I	150	6 150	41	18	PR

cGVHD - przewlekła choroba przeszczep przeciw biorcy, ang. chronic graft versus host disease, aGVHD – ostra choroba przeszczep przeciw biorcy ang. acute graft versus host disease, SAA - ciężka niedokrwistość aplastyczna, ang. severe aplastic anemia, MDS – zespół mielodysplastyczny ang. myelodysplastic syndrome, IMF - idiopatyczne włóknienie szpiku, ang. idiopathic myelofibrosis, CML - przewlekła białaczka szpikowa, ang. chronic myelogenous leukemia, ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, ang. acute lymphoblastic leukemia, AML – ostra białaczka szpikowa ang. acute myeloid leukemia, MM – szpiczak mnogi ang. multiple myeloma, NR – brak odpowiedzi, PR – odpowiedź częściowa, CR – całkowita odpowiedź

W przypadku 7/12 (58,3%) pacjentów PoGF obejmowało również niedokrwistość. Po leczeniu eltrombopagiem niedokrwistości nie stwierdzono u 4/7 (57,1%) chorych, w jednym przypadku natomiast zaobserwowano poprawę. Natomiast neutropenię początkowo raportowano u 3/12 (25,0%) pacjentów – po okresie leczenia zaś u 2 chorych, w tym u jednego o mniejszym stopniu nasilenia.

Spośród analizowanych pacjentów z PoGF w przypadku 5 stwierdzono prawdopodobną przyczynę immunologiczną (np. GVHD), u 8 chorych PoGF mogła być związana z infekcją lub stosowanym leczeniem, a 3 pacjentom przypisano postać idiopatyczną. Odpowiedź hematologiczną na eltrombopag stwierdzono odpowiednio u 3/5 (60%), 5/8 (62%) oraz 1/3 (33%) chorych z poszczególnych grup. Autorzy publikacji Marotta 2019 zauważają, że w każdym przypadku zaobserwowana odpowiedź mogła być choć częściowo związana z poprawą w zakresie lub całkowitym ustaniem przyczyn leżących u podłoża cytopenii.

### Wyniki dot. bezpieczeństwa

U żadnego pacjenta nie przerwano leczenia eltrombopagiem z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano również klinicznie istotnych nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby. U jednego pacjenta zaobserwowano przebarwienie skóry, pacjent ten miał znacznie podwyższony poziom żelaza.

### 3.1.4. Wyniki badania Rudakova 2019

Dodatkowo, w celu poszerzenia dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu w analizowanej populacji, jak również odniesienia się do porównawczej oceny eltrombopagu i technologii alternatywnej – romiplostymu poniżej przedstawiono opis i wyniki jednoramiennego badania obserwacyjnego Rudakova 2019, w którym oceniano stosowanie ww. agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) w populacji chorych ze złą funkcją przeszczepu. Wyniki tego badania nie zostały przedstawione w podziale na stosowany TPO-RA.

Tabela 7. Charakterystyka badania Rudakova 2019

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Rudakova 2019</b> <b>Źródło finansowania:</b> brak informacji	Retrospektywne, jednoosrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>eltrombopag (Revolade) – mediana dawki: 50 mg/dzień (50-150 mg);</li> <li>romiplostym (Nplate) – mediana dawki 5 µg/kg/tydzień (3-5</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>trombocytopenia &lt; 20x10<sup>9</sup>/l wraz ze współtowarzyszącą cytopenią w innych hematopoetycznych liniach komórkowych;</li> <li>chimeryzm ≥ 90%;</li> <li>brak oznak nawrotu choroby</li> </ul>	<u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS (ang. overall survival) – przeżycie całkowite: czas od podania TPO-RA do daty ostatniego kontaktu lub zgonu;</li> <li>wskaźnik odpowiedzi –</li> </ul>

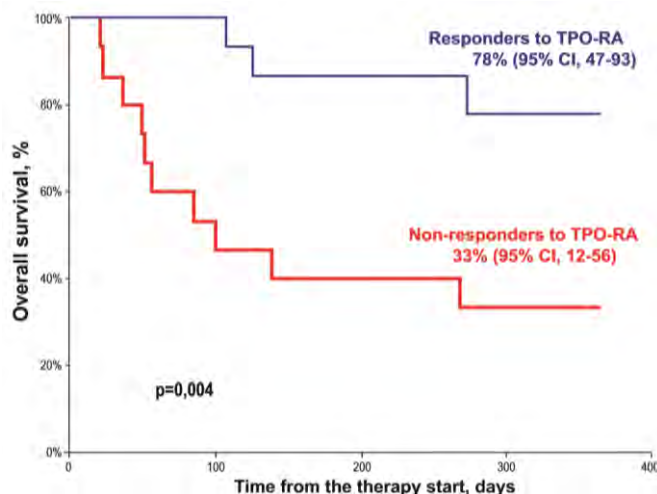
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	µg/kg/tydzień). <u>Czas obserwacji:</u> Mediana czasu leczenia TPO-RA: 3 tyg. (1-48 tyg.)	podstawowej lub odrzucenia przeszczepu. <u>Liczba pacjentów</u> N=31 ELT: N=14 ROM: N=17 Mediana wieku: 22 lata (18 – 56) 9 pacjentów oprócz TPO-RA stosowało inne leki: rytuksymab: N=8 DLI: N=3 CD 34+ boost: N=1	kryteria odpowiedzi: - całkowita: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ , hemoglobina $\geq 80$ g/l; - częściowa: ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$ , hemoglobina $\geq 70$ g/l; - brak odpowiedzi: ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ , płytki krwi $< 20 \times 10^9/l$ , hemoglobina $< 70$ g/l.

ANC – ang. absolute neutrophil count, bezwzględna liczba neutrofilii; CD 34+ boost – wlew wyizolowanych komórek CD 34+; DLI – ang. donor lymphocyte infusion, wlew limfocytów dawcy, TPO-RA – ang. thrombopoietin receptor agonist, agonści receptora trombopoetyny

Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Rudakova 2019 w przypadku 13 (41,9%) pacjentów PGF obejmowało cytopenię w ramach trzech linii komórkowych, u 10 (32,3%) zaś w dwóch liniach komórkowych. Ostrą chorobę GVHD w stopniu 3-4 stwierdzono w 42% przypadków. W badaniu uczestniczyło 11 (35,5%) chorych z ostrą białaczką szpikową. Rozkład typu przeszczepu wyglądał następująco: 17 (54,8%) przeszczep od dawcy niespokrewnionego, 9 (29,0%) przeszczep od dawcy haploidentycznego oraz 5 (16,1%) – przeszczep od dawcy spokrewnionego.

### Przeżycie całkowite

W publikacji Rudakova 2019 podano, że roczne prawdopodobieństwo przeżycia chorych od rozpoczęcia terapii TPO-RA wyniosło 60% (95% CI: 40;76). Zidentyfikowano istotną statystycznie różnicę w zakresie prawdopodobieństwa przeżycia między grupą chorych odpowiadających na leczenie TPO-RA a chorymi, którzy nie odpowiedzieli na terapię: 78% (95% CI: 47; 93) vs 33% (95% CI: 12; 56),  $p=0,004$ , co zostało przedstawione na poniższym wykresie.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie w badaniu Rudakova 2019

W momencie analizy 18 spośród 31 (58,1%) analizowanych pacjentów nie żyło. Najczęstszą przyczyną zgonu były komplikacje związane z infekcjami – dotyczyły 11/18 (61,1%) zgonów, z czego 8/11 (72,7%) chorych nie wykazało odpowiedzi na leczenie. Pozostałe zgony były związane z nawrotem choroby – 4 przypadki oraz ostrą chorobą GVHD – 3 chorych.

### Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie stwierdzono w przypadku 16 (51,6%) chorych uczestniczących w badaniu Rudakova 2019, z czego całkowita odpowiedź dotyczyła 4 pacjentów (12,9%). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 8. Odpowiedź na leczenie w badaniu Rudakova 2019**

Rodzaj odpowiedzi	N	n (%)
Odpowiedź całkowita	31	4 (12,9)
Odpowiedź częściowa		12 (38,7)

W przypadku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie mediana wzrostu ANC wyniosła  $1,7 \times 10^9/l$  ( $0,1-5,6 \times 10^9/l$ ), natomiast mediana wzrostu liczby płytek krwi  $20 \times 10^9/l$  ( $2-205 \times 10^9/l$ ).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem wyniosła 103 dni (52-426), natomiast na leczenie romiplostyem – 63 dni (5-181). W momencie analizy spośród 16 chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie żyło 12 (75,0%) pacjentów – okres odpowiedzi w przypadku 7 z nich wynosił poniżej mediany, natomiast w przypadku 5 – powyżej mediany okresu odpowiedzi.

**Autorzy publikacji Rudakova 2019 wskazali, że odpowiedź na leczenie była podobna w przypadku obu leków.** Ponadto nie stwierdzono wpływu występowania GVHD stopnia 3-4 na odpowiedź na leczenie.

### **Bezpieczeństwo**

W zakresie wyników dotyczących bezpieczeństwa autorzy publikacji Rudakova 2019 wskazali, że TPO-RA były dobrze tolerowane i nie stwierdzono toksyczności 3-4 stopnia. W przypadku eltrombopagu odnotowano jeden przypadek hepatotoksyczności 2 stopnia, który nie wymagał jednak przerwania terapii.

### **3.1.5. Dodatkowe informacje**

#### **Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych**

Prof. Małgorzata Krawczyk-Kuliś przywołuje wyniki przeglądu systematycznego Mahat 2020, uwzględniającego 13 opisów przypadków lub serii przypadków dotyczących skuteczności stosowania eltrombopagu w trombocytopenii po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku. Czas podawania leku w badaniach wahał się od 2 tyg. do roku, a całkowita odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) wystąpiła u 70% pacjentów.

Ekspert odnosi się także do jednoosrodkowego badania retrospektywnego Yuan 2019, które opisuje 13 przypadków małopłytkowości po allotransplantacji szpiku. Odpowiedź na leczenie eltrombopagiem uzyskano u 62% (8 z 13) chorych.

Należy zauważyć, że powyższe badania nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej niniejszego raportu – oba ze względu na fakt, że dotyczyły populacji szerszej niż oceniana, tzn. chorych z trombocytopenią po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, niezależnie od jej przyczyny.

#### **Informacje na podstawie ChPL**

Jak podano w ChPL Revolade, bezpieczeństwo produktu leczniczego zostało ocenione w oparciu o badania dotyczące pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych (N=763), badania dotyczące pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci (N=171), badania dotyczące zakażenia wirusem WZW C (N=1520) i badania dotyczące ciężkiej anemii aplastycznej (N=43), a także na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu. Do bardzo często występujących ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych należały: zapalenie nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, krwawienie z dziąseł, nudności i biegunka, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotranferaz, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, ból i zawroty głowy, świąd, bóle stawów, bóle i skurcze mięśni, bóle kończyn, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze.

#### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

##### URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Revolade. Odnaleziono natomiast trzy notatki firmy Siemens z marca 2020 roku dotyczące stwierdzonej interferencji eltrombopagu z testami do oznaczania bilirubiny.

EMA (Europejskiej Agencji Leków)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono wzmiankę z października 2017 roku dotyczącą możliwej interferencji eltrombopagu z laboratoryjnymi testami do oznaczania poziomu bilirubiny.

FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

Odnaleziono komunikat FDA z maja 2010 roku, powołujący się na dane z badania RCT (ELEVATE). Komunikat informuje o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych i/lub zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących eltrombopag. W wydanym ostrzeżeniu FDA zaleca rozpoczęcie terapii od mniejszej dawki (25 mg/dobę) oraz ścisłe monitorowanie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Ponadto zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka. Podkreślono również, że eltrombopag nie jest wskazany w leczeniu trombocytopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby oraz nie powinien być stosowany w celu normalizacji liczby płytek.

*Źródło: OT.4331.17.2019*

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie określone w zleceniu MZ, tj. „ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD” wykracza poza wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Revolade. Warto jednak zaznaczyć, że lekarz, który zgodnie z informacją przekazaną przez MZ złożył wniosek o refundację eltrombopagu, podkreślił podobieństwo mechanizmu złej funkcji przeszczepu (ang. *poor graft function*) do mechanizmu nabytej anemii aplastycznej, która jest wskazaniem rejestracyjnym dla ocenianej technologii. Z tego względu poniżej przedstawiono skrótowo ocenę korzyści do ryzyka dokonaną przez EMA dla eltrombopagu w leczeniu ciężkiej anemii aplastycznej. Należy mieć na uwadze, że poniższa ocena dotyczy chorych, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ocenę przeprowadzono na podstawie grupy 43 pacjentów bez porównania z inną technologią medyczną. Miarą skuteczności leczenia był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie rozumianą jako utrzymanie ustalonej z góry liczby płytek krwi, białych lub czerwonych krwinek po 12 lub 16 tygodniach stosowania eltrombopagu.

Odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach uzyskało 40% (17 z 43) chorych, a w tej grupie 65% (11 z 17) osiągnęło wzrost liczby płytek krwi o  $\geq 20$  tys./ $\mu$ l lub stabilizację liczebności płytek bez konieczności transfuzji. Ponadto 47% i 18% chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie osiągnęli również kryteria odpowiedzi w zakresie odpowiednio: bezwzględnej liczby neutrofilii (wzrost o 100% przy poziomie  $< 0,5$  tys./ $\mu$ l lub wzrost  $> 0,5$  tys./ $\mu$ l) i poziomu hemoglobiny ( $> 1,5$  g/dl w przypadku chorych z poziomem hemoglobiny przed leczeniem  $< 9$  g/dl lub redukcję w zakresie przetoczonych jednostek krwinek czerwonych o  $\geq 4$  w okresie 8 następujących po sobie tygodni w porównaniu do analogicznego okresu przed leczeniem).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u chorych z ciężką anemią aplastyczną były: ból i zawroty głowy, kaszel, ból brzucha, ból gardła i jamy ustnej, biegunka, ból stawów i kończyn, uczucie zmęczenia, gorączka i podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

W świetle powyższych argumentów uznano, że korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego Revolade przewyższają ryzyko z nim związane.

W ramach oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka ankietowana przez Agencję prof. Małgorzata Krawczyk-Kuliś przywołuje ponownie wyniki jednoosrodkowego badania retrospektywnego Yuan 2019. Wśród 13 przypadków opisanych w badaniu nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, a także nie odnotowano wystąpienia zakrzepicy i włóknienia szpiku. Badanie Yuan 2019 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu przeprowadzonego przez analityków Agencji ze względu na kryterium populacji.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 18.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku rozpoznania złej funkcji przeszczepu (poor graft function). Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów: <http://www.pthit.pl/>
- European Society for Blood and Marrow Transplantation: <https://www.ebmt.org/>
- European Hematology Association: <https://ehaweb.org/guidelines/>
- American Society of Hematology: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network: <https://www.nccn.org/>
- European Society for Medical Oncology: <https://www.esmo.org/guidelines>
- American Society for Clinical Oncology: <https://www.asco.org/>
- TRIP Database: <https://www.tripdatabase.com/>

Przeprowadzono także wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych, które odnosiłyby się do postępowania w przypadku wystąpienia złej funkcji przeszczepu. Odnalezione wytyczne dotyczące AML i GVHD (European Society for Blood and Marrow Transplantation – ESBMT 2020, European Society for Medical Oncology – ESMO 2020, National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2020) nie poruszały kwestii możliwości wystąpienia i postępowania w przypadku złej funkcji przeszczepu.

### Opinie ekspertów

W ramach przekazanej opinii prof. Krawczyk-Kuliś stwierdziła:

*Po wyczerpaniu możliwych do zastosowania w tym wskazaniu technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych w Polsce brak jest technologii lekowej możliwej do zastosowania w tym wskazaniu. Jediną refundowaną ze środków publicznych opcją jest przeprowadzenie kolejnej allotransplantacji komórek krwiotwórczych, przy braku przeciwwskazań do przeprowadzenia allotransplantacji.*

*Zamiast zastosowania eltrombopagu zgodnie z danymi z literatury możliwe jest zastosowanie innego analogu receptora dla trombopoetyny – romiplostim, jednak ta technologia lekowa nie jest refundowana i według mojej wiedzy nie jest stosowana.*

W ramach konsultacji telefonicznej z lekarzem, który wypełnił wniosek stanowiący podstawę niniejszej oceny zostały wskazane dwie opcje terapeutyczne stosowane w podobnych przypadkach: CD34+ boost (przetoczenie komórek CD34+) oraz agoniści receptora trombopoetyny – Revolade (eltrombopag) i Nplate (romiplostim). Z rozmowy wynikało, że pierwsza opcja ze względu na stan pacjentki nie ma zastosowania w tej sytuacji.

Źródło: Larocca 2006

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W obliczu zgodnych opinii ekspertów klinicznych co do możliwości zastosowania leku Nplate (romiplostim) w ocenianym wskazaniu, mimo braku odpowiednich wytycznych za technologię alternatywną dla eltrombopagu w populacji chorych ze złą funkcją przeszczepu po allo-HSCT z powodu AML i rozwinięciem choroby GHVD należy uznać romiplostim.

Lek ten nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu. W związku z tym oraz na podstawie opinii prof. Krawczyk-Kuliś, która wskazała, że zgodnie z jej wiedzą lek nie jest stosowany należy mieć na uwadze możliwe ograniczenia dostępności do tego leku na rynku polskim.

## 6. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leku Revolade oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ oraz zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. Wnioskowana postać produktu leczniczego Revolade jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach programów lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną”, B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną”, tzn. we wskazaniu innym niż oceniane.

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 6 opakowań leku Revolade po 28 tabletek, po 50 mg, a jej koszt to [REDACTED] brutto (168 tabletek) dla jednego pacjenta.

Zwrócić należy uwagę, że wnioskowane dawkowanie nie jest tożsame z liczbą tabletek oraz mocą leku wskazaną we wniosku. Przyjęto, że nie jest możliwe dzielenie tabletek o mocy 50 mg – ChPL Revolade nie przewiduje takiej możliwości, lek ma zaś postać tabletek powlekanych. Uwzględniając wnioskowane dawkowanie łączna liczba tabletek po 50 mg wyniesie 171 tabl. oraz 30 tabl. po 25 mg, a nie jak wskazano we wniosku 168 tabl. po 50 mg (6 opakowań po 28 tabl.).

Wnioskowane dawkowanie uwzględnia podanie w dniach 15-29 dawki 75 mg raz na dobę oraz w dniach 44-58 dawki 125 mg raz na dobę co nie będzie możliwe w wyniku finansowania jedynie wnioskowanego produktu leczniczego (6 opakowań po 28 tabl. po 50 mg). Na liście refundacyjnej w ramach programów lekowego B.97 oraz B.98 dostępny jest produkt leczniczy Revolade o mocy 25 mg, który umożliwiłby podanie pacjentowi wnioskowanego dawkowania.

Koszt uwzględniający wnioskowane dawkowanie 50 mg/dobę w dniach 1-14; 75 mg/dobę w dniach 15-29; 100 mg/dobę w dniach 30-43; 125 mg/dobę w dniach 44-58; 150 mg/dobę w dniach 59-86 wyniósłby na podstawie Obwieszczenia MZ 59 858,52 PLN brutto (55 031,22 PLN – 171 tabletek po 50 mg oraz 4 827,30 PLN - 30 tabletek po 25 mg). Uwzględniając natomiast koszt stosowania leku Revolade 50 mg na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ powyższy koszt wyniósłby [REDACTED] ([REDACTED] PLN - 171 tabletek po 50 mg oraz 4 827,30 PLN - 30 tabletek po 25 mg).

Koszt stosowania leku Nplate (romiplostym) oszacowano na podstawie danych kosztowych zaczerpniętych z serwisu internetowego Medycyna Praktyczna: koszt jednego opakowania leku Nplate wynosi 2 686,50 PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii przy założeniu średniej dawki 5 µg/kg/tydzień (na podstawie badania Rudakova 2019), średniej masy ciała pacjenta równej 70 kg (na podstawie publikacji Flynn 2017) wyniesie 48 912,50 PLN brutto.

Porównanie kosztów obu terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Revolade (eltrombopag)**

Źródło danych		Cena netto* leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto leku za jedną tabletkę [PLN]	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]	
<b>Revolade (eltrombopag)</b>						
Zlecenie MZ	Revolade, tabl. powl., 50 mg, 28 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	171 tabl. 50 mg + 30 tabl. 25 mg: Zlecenie MZ <sup>A</sup> : [REDACTED] Obwieszczenie MZ: 59 858,52
Obwieszczenie MZ	Revolade, tabl. powl., 50 mg, 28 szt.	8 581,96*	321,82	9 011,06	54 066,36 - 168 tabletek; 55 031,22 - 171 tabletek	
	Revolade, tabl. powl., 25 mg, 28 szt.	4 290,98*	160,91	4 505,53	4 827,30 - 30 tabletek	

Źródło danych		Cena netto* leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto leku za jedną tabletkę [PLN]	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]	
<b>Nplate (romiplostym)</b>						
Serwis internetowy mp.pl	Nplate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; 0,25 mg; 1 fiol. + zestaw do rozpuszczenia	-	10,75 – µg substancji	2 686,50**	48 912,50 - 4 550 µg (dawka 5 µg/kg/tydzień)	-

\*cena netto ze zlecenia MZ uwzględnia marżę hurtową; cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT i marży hurtowej;

\*\*<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/97179,Nplate-proszek-i-rozpuszczalnik-do-sporzadzania-roztworu-do-wstrzykiwan>, dostęp: 22.05.2020

^koszt terapii lekiem Revolade w dawce 25 mg na podstawie Obwieszczenia MZ

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistego czasu leczenia, masy ciała pacjentów, zastosowanego dawkowania czy istniejących umów podziału ryzyka.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.



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

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano opinię prof. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, w której ekspert wskazała liczebność populacji docelowej wynoszącą około 20 chorych rocznie, przy czym ta liczba odnosi się do pacjentów z ostrą białaczką szpikową i małopłytkowością po allo-HSCT z rozwinięciem GVHD. Należy zauważyć, że zła funkcja przeszczepu jest pojęciem węższym niż małopłytkowość, dlatego oszacowanie to należy uznać za wariant maksymalny.

Przy założeniu wskazanej wyżej liczebności populacji docelowej oraz liczby opakowań leku Revolade wskazanych w informacjach dodatkowych do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [REDAKTOWANE] brutto w przypadku kosztu eltrombopagu wskazanego w zleceniu MZ oraz 1 081 327,20 PLN w przypadku kosztu eltrombopagu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ.

Przy uwzględnieniu wnioskowanego dawkowania 50 mg/dobę w dniach 1-14; 75 mg/dobę w dniach 15-29; 100 mg/dobę w dniach 30-43; 125 mg/dobę w dniach 44-58; 150 mg/dobę w dniach 59-86, a zarazem konieczności zastosowania również leku Revolade w dawce 25 mg, koszt 3-miesięcznej terapii eltrombopagiem 20 pacjentów wyniósłby na podstawie Obwieszczenia MZ ok. 1,2 mln PLN (171 tabletek po 50 mg oraz 30 tabletek po 25 mg na pacjenta). Uwzględniając natomiast informacje dotyczące kosztu leku Revolade 50 mg ze zlecenia MZ, powyższy koszt wyniósłby ok. [REDAKTOWANE]

Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną – lekiem Nplate (romiplostym) wynoszą 978 250 PLN przy uwzględnieniu kosztu na podstawie danych pozyskanych z serwisu internetowego Medycyna Praktyczna.

Założenia dotyczące dawkowania i przyjętych danych kosztowych są analogiczne do opisanych w rozdziale 6. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Oszacowanie kosztów 3 mies. terapii populacji docelowej wg danych eksperta**

Źródło danych	Koszt brutto 3 mies. terapii 20 pacjentów [PLN]		
	Revolade (eltrombopag)		Nplate (romiplostym)
	50 mg	50 mg + 25 mg*	
Zlecenie MZ**	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	978 250
Obwieszczenie MZ	1 081 327,20	1 197 170,40	-

\*koszt 3-miesięcznej terapii przy uwzględnieniu wnioskowanego dawkowania: Revolade, 50 mg – 171 tabletek, Revolade, 25 mg – 30 tabletek na pacjenta

\*\*w przypadku leku Nplate (romiplostym) wykorzystano dane kosztowe ze strony internetowej mp.pl: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/97179,Nplate-proszek-i-rozpuszczaln-k-do-sporzadzania-roztworu-do-wstrzykiwan>, dostęp: 22.05.2020 r.; w przypadku terapii złożonej z produktów Revolade 50 mg i Revolade 25 mg, koszt produktu Revolade 25 mg zaczerpnięto z obwieszczenia MZ

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia, przyjętej średniej masy ciała pacjentów, zastosowanego dawkowania.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Marotta 2019 Marotta S. et al., Eltrombopag for post-transplant cytopenias due to poor graft function, Bone Marrow Transplantation, 2019, <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0442-3>
- Rudakova 2019 Rudakova T. et al., Thrombopoietin receptor agonists for treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults, Cellular Therapy and Transplantation (CTT). Vol. 8, No. 2, 2019, doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-2-38-44

### Pozostałe publikacje

- Budziszewska 2017 Budziszewska B. et al., Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”, Hematologia 2017; 8, 2: 89–104
- Chao 2019 Chao N. et al. Clinical manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease, dostęp: 25.05.2020 r. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-acute-graft-versus-host-disease#H25782281>
- ChPL Nplate Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate, data ostatniej aktualizacji: 11.07.2019 r.
- ChPL Revolade Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade, data ostatniej aktualizacji: 23.04.2020
- ESBMT 2020 Penack O. et al., Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Lancet Haematol 2020; 7: e157–67
- ESMO 2020 Heuser M. et al., Clinical practice guidelines – acute myeloid leukaemia in adult patients, Ann Oncol (2020); 31
- Larocca 2006 Larocca A. et al., A boost of CD34+-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation, Haematologica 2006; 91:935-940
- Mahat 2020 Mahat U., et al., Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Prolonged Thrombocytopenia After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2020 Mar; 26(3):e65-e73, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.12.003
- Nampoothiri 2019 Nampoothiri R., Kumar R., Eltrombopag: Role in Cytopenias Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Indian J Hematol Blood Transfus <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01194-7>
- NCCN 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Pre-Transplant Recipient Evaluation and Management of Graft-Versus-Host-Disease, Version 2.2020 – March 23, 2020
- OT.4331.17.2019 Wniosek o objęcie refundacją leku Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”. 19 czerwca 2019 r.
- Ozdemir 2018 Ozdemir Z.N., Bozdag S.C., Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Transfusion and Apheresis Science (2018), <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.04.014>
- Yuan 2019 Yuan C. et al., Eltrombopag for Treating Thrombocytopenia After Allogeneic Stem Cell Transplantation, Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Jul;25(7):1320-1324, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.027
- Zaucha 2007 Zaucha M. J. et al., Nowe kryteria rozpoznania i klasyfikacji przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi - raport z Warsztatów Transplantologicznych Warszawa 2006, Acta Haematologica Polonica 2007, 38, Nr 1, str. 91–105

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"((((((((("eltrombopag" [Supplementary Concept]) OR eltrombop*[Title/Abstract]) OR Revolade[Title/Abstract]) OR Promacta[Title/Abstract]) OR sb497115[Title/Abstract]) OR sb 497115[Title/Abstract]) OR sb-497115[Title/Abstract])"	767
2	"((((((((((((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myelocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myelogenous Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Nonlymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR AML[Title/Abstract]) OR "Graft vs Host Disease"[Mesh]) OR graft vs host disease[Title/Abstract]) OR graft versus host disease[Title/Abstract]) OR GVHD[Title/Abstract]) OR GVH disease[Title/Abstract]) OR graft-versus-host disease[Title/Abstract]) OR graft-versus-host-disease[Title/Abstract]) OR poor graft function[Title/Abstract]"	108122
3	"((((((((((((((((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myelocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myelogenous Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Nonlymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR AML[Title/Abstract]) OR "Graft vs Host Disease"[Mesh]) OR graft vs host disease[Title/Abstract]) OR graft versus host disease[Title/Abstract]) OR GVHD[Title/Abstract]) OR GVH disease[Title/Abstract]) OR graft-versus-host disease[Title/Abstract]) OR graft-versus-host-disease[Title/Abstract]) OR poor graft function[Title/Abstract])) AND (((((((("eltrombopag" [Supplementary Concept]) OR eltrombop*[Title/Abstract]) OR Revolade[Title/Abstract]) OR Promacta[Title/Abstract]) OR sb497115[Title/Abstract]) OR sb 497115[Title/Abstract]) OR sb-497115[Title/Abstract]))",57	57

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 15.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Acute myeloid leukemia.ab,kw,ti.	49878
2	Exp acute myeloid leukemia/	39666
3	Acute myeloblastic leukemia.ab,kw,ti.	2834
4	Acute myelocytic leukemia.ab,kw,ti.	1218
5	Acute myelogenous leukemia.ab,kw,ti.	7763
6	Acute nonlymphocytic leukemia.ab,kw,ti.	1523
7	AML	63153
8	Exp graft versus host reaction/	63730
9	Graft vs host disease.ab,kw,ti.	2554
10	Graft versus host disease.ab,kw,ti.	34753
11	GVHD.ab,kw,ti.	33922
12	GVH disease.ab,kw,ti.	284
13	Graft-versus-host disease.ab,kw,ti.	34753
14	Graft-versus-host-disease.ab,kw,ti.	34753
15	Poor graft function.ab,kw,ti.	545
16	Graft versus host reaction.ab,kw,ti.	1473
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	169836
18	Eltrombopag.ab,kw,ti.	1470
19	"eltrombop*"ab,kw,ti.	1477
20	Revolade.ab,kw,ti.	29
21	Promacta.ab,kw,ti.	42

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
22	sb497115.ab,kw,ti.	8
23	sb 497115	9
24	sb-497115	9
25	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1483
26	17 and 25	158

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 15.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1492
#2	(Acute Myeloid Leukemia):ti,ab,kw	4311
#3	(Acute Myeloblastic Leukemia):ti,ab,kw	368
#4	(Acute Myelocytic Leukemia):ti,ab,kw	85
#5	(Acute Myelogenous Leukemia):ti,ab,kw	649
#6	(Acute Nonlymphocytic Leukemia):ti,ab,kw	165
#7	(AML):ti,ab,kw	3813
#8	MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees	649
#9	(graft vs host disease):ti,ab,kw	1068
#10	(graft versus host disease):ti,ab,kw	1753
#11	(GVHD):ti,ab,kw	1668
#12	(GVH disease):ti,ab,kw	11
#13	(graft-versus-host disease):ti,ab,kw	1702
#14	(graft-versus-host-disease):ti,ab,kw	1543
#15	(poor graft function):ti,ab,kw	345
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	7986
#17	(eltrombopag):ti,ab,kw	267
#18	(eltrombop*):ti,ab,kw	269
#19	(Revolade):ti,ab,kw	16
#20	(Promacta):ti,ab,kw	6
#21	(sb497115):ti,ab,kw	10
#22	(sb 497115):ti,ab,kw	27
#23	(sb-497115):ti,ab,kw	27
#24	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	277
#25	#16 and #24	50