



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Aranesp (darbepoetyna alfa)
we wskazaniu:
przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek
(ICD-10: D60.0)

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

Nr: OT.412.5.2021

Data ukończenia: 10 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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 Amgen Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Europe B.V. 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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V.

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 2020 r. poz. 2176) 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

ABO	podstawowy układ grupowy krwi warunkowany przez antygeny A i B obecne na powierzchni krwinek czerwonych.
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic cell transplantation)
Allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
alloPBSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej (ang. allogeneic hematopoietic stem cells in peripheral blood transplantation)
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
ASH	American Society for Haematology
ATG	globulina antytymocytarna (ang. antithymic globuline)
BSH	British Society for Haematology
CEBPA	gen kodujący czynnik transkrypcyjny CEBPA (ang. CCAAT/enhancer binding protein α)
CHO	komórki jajnika chomika chińskiego (ang. chinese hamster ovary cells)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CyA	cyklosporyna
DAC	schemat chemioterapii: daunorubicyna + arabinozyd cytozyny + kladrybina (ang. cladribine in combination with standard daunorubicine and cytarabine)
DCsA	odstawienie cyklosporyny (ang. discontinuation of cyclosporine)
DLI	infuzja limfocytów dawcy (ang. donor leukocyte infusions)
EBMT	The European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EHA	European Hematology Association
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPO	erytropoetyna
ESA	leki stymulujące erythropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agents)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FLT3	fms-podobna kinaza tyrozynowej 3 (ang. fms-like tyrosine kinase 3)
GKS	glikokortykosteroidy
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
Hb	hemoglobina
HDArac	wysokie dawki arabinozydu cytozyny (ang. high-dose Ara-C)
HdCS	wysokie dawki kortykosteroidów (ang. high-dose corticosteroids)
HSA	albumina surowica ludzka (ang. human serum albumin)
ISBT	International Society of Blood Transfusion
ISH	International Society of Hematology
IV1G	immunoglobulina dożylna (ang. intravenous immunoglobulin)
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 97.)
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NESP	nowe białko stymulujące erytropoezę (ang. novel erythropoiesis-stimulating protein)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPM1	nukleofozmina 1 (ang. nucleophosmin 1)
OBSz	ostra białaczka szpikowa
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.116
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. Polish Adult Leukemia Group)
PChN	przewlekła choroba nerek
PE	plazamfereza (ang. plasma exchange)
RHD	Rare Hematological Diseases
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PT-PRCA	potransplantacyjna PRCA
PRCA	czysta aplazja czerwonych krwinek (ang. pure red cell aplasia)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
rH-EPO, rHuEPO	Rekombinowana ludzka erytropoetyna (ang. recombinant human erythropoietin)
RTX	rytuksymab
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2021 r. poz. 97 z późn. zm.)
TI	niezależność od transfuzji (ang. transfusion independence).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 97 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	21
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	30
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	30

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.01.2021 r., znak PLD.4530.3676.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Aranesp (darbepoetyna alfa)**, roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce, 500 µg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml, we wskazaniu: **przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonokrwinkowa** (ICD-10: D60.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

We wniosku dołączonym do zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

i. Opis stanu klinicznego świadczeniobiorcy:

Chora po transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego w dniu 22.01.2020 r. Pacjentka w dobrym stanie ogólnym, w całkowitej remisji choroby podstawowej; ECOG 1.

ii. Opis przebiegu dotychczasowego leczenia:

Chora na ostrą białaczkę szpikową (OBSz) – mielomonocytoza, FLT3-, NPM1-, CEBPA-, prawdopodobnie wtórna do wcześniejszego leczenia, kariotyp złożony, rozpoznana w sierpniu 2019 r. Była leczona: indukcja DAC, 2 konsolidacje HDARaC oraz 1 konsolidacja wg PALG/AML1/2016 z redukcją dawki z powodu przedłużającej się cytopenii. Leczenie bez istotnych powikłań poza infekcjami górnych dróg oddechowych. Transplantacja komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy niespokrewnionego z dużą niezgodnością w układzie ABO w dniu 22.01.2020 r. Po transplantacji rozwinęła się aplazja czystoczerwonokrwinkowa, odstawiono leczenie immunosupresyjne bez efektu. Chora wymaga przetoczeń KKCz co ok. 3 tygodnie.

W związku z powyższym ocenę przeprowadzono dla przewlekłej nabytej czysta aplazja czerwonokrwinkowej (PRCA) po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO.

Produkt leczniczy Aranesp nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu tj. PRCA.

W 2015 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu wg klasyfikacji ICD-10: D46 Zespoły mielodysplastyczne w ramach zakresu wskazań odmiennych niż określone w ChPL [nr 041/2015 w BIP Agencji]. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii za zasadne pod warunkiem ograniczenia jej stosowania do chorych z niedokrwistością objawową [ORP 76/2015].

Problem zdrowotny

ICD-10: D60.0 Przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonokrwinkowa

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (ang. pure red cell aplasia – PRCA) to znaczne zmniejszenie wytwarzania erytrocytów w szpiku (erytoblasty <0,5%) i liczby retikulocytów we krwi obwodowej (<1%), bez zmian w innych liniach komórkowych. Ciężka niedokrwistość jest normocytowa i normochromiczna (czasem makrocytowa) przy prawidłowym stężeniu erytropoetyny (Szczeklik 2017).

PRCA może wystąpić (...) po allo-HCT, gdy u biorcy występują przeciwciała przeciwko erytrocytom dawcy (MP Podolak-Dawidziak 2020).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Transplantacja komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy niespokrewnionego z dużą niezgodnością w układzie ABO może powodować aplazję czystoczerwonokrwinkowa, opóźnioną rekonstytucję szpiku (ang. engraftment) i wzrost zapotrzebowania na transfuzje krwi (EBMT Handbook 2019).

Według opinii KW w dziedzinie hematologii, załączonej do wniosku RDTL, duże zapotrzebowanie na przetoczenia krwinek czerwonych, wiąże się ze wzrastającym ryzykiem powikłań związanych z przeładowaniem żelazem.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono abstrakt konferencyjny Kochuparambil 2014, przedstawiający wyniki retrospektywnej analizy częstości występowania i przebiegu PRCA u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, a także wyników leczenia pacjentów, m.in. darbepoetyną. Ponadto, ze względu na ograniczone dowody naukowe, w raporcie zdecydowano się uwzględnić sygnowany przez EBMT przegląd Marco-Ayala 2020, dotyczący oceny naturalnego przebiegu PRCA po allo-HSCT od dawcy ze znaczną lub dwukierunkową niezgodnością w układzie ABO oraz oceny skuteczności dostępnych terapii, w tym erytropoetyn.

Publikacja Kochuparambil 2014 to retrospektywna analiza częstości występowania i przebiegu PRCA (N=12), u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (N=886), poddanych ASCT między 1.01.2000 a 30.09.2013 w Mayo Clinic. Mediana czasu do diagnozy potransplantacyjnego PRCA (PT-PRCA) wyniosła 42 dni (zakres 23-67 dni). Pacjenci początkowo byli leczeni schematami immunosupresyjnymi i darbepoetyną (w publikacji nie podano dawkowania). W przypadkach opornych na leczenie stosowano plazmaferezę (N=4), rytuksymab (n=6) oraz DL1 (n=1). U jednego pacjenta nastąpił nawrót choroby, u dwóch pacjentów nastąpił zgon (z powodu sepsy) przed ustąpieniem PT-RCTA. Mediana czasu do wyleczenia PT-RCTA (bez uwzględnienia wspomnianych pacjentów) wyniosła 113 dni (zakres 13-429 dni).

Spośród 12 pacjentów z PRCA, które wystąpiło po allo-HSCT, darbepoetynę w monoterapii zastosowano u dwóch pacjentów. U pacjentów tych czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 18 i 13 dni, liczba przetoczeń KKCz od momentu diagnozy PRCA w obu przypadkach wyniosła 4. Czas przeżycia od momentu transplantacji raportowany w horyzoncie badania u pacjenta z ALL wyniósł 2643 dni, natomiast u pacjenta z MDS po 431 dniach nastąpił zgon.

Dla porównania, spośród 3 pacjentów z AML, u których zastosowano rytuksymab, a następnie darbepoetynę, u 2 pacjentów występowała zależność od transfuzji i nastąpił zgon (po 114 i 315 dniach od momentu transplantacji), u 1 pacjenta odnotowano nawrót choroby, czas przeżycia od momentu transplantacji wyniósł 1043 dni. U 1 pacjenta z AML zastosowano darbepoetynę, a następnie rytuksymab. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 429 dni, liczba przetoczeń KKCz od momentu diagnozy PRCA wyniosła 72. Czas przeżycia od momentu transplantacji raportowany w horyzoncie badania wyniósł 1583 dni.

Wyniki przeglądu Marco-Ayala 2020 są niejednoznaczne. W części badań włączonych do przeglądu terapia EPO była skuteczna (Heyll 1991, Paltiel 1993, Ohashi 1994, Santamaría 1997). Czterech pacjentów rozpoczęło terapię EPO pomiędzy 250 a 473 dniem po allogenicznej transplantacji komórek macierzystych, uzyskując niezależność od transfuzji pomiędzy 296 a 491 dniem po allo-HSCT. W przypadku jednego pacjenta razem z EPO stosowano metyloprednizon (Bavaro 1999). Niemniej jednak istnieją badania, w których opisano przypadki gdy terapię erytropoetyną rozpoczęto wcześniej po zdiagnozowaniu PRCA i ją zaprzestano z powodu niepowodzenia (Badros 2002, Zhu 2002, Zhidong 2012, Bavaro 1999, Yamaguchi 2002).

Spośród publikacji włączonych do przeglądu Marco-Ayala 2020, stosowania darbepoetyny alfa dotyczyły tylko dwa opisy przypadków: Chapuy 2018 i Sachet 2018. Była ona stosowana w schemacie z innymi lekami (DTac, HdCS, Rtx, EPO oraz RTX, Bort, EPO) i leczenie początkowe PRCA z użyciem darbepoetyny zakończyło się niepowodzeniem. Odpowiedź na leczenie i niezależność od transfuzji uzyskano dopiero po zastosowaniu wysokich dawek kortykosteroidów w jednym przypadku, plazmaferezy w drugim przypadku.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Aranesp. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Według załączonej do wniosku RDTL opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii – dr hab. n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej: *leczenie darbepoetyną stanowi najbardziej bezpieczną opcję leczenia dla pacjentki.*

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie z ogólnoeuropejskimi wytycznymi EBMT Handbook 2019 (i przywołaną w wytycznych publikacją Worel 2016), w przypadku PRCA występującego po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO, zastosowane mogą zostać następujące opcje terapeutyczne: erytropoetyna, plazmafereza i immunoadsorpcja, stopniowe zmniejszanie dawki leków immunosupresyjnych lub infuzja limfocytów dawcy. W niektórych przypadkach wykazano skuteczność rytuksymabu. Wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia PRCA.

Należy zaznaczyć, że odnalezione zalecenia kliniczne nie wskazują konkretnych produktów leczniczych stosowanych w celu pobudzenia erytropoezy. W związku z powyższym jako komparator dla darbepoetyny alfa zdecydowano się uznać wszystkie dostępne na polskim rynku analogi erytropoetyny.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi ok. [REDACTED] netto [REDACTED] i jest [REDACTED] od kosztu wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ. Technologiami alternatywnymi w stosunku do ocenianej są inne analogi erytropoetyny. Koszt 3-miesięcznej terapii epoetyną alfa oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ i opisanych wyżej założeń wynosi 13 608 PLN brutto, a analogicznie oszacowany koszt terapii epoetyną beta to ok. 17 770 PLN brutto. [REDACTED]

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na nieznaną porozumień cenowych zawartych przez NFZ w przypadku leków Binocrit i NeoRecormon oraz na przyjęte założenia.

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

Według szacunków w oparciu o dane NFZ za lata 2017-2019 średnia roczna liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D60.0 Przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek wynosi 40 pacjentów. Przyjmując, że oceniana interwencja miałaby być stosowana w populacji po przeszczepie allo-HSCT (zgodnie z wnioskiem RDTL), liczebność populacji docelowej wyniesie ok. 5 pacjentów rocznie.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDACTED] brutto.

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 dawek, wielkości dawki i ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

Dodatkowe informacje

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością biologiczną. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny. Eliminacja darbepoetyny alfa z krążenia jest wolniejsza, a czas półtrwania 3-krotnie dłuższy. W konsekwencji NESP można podawać jedynie raz w tygodniu w celu poprawy jakości życia pacjentów i uzyskania tej samej odpowiedzi biologicznej (Gimenez 2007).

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.01.2021 r., znak PLD.4530.3676.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Aranesp (darbepoetyna alfa)**, roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce, 500 µg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml, we wskazaniu: **przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek** (ICD-10: D60.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

iii. Opis stanu klinicznego świadczeniobiorcy:

Chora po transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego w dniu 22.01.2020 r. Pacjentka w dobrym stanie ogólnym, w całkowitej remisji choroby podstawowej; ECOG 1.

iv. Opis przebiegu dotychczasowego leczenia:

Chora na ostrą białaczkę szpikową (OBSz) – mielomonocytoza, FLT3-, NPM1-, CEBPA-, prawdopodobnie wtórna do wcześniejszego leczenia, kariotyp złożony, rozpoznana w sierpniu 2019 r. Była leczona: indukcja DAC¹, 2 konsolidacje HDARaC² oraz 1 konsolidacja wg PALG/AML1/2016³ z redukcją dawki z powodu przedłużającej się cytopenii. Leczenie bez istotnych powikłań poza infekcjami górnych dróg oddechowych. Transplantacja komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy niespokrewnionego z dużą niezgodnością w układzie ABO w dniu 22.01.2020 r. Po transplantacji rozwinęła się aplazja czystoczerwonych krwinek, odstawiono leczenie immunosupresyjne bez efektu. Chora wymaga przetoczeń KKCz co ok. 3 tygodnie.

Zalecenia EMBT⁴ w leczeniu PRCA⁵ obejmują podanie darbepoetyny, obecnie jest to najbardziej bezpieczne możliwe leczenie. Leczenie to jest stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Do zlecenia dołączono również opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii – dr hab. n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej:

Leczenie darbepoetyną chorej z wybiórczą aplazją czerwonych krwinek (PRCA) po allotransplantacji komórek macierzystych z powodu ostrej białaczki szpikowej jest uzasadnione klinicznie, ale nie jest objęte rejestracją w krajach Unii Europejskiej, do leczenia chorych z tym rozpoznaniem.

Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Szpiku obejmują stosowanie erytropoetyny w leczeniu PRCA po alograftacji komórek macierzystych. PRCA należy do rzadkich powikłań po przeszczepieniu komórek macierzystych i nie ma ustalonego standardu postępowania u pacjentów z tym powikłaniem. W literaturze istnieją doniesienia z ośrodków europejskich i amerykańskich, które potwierdzają dobry efekt zastosowania darbepoetyny u chorych z tym wskazaniem.

U chorej wykonano alograftację komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego z dużą niezgodnością w układzie ABO w dniu 22.01.2020 r. uzyskując całkowitą remisję ostrej białaczki szpikowej. Obecnie chora wymaga przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych co 3 tygodnie, odstawiono leczenie immunosupresyjne.

Ze względu na duże zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych, wzrastające ryzyko powikłań związanych z przeładowaniem żelazem, terapia darbepoetyną wydaje się najlepszym i bezpiecznym leczeniem w przypadku tej pacjentki. Obecnie żadne opcje leczenia PRCA po alograftacji komórek macierzystych nie są refundowane.

Na podstawie wyżej wymienionych argumentów pozytywnie opiniuję przedmiotowy wniosek.

¹ schemat chemioterapii: daunorubicyna + arabinozyd cytozyny + kladrybina

² wysokie dawki arabinozydu cytozyny (ang. high-dose Ara-C)

³ prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne grupy PALG porównujące skuteczność dwóch standardowych terapii indukujących (DA-90 vs DAC) u chorych na AML ≤ 60 r.ż. PALG-AML1/2016; strona internetowa PALG: <https://palg.pl>

⁴ The European Society for Blood and Marrow Transplantation

⁵ ang. pure red cell aplasia, PRCA

W toku postępowania uzyskano dodatkowe informacje od dr hab. n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej:

W ramach leczenia immunosupresyjnego po allotransplantacji komórek macierzystych z powodu ostrej białaczki szpikowej: *chora otrzymywała cyklosporynę w sposób standardowy. Przedłużone podawanie CyA po alloPBSCT powikłanym PRCA może umożliwić przeszczepionemu narządowi sprawną pracę.* U pacjentki w leczeniu PRCA można zastosować także inne opcje terapeutyczne, w tym daratumomab, rytuksymab, bortezomib, plazmaferezy⁶, ale (...) leczenie darbepoetyną stanowi najbardziej bezpieczną opcję leczenia dla pacjentki. Pacjentka nie otrzymała darbepoetyny, ponieważ bez zgody płatnika nie było możliwości sfinansowania jej zakupu.

Na podstawie ww. informacji ocenę przeprowadzono dla wtórnej PRCA po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO.

Niniejszy produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu tj. PRCA.

W 2015 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu wg klasyfikacji ICD-10: D46 Zespoły mielodysplastyczne⁷ w ramach zakresu wskazań odmiennych niż określone w ChPL [nr 041/2015 w BIP Agencji]. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii za zasadne pod warunkiem ograniczenia jej stosowania do chorych z niedokrwistością objawową [ORP 76/2015]⁸.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: D60.0 Przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. pure red cell aplasia – PRCA) to znaczne zmniejszenie wytwarzania erytrocytów w szpiku (erytroblasty <0,5%) i liczby retikulocytów we krwi obwodowej (<1%), bez zmian w innych liniach komórkowych. Ciężka niedokrwistość jest normocytowa i normochromiczna (czasem makrocytowa) przy prawidłowym stężeniu erytropoetyny.

PRCA może występować jako wrodzona lub nabyta. Postać wrodzona (niedokrwistość Diamonda i Blackfana), rozpoznawana w 90% przypadków w 1. rz., jest zwykle wywołana przez spontaniczną mutację. (...)

Postać nabyta PRCA występuje >40. rz. Wywołują ją: zakażenia wirusowe (ludzki parwowirus B19, mononukleoza zakaźna, wirusy hepatotropowe), zaburzenia immunologiczne, tj. grasiczak (<4%), miastenia, choroby autoimmunologiczne (np. SLE, RZS), przewlekła białaczka limfocytowa, limfadenopatia angioimmunoblastyczna, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów; może wyprzedzać ujawnienie się MDS.

Nabytą PRCA stwierdzono także u nielicznych chorych leczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) z powodu niedokrwistości głównie w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Przeciwciała klasy IgG unieczynnijają zarówno podany ESA, jak i endogenną erytropoetynę i wybiórczo hamują erytropoezę. (...)

Źródło: Szczeklik 2017, s. 1736

PRCA może też wystąpić (...) po allo-HCT, gdy u biorcy występują przeciwciała przeciwko erytrocytom dawcy.

Źródło: MP Podolak-Dawdziak 2020

W leczeniu wrodzonej i nabytej PRCA stosuje się GKS i przetoczenia KKCz, a przy oporności na GKS – inne leki immunosupresyjne (m.in. cyklosporynę, ATG, cyklofosfamid), duże dawki IV1G lub przeciwciała monoklonalne (anty-CD20 i anty-CD-52); przy braku odpowiedzi na immunosupresję wykonuje się plazmaferezy, a w niektórych przypadkach usuwa śledzionę. W chorobie Diamonda i Blackfana korzystny efekt daje allo-HCT. (...)

Źródło: Szczeklik 2017, s. 1736

⁶ Plazmafereza jest finansowana w ramach specjalistycznych świadczeń szpitalnych w hematologii – patrz przypis w rozdz. 5.

⁷ AOTMiT. D46 Zespoły mielodysplastyczne; D46.0 Oporna niedokrwistość bez syderoblastów; D46.1 Oporna niedokrwistość z syderoblastami; D46.2 Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów; D46.3 Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją; D46.4 Oporna niedokrwistość, nieokreślona; D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne; D46.9 Zespół mielodysplastyczny, nieokreślony; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3974-041-2015-zlc> (data dostępu: 26.01.2021 r.)

⁸ Opinia Rady Przejrzystości nr 76/2015 z dnia 23 marca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną darbepoetinum alfa w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/041/ORP/U_9_107_150323_opinia_76_Darbepoetinum_alfa_off_label.pdf (data dostępu: 26.01.2021 r.)

Epidemiologia

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA) po przeszczepie szpiku lub komórek macierzystych niezgodnym z układem ABO, występuje najczęściej w przypadku połączenia grupy krwi A u dawcy i grupy krwi O u biorcy przeszczepu. Na podstawie serii przypadków, określono odsetek PRCA wśród chorych z przeszczepem niezgodnym z układem ABO jako 7,5%. Większość epizodów PRCA ustępuje w czasie do kilku miesięcy spontanicznie lub po wspomagających transfuzjach, jednak od 30% do 40% przybiera postać przewlekłą i wymaga dodatkowego leczenia.

Źródło: Means 2016

Rokowanie

Przeszczep komórek macierzystych niezgodny z układem ABO może prowadzić do ekspresji izohemaglutynin skierowanych przeciwko antygenom powierzchniowym erytrocytów i ich prekursorów pochodzących od dawcy, skutkując rozwojem PRCA. W niektórych przypadkach może wystąpić konieczność prowadzenia powtarzających się transfuzji. Jeżeli powstałe izohemaglutyniny utrzymują się dłużej niż 2 miesiące po przeszczepie, prawdopodobieństwo samoistnej remisji jest oceniane jako niskie.

Źródło: Means 2016

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Transplantacja komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy niespokrewnionego z dużą niezgodnością w układzie ABO może powodować aplazję czystoczerwonych krwinek, opóźnioną rekonstrukcję szpiku (ang. engraftment) i wzrost zapotrzebowania na transfuzje krwi (EBMT Handbook 2019).

Według opinii KW w dziedzinie hematologii, załączonej do wniosku RDTL, duże zapotrzebowanie na przetoczenia krwinek czerwonych, wiąże się ze wzrastającym ryzykiem powikłań związanych z przeładowaniem żelazem.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Aranesp]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Aranesp (darbepoetyna alfa), roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce, 500 µg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml
Wnioskowane wskazanie	przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek (ICD-10: D60.0)
Wskazania zarejestrowane	Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci. Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
Wnioskowane dawkowanie	1 ampułkstrzykawka co 2-3 tygodnie
Droga podania	podskórnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Aranesp, zlecenie MZ

Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu leczniczego Aranesp (off-label).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania darbepoetyny alfa w leczeniu PRCA po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.02.2021. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z PRCA po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO	niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	darbepoetyna alfa	niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; badania RCT; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono abstrakt konferencyjny Kochuparambil 2014.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono abstrakt konferencyjny Kochuparambil 2014, przedstawiający wyniki retrospektywnej analizy częstości występowania i przebiegu PRCA u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, a także wyników leczenia pacjentów, m.in. darbepoetyną.

Ponadto, ze względu na ograniczone dowody naukowe, w raporcie zdecydowano się uwzględnić sygnowany przez EBMT przegląd Marco-Ayala 2020, dotyczący oceny naturalnego przebiegu PRCA po allo-HSCT od dawcy ze znaczną lub dwukierunkową niezgodnością w układzie ABO oraz oceny skuteczności dostępnych terapii, w tym erytropoetyn.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Darbepoetyna w leczeniu PRCA po allo-HSCT

Kochuparambil 2014

Retrospektywna analiza częstości występowania i przebiegu PRCA (N=12), u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (N=886), poddanych ASCT między 1.01.2000 a 30.09.2013 w Mayo Clinic. Mediana czasu do diagnozy potransplantacyjnego PRCA (PT-PRCA) wyniosła 42 dni (zakres 23-67 dni). Pacjenci początkowo byli leczeni schematami immunosupresyjnymi i darbepoetyną (w publikacji nie podano dawkowania). W przypadkach opornych na leczenie stosowano plazmaferezę (N=4), rytuksymab (n=6) oraz DL1 (n=1). U jednego pacjenta nastąpił nawrót choroby, u dwóch pacjentów nastąpił zgon (z powodu sepsy)

przed ustąpieniem PT-RCTA. Mediana czasu do wyleczenia PT-RCTA (bez uwzględnienia wspomnianych pacjentów) wyniosła 113 dni (zakres 13-429 dni).

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów i wyniki leczenia PRCA

Lp.	Wiek (lata)	Podstawowa jednostka chorobowa	Stosowany schemat immunosupresji	Źródło komórek macierzystych	Terapia PRCA (jako dodatek do podstawowej immunosupresji)	Czas do odpowiedzi na leczenie (dni)	#PRBC po diagnozie PRCA	Czas przeżycia (dni) od momentu transplantacji
1.	43	AML	Flu/Bu	PBSCT	PLX, Rituximab DLI	122	21	228
2.	60	AML	Flu/Bu	PBSCT	Rituximab	166	12	273
3.	38	AML	Flu TBI	PBSCT	brak	109	18	225
4.	44	AML	Cy/TBI	PBSCT	rytuksymab, darbepoetyna	nawrót	NA	1043
5.	63	AML	Flu/Bu	PBSCT	rytuksymab, darbepoetyna	zależność od transfuzji	NA	114 (zgon)
6.	57	AML	Flu/Mel	PBSCT	darbepoetyna, rytuksymab	429	72	1583
7.	68	AML	Flu/Mel	PBSCT	brak	145	14	867
8.	51	AML	Cy/TBI	PBSCT	rytuksymab, darbepoetyna	zależność od transfuzji	NA	315 (zgon)
9.	63	ALL	Cy/TBI	PBSCT	darbepoetyna	18	4	2643
10.	47	CML	Cy/TBI	PBSCT	PLX	17	7	211 (zgon)
11.	41	MDS	Cy/Bu	PBSCT	PLX	116	17	614
12.	33	MDS	Pent/TBI	PBSCT	darbepoetyna	13	4	431 (zgon)

Spośród 12 pacjentów z PRCA, które wystąpiło po allo-HSCT, darbepoetynę w monoterapii zastosowano u dwóch pacjentów. U pacjentów tych czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 18 i 13 dni, liczba przetoczeń KKCz od momentu diagnozy PRCA w obu przypadkach wyniosła 4. Czas przeżycia od momentu transplantacji raportowany w horyzoncie badania u pacjenta z ALL wyniósł 2643 dni, natomiast u pacjenta z MDS po 431 dniach nastąpił zgon.

Dla porównania, spośród 3 pacjentów z AML, u których zastosowano rytuksymab, a następnie darbepoetynę, u 2 pacjentów występowała zależność od transfuzji i nastąpił zgon (po 114 i 315 dniach od momentu transplantacji), u 1 pacjenta odnotowano nawrót choroby, czas przeżycia od momentu transplantacji wyniósł 1043 dni.

U 1 pacjenta z AML zastosowano darbepoetynę, a następnie rytuksymab. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 429 dni, liczba przetoczeń KKCz od momentu diagnozy PRCA wyniosła 72. Czas przeżycia od momentu transplantacji raportowany w horyzoncie badania wyniósł 1583 dni.

Erytropoetyny w leczeniu PRCA po allo-HSCT

Marco-Ayala 2020

Celem przeglądu była rewizja naturalnego przebiegu PRCA po allo-HSCT od dawcy ze znaczną lub dwukierunkową niezgodnością w układzie ABO oraz ocena skuteczności dostępnych terapii.

Do przeglądu włączono 49 badań obejmujących 104 pacjentów, 34 badania stanowiło opisy przypadków, 14 badań dotyczyło opisów leczenia dla 2-8 pacjentów, jedna publikacja Hirokawa 2013 opisywała retrospektywne badanie obserwacyjne kohortowe (N=22). Od przeprowadzenia allo-HSCT okres do odpowiedzi na leczenie tj. niezależność od transfuzji wyniósł od 51 dni do 32 miesięcy.

Autorzy przeglądu wskazują, iż pierwszą istotną kwestią, jest wybór pacjentów u których leczenie przyniesie korzyść. Badanie Hirokawa 2013 nie przyniosło dowodów pozwalających na potwierdzenie korzystnego wpływu leczenia PRCA. Pacjenci u których rozwinęła się PRCA powinni otrzymywać KKCz w oczekiwaniu na spontaniczną remisję. Natomiast, leczenie pacjentów z długotrwałą PRCA (utrzymującą się ponad 9-12 miesięcy), alloimmunizacją lub ze znacznym przeciężeniem żelazem wydaje się być uzasadnione.

Zdaniem autorów, należy najpierw wybrać mniej agresywne metody leczenia jak EPO, plazmafereza i/lub zmniejszanie immunosupresji (ang. *tapering the immunosuppression*) w przypadku braku choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*, GVHD). EPO jest jedną z najczęściej stosowanych terapii u pacjentów u których występuje zapotrzebowanie na transfuzje po allo-HSCT, jednak stymulacja erytropoezy może być niewystarczająca do uzyskania niezależności od transfuzji. Plazmafereza jest leczeniem bez poważnych negatywnych skutków, ale może być niewystarczająca do wyleczenia aplazji. Zmniejszenie immunosupresji powinno być wyważone względem ryzyka rozwoju ciężkiej postaci GVHD.

W przypadku niepowodzenia opisanych powyżej podejść, można zastosować leki immunosupresyjne, takie jak rytuksymab, bortezomib i daratumumab.

Autorzy podsumowują, że nie ma silnych dowodów naukowych przemawiających za leczeniem pacjentów z PRCA, ani wskazujących jakie leczenie jest optymalne w przypadku konieczności jego wprowadzenia. Każdy przypadek należy dokładnie przeanalizować, a terapie dobierać w sposób zgodny z ogólnymi celami przeprowadzonej transplantacji, stopniując leczenie od mniej do bardziej agresywnego.

Poniżej przedstawiono opis skuteczności klinicznej dla erytropoetyn przedstawione w podrozdziale Podejścia terapeutyczne w PRCA

Erytropoetyny (EPO)

EPO jest stosowane w PRCA w celu pobudzenia komórek erytroidalnych, co może przeciwdziałać tłumieniu erytropoezy o podłożu immunologicznym.

W odnalezionych badaniach erytropoetyna była stosowana według różnych schematów i dawek (Paltiel 1993, Ohashi 1994, Santamaría 1997). Istnieje kilka raportów, w których terapia EPO była skuteczna (Heyll 1991, Paltiel 1993, Ohashi 1994, Santamaría 1997). Czterech pacjentów rozpoczęło terapię EPO pomiędzy 250 a 473 dniem po allogeniczej transplantacji komórek macierzystych, uzyskując niezależność od transfuzji pomiędzy 296 a 491 dniem po allo-HSCT. W przypadku jednego pacjenta razem z EPO stosowano metyloprednizon (Bavaro 1999). Niemniej jednak istnieją badania, w których opisano przypadki gdy terapię erytropoetyną rozpoczęto wcześniej po zdiagnozowaniu PRCA i ją zaprzestano z powodu jej niepowodzenia (Badros 2002, Zhu 2002, Zhidong 2012, Bavaro 1999, Yamaguchi 2002).

W tabeli poniżej przedstawiono badania w których zastosowano erytropoetynę, należy zaznaczyć, że część przypadków opisanych w poniższej tabeli odnosi się do PRCA opornego na leczenie zatem, nie odnosi się do rozważanego problemu decyzyjnego.

Tylko w dwóch badaniach przedstawiono nazwę handlową stosowanej rekombinowanej erytropoetyny – Eprex oraz NeoRecormon. W dwóch badaniach stosowano darbepoetynę alfa Chapuy 2018 i Sachet 2018, w jednym z badań zastosowano epoetynę-theta. W pozostałych wskazano jedynie EPO lub rh-EPO, zatem nie jest wiadome jakie konkretne produkty lecznicze zastosowano.

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki badań dla EPO (opracowano na podstawie tabeli 1. w publikacji Marco-Ayala 2020 oraz publikacji źródłowych)

Publikacja	EPO	Dawka	Rodzaj badania	N	HSCT	Źródło	Terapia pocz.	Odpowiedź	Terapia ratująca (okres od allo-HSCT)	Odpowiedź (okres od allo-HSCT)
Heyll 1991*	rh-EPO	Pocz.: 4 000 IU 3x/tydz. Intensyfikacja: 4 000 IU/dzień	Opis przypadku	1	MSD	BM	DCsA, EPO	Niepowodzenie	EPO (+260)	TI (+296)
Paltiel 1993	rh-EPO: EPREX	50 U/kg dziennie	Opis przypadku	1	MSD	BM	IVIG	Niepowodzenie	EPO (+232)	TI (+245)
Ohashi 1994**	EPO	Bd.	Opis przypadku	1	MSD	BM	DCsA, IVIG, HdCS, EPO	Niepowodzenie	EPO + HdCS (+14 mies.)	TI (+15 mies.)
Furuya 1995^	rh-EPO	Bd.	Opis przypadku	1	MSD	BM	DCsA, EPO	Niepowodzenie	HdCS (+284)	TI (+290)
Santamaria 1997	EPO	150 U/kg (całkowita dawka 8250 U/dzień) 3x/tydz.	Opis przypadku	1	MSD TCD	BM	DCsA	Niepowodzenie	EPO (+420)	TI (+430)
Bavaro 1999*	rh-EPO	50 U/kg 3 razy w tygodniu	Opis przypadku	1	MSD	BM	EPO, IVIG, PE	Niepowodzenie	DLI (+170) + DCsA (+178)	TI (+178)
Ustun 1999	rh-EPO	Początkowo: 8 000 U dziennie Intensyfikacja: 12 000 U dziennie	Opis przypadku	1	MSD	PBSC	EPO, LdCS, PE	Niepowodzenie	EPO + HdCS + sterydy anaboliczne (+215)	TI (+305)
Worel 2000	rHuEPO	10 000 IU 3x/tydz.	Opis przypadku	7	MSD	6: BM 1: PBSC	2: PE (+270) 2: EPO + PE (+88, +279) 3: EPO + IA (+60 to +110)	TI (+333, +147) TI (+192, +276) TI (+184 to +308)	-	-
Bolan 2001	EPO	10 000 IU 3x/tydz.– 20 000 U dziennie	Opis przypadku	4	MSD	PBSC	4: EPO	Niepowodzenie	3: DCsA (+100 to +150) 1: DCsA (+150) + PE (+200)	TI (+130 do +175) TI (+218)
Badros 2002	EPO	Bd.	Opis przypadku	1	MUD	BM	EPO, DCsA	Niepowodzenie	RTX	TI 6 tygodni później
Yamaguchi 2002	rhEPO (Kirin Brewery, Tokyo, Japan)	12000 IU s.c. 3x/tydz.	Opis przypadku	1	MSD	PBSC	EPO	Niepowodzenie	DCsA (+123) + HdCS (+166)	TI (+167)
Zhu 2002**	EPO	Bd.	Opis przypadku	2	Bd.	Bd.	EPO	Niepowodzenie	PE	Bd.
Rabitsch 2003	EPO	10 000 IU 3x/tydz.	Opis przypadku	3	MSD	NR	EPO	Niepowodzenie	IA (+62 to +195)	TI (+90 to +330)
Verholen 2004	EPO	150 IU/kg 3x/tydz.	Opis przypadku	1	MSD	PBSC	EPO, DCsA, PE, RTX, IVIg	Niepowodzenie	DLI (+275, +341)	TI (+415)
Helbig 2005	EPO (Neo-Recormon)	10 000 IU 3x/tydz.	Opis przypadku	2	MSD	BM	1: DLI, EPO, DCsA 1: RTX (+30)	1: Niepowodzenie 1: TI (+51)	1: RTX (+133)	TI (+156)
Sora 2005*	EPO	10 000 IU co drugi dzień	Opis przypadku	1	MSD	PBSC	EPO	Niepowodzenie	RTX (+122)	TI (+171)

Publikacja	EPO	Dawka	Rodzaj badania	N	HSCT	Źródło	Terapia pocz.	Odpowiedź	Terapia ratująca (okres od allo-HSCT)	Odpowiedź (okres od allo-HSCT)
Deotare 2006	EPO	10 000 IU 3x/tydz.	Opis przypadku	1	MSD	PBSC	LdCS, RTX, EPO, DCsA	Niepowodzenie	HdCS (+348)	TI (+388)
Woo 2006	EPO	12 000 IU 3x/tydz.	Opis przypadku	1	MSD	BM	PE, HdCS, EPO, RTX	Niepowodzenie	CD34+ (+237)	TI (+271)
Ebihara 2007	EPO	6000 IU 3x/tydz.	Opis przypadku	1	MSD	PBSC	DCsA, RtX, EPO, CsA, IVIG	Niepowodzenie	DLI (+25 mies.)	TI (+28 mies.)
Helbig 2007	EPO	10 000 IU 3x/tydz.	Opis przypadku	6	5: MSD 1: MUD	PBSC/B M	1: DLI, DCsA, EPO 1: EPO, RTX 1: LdCS, DCsA., EPO, PE 1: LdCS, DCsA., EPO, AZA, 1: RTX, PE, EPO, DLI 1: PE	Niepowodzenie + drugi przeszczep; TI; TI; Drugi przeszczep; Niepowodzenie + przeszczep; Zgon	RTX (+94); -; -; -; PE; -	TI (+108); -; -; -; TI; -
Fang 2009	EPO	10 000 IU 3x/tydz.	Opis przypadku	2	1: MSD 1: MUD	1:BM 1:PBSC	1: PE, LdCS, DCsA, EPO 1: PE, HdCS, EPO, DCsA, RTX	Niepowodzenie	2: MSC (+190, +233)	TI (+220, +250)
Zhidong 2012	EPO	10 000 IU co drugi dzień	Opis przypadku	2	1: MSD 1: MUD	PBSC	2: DCsA, EPO	Niepowodzenie	2: RTX (+118, +277)	TI (+126, +291)
Hirokawa 2013	EPO	Bd.	Retrospektywne badanie obserwacyjne	20	10: MSD 12: MUR	14: BM 8: PBSC	6: HdCS (+38 to +215) 2: DCsA/Tac 1: Rtx (+250) 13: HdCS, EPO, DLI, Rtx, AZT lub DCsA/Tac	TI (+94 to +818) TI (+144, +422) TI (+350) Niepowodzenie	-	-
Dellacasa 2015	alpha-EPO	40 000 IU 1x/tydz. 40 000 IU 2x/tydz.	Opis przypadku	1	MUD	PBSC	EPO, DCsA, HdCS	Niepowodzenie	PE (+204)	TI (+263)
Busca 2018	theta-EPO	40 000 IU 1x/tydz.	Opis przypadku	8	MUD	PBSC	1: PE + EPO; 3: EPO; 1: PE, EPO; 1: PE, RTX; 1: PE, RTX, EPO, Bort	TI; TI; Niepowodzenie; Niepowodzenie; Niepowodzenie.	-; -; RTX; 2: Eltrombopag (+365, +16 mies.)	-; -; TI; TI (+395, +17 mies.)
Chapuy 2018	Darbepoetyna alfa	300 µg	Opis przypadku	1	MUD	PBSC	DTac, HdCS, Rtx, EPO	Niepowodzenie	Drm (+390)	TI (+404)
Gomez 2018	EPO	Bd.	Opis przypadku	1	MSD	BM	DCsA, EPO, RTX, Bort	Niepowodzenie	HdCS (+23 mies.)	TI (+25 mies.)
Sacket 2018	Darbepoetyna alfa	Bd.	Opis przypadku	1	MSD	BM	RTX, Bort, EPO	Niepowodzenie	PE (+224)	TI (+292)

Bd. – brak danych, BM – szp k kostry (ang. bone marrow), Bort – Bortezomib, DCsA – discontinuation of cyclosporine, DTac – przerwanie leczenia tacrolimusem (ang. discontinuation of tacrolimus), EPO – erytropoetyna, HdCS – wysokie dawki glikokortykosteroidów (ang. high-dose corticosteroids), IA – immunoadsorpcja (ang. immunoabsorption), LdCS – niskie dawki glikokortykosteroidów (ang. low dose corticosteroids), MSC – Mezenchymalne komórki macierzyste (ang. mesenchymal stem cells), MSD – zgodny dawca rodzinny (ang. matched sibling donor), MUD – dawca niespokrewniony (ang. matched unrelated donor), PBSC – komórki macierzyste z krwi obwodowej (ang. peripheral blood stem cell), PE – plazmafereza (ang. plasma exchange), RTX – rytuksymab, TCD – pobawiony limfocytów T (ang. T cell depleted), TI – niezależność od transfuzji (ang. transfusion independence).

* Opublikowano w formie listu.

** Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

^ Publikacja dostępna w formie abstraktu.

Komentarz Agencji:

Dowody dotyczące stosowania analogów erytropoetyn w leczeniu PRCA u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych od dawcy z niezgodnością w układzie ABO, są liczne, ale dotyczą niewielkiej liczby pacjentów (co związane jest m.in. z rzadkością występowania tej jednostki chorobowej), ponadto są bardzo niskiej jakości i niejednoznaczne. W retrospektywnej analizie Kochuparambil 2014, dostępnej jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, spośród 12 pacjentów darbepoetynę w monoterapii (a więc zgodnie z rozpatrywanym wnioskiem RDTL) zastosowano tylko u dwóch pacjentów. Czas do odpowiedzi na leczenie wynosił kilkanaście dni i był znacznie krótszy niż w przypadku pacjentów, u których zastosowano inne terapie, jednakże na podstawie opisów dwóch przypadków nie można porównywać terapii darbepoetyną z innymi opcjami terapeutycznymi. Należy zwrócić uwagę, że w opisanych w tej publikacji trzech przypadkach zastosowania w leczeniu PRCA rytuksymabu, a następnie darbepoetyny, nie uzyskano odpowiedzi na leczenie rozumianej jako niezależność od transfuzji. Niemniej jednak odpowiedź taka została uzyskana u pacjenta, u którego leki te zastosowano w odwrotnej kolejności, choć czas do uzyskania tej odpowiedzi (ponad 400 dni) był znacznie dłuższy niż w przypadku pacjentów, u których zastosowano samą darbepoetynę.

We włączonych do przeglądu Marco-Ayala 2020 opisach przypadków Chapuy 2018 i Sacket 2018, zastosowanie darbepoetyny w schematach DTac, HdCS, RTX, EPO oraz RTX, Bort, EPO, skutkowało niepowodzeniem leczenia.

Odnalezione zalecenia kliniczne rekomendują stosowanie analogów erytropoetyn w leczeniu PRCA, jednakże nie odnoszą się do konkretnych produktów, ich skuteczności i bezpieczeństwa. Niemniej jednak należy pamiętać, że różnice w strukturze rekombinowanych ludzkich rHuEPO oraz hiperglikozylowanych analogów EPO, NESP (do których należy darbepoetyna alfa) i odmienny profil farmakokinetyczny mogą przekładać się nie tylko na jakość życia pacjentów związaną z częstością podawania leku, ale także na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie (Gimenez 2007).

Ponadto analogi erytropoetyny, choć stosowane w leczeniu PRCA będącego wynikiem allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO, same również mogą indukować powstanie PRCA – najwięcej przypadków zaobserwowano po podaniu podskórnym preparatów rHuEPO w przewlekłej niewydolności nerek. Pod tym względem Aranesp cechuje się znacznie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa ze sporadycznymi przypadkami indukowania PRCA (EMA – Casadevall 2007).

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

I. Wnioskowana interwencja

Aranesp

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Aranesp u pacjentów z chorobą nowotworową należą reakcje alergiczne.

Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Aranesp u pacjentów z chorobą nowotworową należą: wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze), tworzenie się zakrzepów krwi (zakrzepica), ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka i (lub) zaczerwienienie skóry, zatrzymanie płynów (obrzęki).

II. Inne erytropoetyny dostępne w obrocie w Polsce

Binocrit (epoetyna alfa)

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Binocrit u pacjentów z niedokrwistością ogółem należą: biegunka, nudności, wymioty, gorączka.

Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Binocrit u pacjentów z niedokrwistością należą: ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żylna i tętnicza (w tym tętnicze i żyłne zdarzenia prowadzące do zgonu lub nie, takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica siatkówki, zakrzepica tętnicza – w tym zawał mięśnia sercowego, zdarzenia naczyniowo-mózgowe – w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy, przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica przetoki i zakrzepica w obrębie tętniaka przetoki tętniczo-żylny), kaszel, wysypka, ból stawów, ból kości, ból mięśni, bóle kończyn, dreszcze, objawy grypopodobne, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy.

Źródło: ChPL Binocrit

NeoRecormon (epoetyna beta)

Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu NeoRecormon u pacjentów z chorobą nowotworową należą nadciśnienie tętnicze, incydent zakrzepowo-zatorowy, ból głowy.

Źródło: ChPL NeoRecormon

Darbepoetyna vs pozostałe erytropoetyny

Erytropoetyna (EPO) to hormon wytwarzany głównie przez komórki okołocewkowe kory nerki dorosłego człowieka, regulujący wytwarzanie czerwonych krwinek. Ludzka EPO jest glikoproteiną o wielkości około 30 kDa, a około 40% jej całkowitej masy cząsteczkowej odpowiada trzem łańcuchom węglowodanowym połączonym przez azot i jednym O-połączonym, przyłączonym do szkieletu polipeptydowego.

Rekombinowana ludzka EPO (rHuEPO), uzyskana po raz pierwszy w 1985 r, w komórkach jajników chomika dzięki metodom inżynierii genetycznej. Stwierdzono, że rHuEPO nie różni się strukturą pierwszorzędową (sekwencja aminokwasów) od EPO naturalnej, syntetyzowanej w organizmie człowieka. Pomiędzy tymi formami hormonu istnieją natomiast różnice w ilości kwasu sialowego, które prawdopodobnie są przyczyną wyższej aktywności biologicznej rHuEPO. W cząsteczce EPO występują dwa wiązania dwusiarczkowe pomiędzy resztami cysteiny i redukcja tych mostków prowadzi do całkowitej utraty aktywności biologicznej białka. Sugeruje to, że struktura drugorzędowa, stabilizowana wiązaniami dwusiarczkowymi odgrywa istotną rolę w działaniu tego hormonu.

rHuEPO była szeroko stosowana w leczeniu pewnych postaci anemii związanych z przewlekłą niewydolnością nerek, HIV, infekcjami, reumatoidalnym zapaleniem stawów, przedwczesnym porodem i rakiem; stała się również popularna wśród sportowców jako środek poprawiający wyniki.

Niedawno uzyskano hiperglikozylowany analog EPO, NESP (nowe białko stymulujące erytropoezę), np. Aranesp. To rekombinowany analog, również wytwarzany w komórkach jajnika chomika (CHO). Jest to zmodyfikowana cząsteczka erytropoetyny poprzez przyłączenie dodatkowych reszt kwasu sialowego (darbepoetyna alfa), która w przeciwieństwie do natywnej cząsteczki EPO zawiera nie trzy, ale pięć reszt węglowodanowych. Struktura aminokwasowa EPO została zmodyfikowana w 5 miejscach (Ala30Asn, His32Thr, Pro87Val, Trn88Asn i Pro90Thr), w celu przyłączenia dodatkowych reszt węglowodanowych do cząsteczek asparaginy w pozycji 30 i 88. Modyfikacje te zwiększają masę cząsteczkową NESP do około 37 kDa i liczbę reszt kwasu sialowego do 22.

Darbepoetyna alfa przyłącza się do receptora dla EPO tak jak natywna, nie zmieniona cząsteczka EPO. Profil farmakokinetyczny tej glikoproteiny jest jednak odmienny. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością biologiczną. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny. Eliminacja darbepoetyny alfa z krążenia jest wolniejsza, a czas półtrwania 3-krotnie dłuższy. W konsekwencji NESP można podawać jedynie raz w tygodniu w celu poprawy jakości życia pacjentów i uzyskania tej samej odpowiedzi biologicznej.

Źródło: Gimenez 2007, ChPL Aranesp, <http://www.czytelniamedyczna.pl/2740,perspektywy-leczenia-niedokrwistoci-nerkopochodnej-nowe-koncepcje-nowe-preparat.html>

EMA – Casadevall 2007

PRCA może wystąpić także w wyniku wytwarzania przeciwciał przeciwko erytropoetynie, które neutralizują nie tylko rekombinowane białko, ale także natywną erytropoetynę, powodując brak prekursorów krwinek czerwonych w szpiku kostnym. Najwięcej przypadków zaobserwowano po podaniu podskórnym preparatów rHuEPO w przewlekłej niewydolności nerek. Na przełomie lat 2003/2004 zaobserwowano wyraźny spadek liczby zachorowań na PRCA, co jest najprawdopodobniej było związane ze zmianą drogi podawania EPO z podskórnej na dożylną oraz ze znacznie ściślejszym przestrzeganiem zasad dotyczących transportu i przechowywania leku. PRCA może wystąpić jako powikłanie przy podawaniu zarówno erytropoetyny alfa, beta, jak i darbepoetyny. Odnotowana liczba przypadków od roku 2004 wyniosła:

- ≥ 237 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych lekami pobudzającymi erytropoezę, w tym:
 - 189 pacjentów leczonych epoetyną alfa bez HSA ang. human serum albumin (Eprex – podanie podskórne i dożylnie, Erypo-podanie dożylnie),
 - 10 pacjentów leczonych epoetyną alfa (Epogen, Procrit podanie podskórne i dożylnie),

- 12 pacjentów leczonych epoetyną beta (Neorecormon – podanie podskórne i dożylnie)⁹,
- 2 pacjentów leczonych darbepoetyną alfa (bez HSA: ang. human serum albumin) (Aranesp podanie podskórne i dożylnie)¹⁰,
- ≥24 pacjentów leczonych mieszanką epoetyn
- 4 u pacjentów bez PChN leczonych lekami pobudzającymi erytropoezę:
 - 2 pacjentów z zespołem mielodysplastycznym,
 - 2 pacjentów z zapaleniem wątroby typu C (+ Interferon i rybawiryna),
- 2 u pacjentów z PChN leczonych lekami biopodobnymi.

Występowanie PRCA zależnego od EPO zgłaszano tylko przy stosowaniu środków stymulujących erytropoezę podawanych podskórnie. Obecnie PRCA indukowana przez podanie erytropoetyny występuje bardzo rzadko, z tego względu preferuje się dożylną drogę podania. Obecnie zapadalność w zależności od epoetyny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zapadalność na PRCA wtórnej do leczenia EPO.

Produkt leczniczy	Zapadalność
ARANESP i Epogen	<1/ 100 000 pacjentolat
NEORECORMON	1-2 przypadki/100 000 pacjentolat
EPREX (poza Tajlandią)	3/120 000 pacjentolat
EPREX Tajlandia ¹¹	9/6 500 pacjentolat

Należy zwrócić uwagę na istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa leków biopodobnych (w tym epoetyn): niewielkie modyfikacje produktów biologicznych mogą zmienić ich właściwości i immunogenność; nie można zakładać, że wszystkie produkty (leki biopodobne) mają ten sam profil immunogenności; niewłaściwe obchodzenie się i przechowywanie może zmienić profil bezpieczeństwa ESA; należy unikać zastępowania jednego leku drugim; ze względów bezpieczeństwa u pacjentów poddawanych hemodializie należy promować dożylną drogę podania.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/immune-response-adverse-reactions-prca-case-example-nicole-casadevall_en.pdf (dostęp: 8.02.2021 r.)

⁹ różnice pomiędzy erytropoetyną alfa a beta wynikają z różnic zarówno w budowie aktywnego składnika, jak i substancji pomocniczych. Erytropoetyna beta ma większą zawartość podstawowych izoform i wykazuje większą aktywność biologiczną (Formanowicz 2006)

¹⁰ Podstawą teoretycznych założeń syntezy cząsteczki darbepoetyny jest fakt, że biologiczna aktywność cząsteczki darbepoetyny zależy między innymi od liczby skoniugowanych reszt kwasu sialowego. Dowiedziono, że izoformy zawierające większą liczbę reszt kwasu sialowego wykazują większą aktywność biologiczną (Formanowicz 2006)

¹¹ zwiększona liczba przypadków z uwagi na brak gwarancji przechowywania i zachowania łańcucha chłodniczego w aptekach pozaszpitalnych, sfalszowane preparaty, nielegalny import, stosowanie leków biopodobnych

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Aranesp. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Według załączonej do wniosku RDTL opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii – dr hab. n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej: *leczenie darbapoetyną stanowi najbardziej bezpieczną opcję leczenia dla pacjentki.*

Źródło: EPAR Aranesp, zlecenie MZ

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 2-3.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>,
 - Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, <https://hemostaza.edu.pl/wytyczne>,
 - Polish Adult Leukemia Group (PALG) czyli Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, <https://palg.pl/>,
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>,
- ogólnoeuropejskie:
 - European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>,
 - EuroBloodNet ERN in Rare Hematological Diseases (RHD) <http://www.eurobloodnet.com/best-practices/guidelines-repository/>,
 - The European Society for Blood and Marrow Transplantation, <https://www.ebmt.org/>,
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>,
- ogólnoświatowe:
 - International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>,
 - International Society of Blood Transfusion (ISBT), www.isbtweb.org,
- inne:
 - British Society for Haematology (BSH), <https://b-s-h.org.uk/guidelines/>,
 - American Society for Haematology (ASH), <https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Guidelines.aspx>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- w języku polskim:
 - nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek/ wybiórcza aplazja czerwonych krwinek/ PRCA
oraz
 - zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus;
- w języku angielskim:
 - pure red cell aplasia / PRCA
oraz
 - european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg zaleceń praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Praktyka Hematologiczna 2015 (Polska)</p>	<p>Zasady postępowania w niedokrwistościach</p> <p>Niedokrwistości normocytowe na tle zaburzeń wytwarzania krwinek na poziomie prekursorów (zmniejszenie puli komórek macierzystych)</p> <p><u>Wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego (PRCA)</u></p> <p><i>Leczenie PRCA powinno być prowadzone w ośrodkach o wyższym stopniu referencyjności. Jest ono zdeteminowane przede wszystkim przez jej przyczynę. W przypadku zakażenia parwowirusem B19 niezbędne są dożylnie immunoglobuliny. W pozostałych zakażeniach leczenie powinno być stosowne do natury czynnika infekcyjnego (niedokrwistość ma często charakter przemijający). W postaciach wtórnych, związanych z chorobami układowymi, nowotworowymi lub stosowaniem leków, należy stosować leczenie zgodne z przyczyną. Najbardziej efektywna jest terapia w przypadkach (nie tak częstych) związku PRCA z grasiczakiem.</i></p> <p><i>Ponieważ leczenie przyczynowe nie zawsze jest skuteczne (większość przypadków PRCA ma charakter samoistny) albo występują nawroty, często zachodzi potrzeba leczenia immunosupresyjnego. Obejmuje ono stosowanie prednizonu, cyklofosfamidu i cyklosporyny pojedynczo lub w skojarzeniu. Prednizon podaje się w dawce co najmniej 1 mg/kg m.c.</i></p> <p><i>W przypadkach opornych odpowiedzi retikulocytowej można się spodziewać po 7-10 dniach zwiększenia stężenia hemoglobiny po 14 dniach, a remisji po 4-5 tygodniach. Po upewnieniu się co do korzystnej reakcji leczenie może być prowadzone przez hematologa w trybie ambulatoryjnym, jeśli nie uniemożliwiają tego choroby współistniejące. Inne leki podaje się w razie braku skuteczności prednizonu. Alternatywą w sytuacji nieskuteczności immunosupresji jest rytuksymab, również stosowany jedynie przez hematologa. Leczenie nie jest refundowane przez NFZ.</i></p> <p>Nie przedstawiono poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p>
<p>EBMT Handbook 2019 (Europa)</p>	<p>Immunoematologiczne powikłania po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku gdy występuje znaczna lub dwukierunkowa niezgodność w układzie ABO może prowadzić do wybiórczej aplazji układu czerwonekrwinkowego (PRCA), opóźnionego wszczepienia komórek i zwiększenia zapotrzebowania na przetoczenia KKCz.</p> <p>W przypadku gdy nie nastąpi spontaniczna remisja PRCA można zastosować różne metody w celu usunięcia izoaglutynin, zmniejszenia ich produkcji lub popudzenia erytropoezy (patrz: Worel 2016).</p> <p>W publikacji przeglądowej Worel 2016 wskazane możliwe leczenie to: erytropoetyna, plazmafereza i immunoadsorpcja, stopniowe zmniejszanie dawki leków immunosupresyjnych lub infuzja limfocytów dawcy (ang. <i>donor leukocyte infusions</i>, DLI). Ponadto, w niektórych opisach przypadków wykazano skuteczność rytuksymabu.</p> <p>Nie przedstawiono poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p>
<p>Marco-Ayala 2020* (Europa)</p>	<p>PRCA po allo-HSCT od dawcy ze znaczną lub dwukierunkową niezgodnością w układzie ABO</p> <p><u>Podejścia terapeutyczne w PRCA</u></p> <p>Istnieją trzy główne podejścia terapeutyczne w przypadku PRCA po przeszczepie komórek macierzystych od dawcy z niezgodnością w układzie ABO: stymulacja erytropoezy za pomocą erytropoetyny, mechaniczna redukcja miana izoaglutyniny za pomocą plazmaferezy lub immunoadsorpcji oraz terapie immunomodulacyjne z zastosowaniem leków immunosupresyjnych.</p> <p>Brak jest silnych dowodów naukowych przemawiających za leczeniem pacjentów z PRCA, ani jakie leczenie jest optymalne w przypadku konieczności jego wprowadzenia. Każdy przypadek należy dokładnie przeanalizować, a terapie dobierać w sposób zgodny z ogólnymi celami przeprowadzonej transplantacji, stopniując leczenie od mniej do bardziej agresywnego.</p>

allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; **EBMT** – The European Society for Blood and Marrow Transplantation

* Z uwagi na odnalezienie ograniczonej liczby wytycznych praktyki klinicznej, zdecydowano się włączyć zalecenia z najbardziej aktualnego przeglądu Marco-Ayala 2020, sygnowanego przez EBMT, odnoszącego się bezpośrednio do analizowanego problemu decyzyjnego.

Opis odnalezionych wytycznych

Polskie wytyczne Praktyka Hematologiczna 2015 opisują postępowanie w wybiórczej aplazji układu czerwonekrwinkowego (PRCA), nie doprecyzowują jednak postępowania w przypadku PRCA po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO. Wytyczne podkreślają, że w postaciach wtórnych PRCA należy stosować leczenie zgodne z jej przyczyną oraz w przypadku braku ustąpienia PRCA zalecane jest leczenie immunosupresyjne. W sytuacji niepowodzenia leczenia immunosupresyjnego jako alternatywę wskazano rytuksymab. W wytycznych nie odniesiono się do stymulowania erytropoezy.

Zgodnie z ogólnoeuropejskimi wytycznymi EBMT Handbook 2019 (i przywołaną w wytycznych publikacją Worel 2016), w przypadku PRCA występującego po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO, zastosowane mogą zostać następujące opcje terapeutyczne: erytropoetyna, plazmafereza i immunoadsorpcja, stopniowe zmniejszanie dawki leków immunosupresyjnych lub infuzja limfocytów dawcy. W niektórych przypadkach wykazano skuteczność rytuksymabu. Wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia PRCA.

Według zaleceń przedstawionych w sygnowanym przez EBMT przeglądzie Marco-Ayala 2020, trzy główne metody leczenia PRCA występującego po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO to: stymulacja erytropoezy za pomocą erytropoetyny, mechaniczna redukcja miana izoaglutyniny za pomocą plazmaferezy lub immunoadsorpcji oraz terapie immunomodulacyjne z zastosowaniem leków immunosupresyjnych. Każdy przypadek należy dokładnie przeanalizować, a terapie należy dobierać w sposób zgodny z ogólnymi celami transplantacji, stopniując leczenie od mniej do bardziej agresywnego.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne dla produktów leczniczych stymulujących erytropoezę wskazują: leczenie immunosupresyjne, plazmaferezę i immunoadsorpcję oraz infuzję limfocytów dawcy (DLI). Wszystkie te opcje terapeutyczne są refundowane, zatem nie stanowią komparatora, gdyż zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Cyklosporyna (stosowana uprzednio przez pacjentkę, której dotyczy wniosek RDTL, w ramach schematu immunosupresji po allo-HST) jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu jako wskazaniu pozarejestryjnym, plazmafereza oraz DLI są finansowane w ramach specjalistycznych świadczeń szpitalnych w hematologii.¹²

Według wytycznych w niektórych opisach przypadków wykazano skuteczność rytuksymabu, jednakże jest to leczenie zalecane raczej na późniejszym etapie ścieżki terapeutycznej, gdyż według zaleceń leczenie powinno być stopniowane od środków mniej agresywnych. Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii opiniującego oceniany wniosek RDTL, *leczenie darbapoetyną stanowi najbardziej bezpieczną opcję leczenia dla pacjentki*.

Należy zaznaczyć, że odnalezione zalecenia kliniczne nie wskazują konkretnych produktów leczniczych stosowanych w celu pobudzenia erytropoezy. W związku z powyższym jako komparator dla darbepoetyny alfa zdecydowano się uznać wszystkie dostępne na polskim rynku analogi erytropoetyny.

¹² w ramach świadczeń szpitalnych refundowane są plazmafereza lecznicza (kod produktu: 5.53.01.0000938), plazmafereza lecznicza z hospitalizacją (kod produktu: 5.52.01.0000938) oraz przetoczenie limfocytów dawcy (DLI) (kod produktu: 5.53.01.0000003) – refundowane jako świadczenie wysokospecjalistyczne w leczeniu szpitalnym w hematologii (Źródło: Zarządzenie Nr 14/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 stycznia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142021dsoz.7300.html>).

6. Konkurencyjność cenowa

W niniejszym rozdziale przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej, tj. produktu leczniczego Aranesp zawierającego darbepoetynę alfa. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktów leczniczych Binocrit i NeoRecormon, zawierających rekombinowane ludzkie erytropoetyny.

Binocrit jest refundowany m.in. u dorosłych i dzieci > 1 r.ż. poddawanych hemodializie, dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej, a także w leczeniu ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego bądź towarzyszącej pierwotnym zespołom mielodysplastycznym. Finansowanie leku NeoRecormon obejmuje m.in. leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci, leczenie objawowej niedokrwistości spowodowanej chemioterapią (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

Wniosek dotyczy stosowania produktu Aranesp w najwyższej dostępnej wg ChPL mocy, tj. 500 µg/ml (jedno wstrzyknięcie), w odstępach od 2 do 3 tygodni¹³. Ponieważ zastosowanie wnioskowanej terapii wykracza poza wskazania rejestracyjne wszystkich produktów w poniższej tabeli, a zalecane we wniosku dawkowanie nie ma odzwierciedlenia w ChPL Aranesp, w obliczeniach nie uwzględniano schematów dawkowania zalecanych w charakterystykach produktów stanowiących komparatory. Podczas obliczania kosztu terapii lekami Binocrit i NeoRecormon przyjęto analogiczne założenie jak dla darbepoetyny alfa, przyjmując za koszt 3-miesięcznej terapii, iloczyn kosztu najwyższej zarejestrowanej dawki wg ChPL oraz 6 podań odbywających się co 2 tygodnie.

Moc produktów Binocrit i NeoRecormon jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), a produktu Aranesp w mikrogramach. Do porównania podawanych dawek konieczne było przeliczenie na wspólną jednostkę. Według ChPL Aranesp, *badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO [rekombinowane ludzkie erytropoetyny, w tym epoetyna alfa i beta – przypis analityka] stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Aranesp podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Aranesp (µg/tydzień) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO (j.m./tydzień) przez 200. Początkową dawkę produktu Aranesp podawaną raz na dwa tygodnie (µg/2 tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200.* Korzystając z powyższego zapisu, przeliczono oszacowaną dwutygodniową dawkę preparatów Binocrit i NeoRecormon wyrażoną w j.m. na mikrogramy. W ostatnim kroku obliczono koszt terapii komparatorami odpowiadający codwutygodniowej dawce 500 µg darbepoetyny alfa. Wyniki oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Ceny i koszty produktów leczniczego zawierających darbepoetynę alfa oraz inne epoetyny

Preparat (substancja czynna)	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
			Dawkowanie odpowiadające dawkowaniu produktu Aranesp z wniosku RDTL
Aranesp (darbepoetyna alfa)	wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████ ^A	██████ (netto) ██████ (brutto) ^A
	Obwieszczenie MZ z dn. 21 grudnia 2020 r.*	3572,10 ^B	21 432,60 (brutto) ^B
Binocrit (epoetyna alfa)	Obwieszczenie MZ z dn. 21 grudnia 2020 r.	680,40 ^B	13 608,00 (brutto) ^{B,**}
NeoRecormon (epoetyna beta)	Obwieszczenie MZ z dn. 21 grudnia 2020 r.	888,49 ^B	17 769,80 (brutto) ^B

* Produkt Aranesp 500 µg/ml występuje na liście refundacyjnej w dwóch opakowaniach: we wstrzykiwaczu i w ampułko-strzykawce (oceniany wniosek RDTL dotyczy tego drugiego rodzaju opakowania). Oba preparaty mają jednakowe ceny. Wskazania refundacyjne Aranesp 500 µg/ml (GTIN: 05909990739035) nie obejmują wnioskowanego wskazania i wg Załącznika C.0.03. do Obwieszczenia MZ są to: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji (wyszczególnione w rozdz. 2.3); zespoły mielodysplastyczne; oporna niedokrwistość bez syderoblastów; oporna niedokrwistość z syderoblastami; oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów; oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją; oporna niedokrwistość, nieokreślona; inne zespoły mielodysplastyczne; zespół mielodysplastyczny nieokreślony.

** Binocrit jest refundowany w opakowaniu zawierającym 6 amp.-strz. po 5000 j.m. każda, podczas gdy najwyższa moc produktu wg ChPL to 40000 j.m. / amp.-strz. Obliczono zatem, że do osiągnięcia dawki odpowiadającej najwyższej mocy należy zużyć 8 refundowanych ampułko-strzykawek, co odpowiada ok. 1.3 opakowania jednorazowo i 8 opakowaniom w ciągu 3-miesięcznej terapii.

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%).

¹³ Aby wnioskowana terapia trwała 3 miesiące, konieczne jest podawanie leku w odstępach 2-tygodniowych.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi ok. [REDACTED] netto [REDACTED] i jest [REDACTED] od kosztu wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ. Technologiami alternatywnymi w stosunku do ocenianej są inne analogi erytropoetyny. Koszt 3-miesięcznej terapii epoetyną alfa oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ i opisanych wyżej założeń wynosi 13 608 PLN brutto, a analogicznie oszacowany koszt terapii epoetyną beta to ok. 17 770 PLN brutto. [REDACTED]

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na nieznaną porozumień cenowych zawartych przez NFZ w przypadku leków Binocrit i NeoRecormon oraz na przyjęte upraszczające założenia opisane w niniejszym rozdziale.

Warto zauważyć, że obok produktu leczniczego Aranesp, w rejestracji centralnej znajduje się drugi produkt z darbepoetyną alfa – Nespo. Nie jest on jednak refundowany w Polsce, a z danych Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (OSOZ) oraz ze strony Medycyna Praktyczna wynika, że produkt ten nie jest dostępny. Według informacji na stronie EMA produkt leczniczy Nespo aktualnie jest wycofany ze stosowania na terenie UE¹⁴.

Według powyższych źródeł, dostępny jest nier refundowany preparat Mircera, zawierający glikol metoksy polietylenowy epoetyny beta, jednak nie udało się pozyskać informacji o jego cenie. Pozostałe produkty lecznicze zawierające analogi erytropoetyny zarejestrowane w procedurze centralnej lub narodowej nie są dostępne w Polsce.

¹⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nespo>

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

W oparciu o uzyskane dane NFZ można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach ocenianego wniosku RDTL wyniesie ok. 5 osób rocznie.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby wg ICD-10: D60.0 Przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonerwinkowa

Wskazanie	Populacja	2017	2018	2019	2020 (l. poł.)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D60.0 (przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonerwinkowa)	Ogółem	40	41	39	17
	≥ 18 r.ż.	37	37	33	16
	< 18 r.ż.	3	4	6	1
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D60 lub D60.0 u których wykonano świadczenie przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (kod produktu: 5.51.01.0016023)	Ogółem	5	4	1	0
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D60 lub D60.0 u których wykonano świadczenie przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego < 18 r.ż. (kod produktu: 5.51.01.0018086)	Ogółem	0	0	1	0
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D60 lub D60.0 u których wykonano świadczenie przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (kod produktu: 5.51.01.0016022)	Ogółem	2	0	0	0
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D60 lub D60.0 u których wykonano świadczenie przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA < 18 r.ż. (kod produktu: 5.51.01.0018085)	Ogółem	0	0	1	0

Według szacunków w oparciu o dane NFZ za lata 2017-2019 średnia roczna liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D60.0 Przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonerwinkowa wynosi 40 pacjentów. Przyjmując, że oceniana interwencja miałaby być stosowana w populacji po przeszczepie allo-HSCT (zgodnie z wnioskiem RDTL), liczebność populacji docelowej wyniesie ok. 5 pacjentów rocznie.

Tabela 9. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3 miesięcznej brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 5 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z dn. 21 grudnia 2020 r.	107 163,00 PLN

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ brutto.

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 dawek, wielkości dawki i ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

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

- Kochuparambil 2014 Kochuparambil S et al. Post-Transplant Isoagglutinin Induced Pure Red Cell Aplasia; Incidence and Clinic Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (2014) S211eS256 [https://www.tctjournal.org/article/S1083-8791\(13\)00968-3/fulltext](https://www.tctjournal.org/article/S1083-8791(13)00968-3/fulltext)
- Marco-Ayala 2020 Marco-Ayala J, et al. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. *Bone Marrow Transplant* 2020 Nov 14. doi: 10.1038/s41409-020-01124-6. <https://www.nature.com/articles/s41409-020-01124-6>

Publikacje włączone do przeglądu Marco-Ayala 2020

- Badros 2002 Badros A, Tricot G, Toor A, Morris C, Guo C, Munshi N, et al. ABO mismatch may affect engraftment in multiple myeloma patients receiving nonmyeloablative conditioning. *Transfusion*. 2002;42:205–9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1537-2995.2002.00027.x>
- Bavaro 1999 Bavaro P, Di Girolamo G, Oliosio P, Papalinetti G, Iacone A, Accorsi P, et al. Donor lymphocyte infusion as therapy for pure red cell aplasia following bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1999;104:930–1. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.1999.1331d.x>
- Bolan 2001 Bolan, Charles D., et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 98.6 (2001): 1687-1694. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120609259>
- Busca 2018 Busca, Alessandro, et al. "Eltrombopag for the treatment of refractory pure RBC aplasia after major ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24.8 (2018): 1765-1770. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879118302258>
- Chapuy 2018 Chapuy, Claudia I., et al. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation." *New England Journal of Medicine* 379.19 (2018): 1846-1850. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1807438>
- Dellacasa 2015 Dellacasa, Chiara Maria, et al. "Efficacy of plasmapheresis for the treatment of pure red blood cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation." *Transfusion* 55.12 (2015): 2979-2982. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.13269>
- Deotare 2006 Deotare, U. R., et al. Response to high-dose dexamethasone for acquired pure red cell aplasia following ABO-mismatched allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 37.12 (2006): 1149-1150. <https://www.nature.com/articles/1705378>
- Fang 2009 Fang, Baijun, et al. "Mesenchymal stem cells for the treatment of refractory pure red cell aplasia after major ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation." *Annals of Hematology* 88.3 (2009): 261-266. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-008-0599-0>
- Ebihara 2007 Ebihara, Yasuhiro, et al. "The effect of donor leukocyte infusion on refractory pure red blood cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome developing from Kostmann syndrome." *International journal of hematology* 86.5 (2007): 446-450. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02984003>
- Furuya 1995 Furuya, H., et al. Treatment with bolus methylprednisolone for pure red cell aplasia after ABO incompatible bone marrow transplantation in a patient with chronic myelocytic leukemia. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology* 36.11 (1995): 1279-1283. <https://europepmc.org/article/med/8691568> (data dostępu: 09.02.2021 r.)
- Gomez 2018 Gómez, Rosario Varela, et al. "Successful treatment of pure red cell aplasia with high-dose dexamethasone after ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." *Hematology/oncology and stem cell therapy* 11.1 (2018): 44-46. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S165838761730119X>
- Helbig 2005 Helbig, Grzegorz, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with repeated, low doses of rituximab in two patients after ABO-incompatible allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 90.suppl (2005): ECR33-ECR33. <https://www.haematologica.org/article/view/3740>

- Helbig 2007 Helbig, Grzegorz, et al. "Pure red-cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem-cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies." *Annals of hematology* 86.9 (2007): 677-683. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-007-0304-8>
- Heyll 1991 Heyll A, Aul C, Runde V, Arning M, Schneider W, Wernet P. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible bone marrow transplantation with recombinant erythropoietin. *Blood*. 1991;77:906. <https://ashpublications.org/blood/article/77/4/906/168417/Treatment-of-pure-red-cell-aplasia-after-major-ABO>
- Hirokawa 2013 Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, Hidaka M, Ichinohe T, Iwato K, et al. Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1026–32. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879113001493>
- Ohashi 1994 Ohashi K, Akiyama H, Takamoto S, Tanikawa S, Sakamaki H, Onozawa Y. Treatment of pure red cell aplasia after major ABOincompatible bone marrow transplantation resistant to erythropoietin. Bone marrow transplantation team. *Bone Marrow Transplant*. 1994;13:335–6. <https://europepmc.org/article/med/8199576>
- Paltiel 1993 Paltiel O, Cournoyer D, Rybka W. Pure red cell aplasia following ABO-incompatible bone marrow transplantation: response to erythropoietin. *Transfusion*. 1993;33:418–21. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1537-2995.1993.33593255604.x>
- Rabitsch 2003 Rabitsch, Werner, et al. Removal of persisting isohaemagglutinins with Ig-Therasorb® immunoabsorption after major ABO-incompatible non-myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18.11 (2003): 2405-2408. <https://academic.oup.com/ndt/article/18/11/2405/1845689>
- Sackett 2018 Sackett, Katie, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia because of ABO major mismatched stem cell transplant. *Journal of clinical apheresis* 33.1 (2018): 108-112. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jca.21553>
- Santamaria 1997 Santamaría A, Sureda A, Martino R, Domingo-Albós A, Muñoz- Díaz E, Brunet S. Successful treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible T cell-depleted bone marrow transplantation with erythropoietin. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:1105–7. <https://www.nature.com/articles/1701012>
- Sora 2005 Sorà, Federica, et al. Rituximab for pure red cell aplasia after ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 45.4 (2005): 643-645. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0041-1132.2005.00445.x>
- Stun 1999 Ustün, C., et al. Treatment of aregeneratoric anemia following an ABO-incompatible allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a case report. *Therapeutic apheresis: official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis* 3.3 (1999): 275-277. <https://europepmc.org/article/med/10427629>
- Verhoken 2004 Verhoken, F., et al. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leukocyte infusion. *European journal of haematology* 73.6 (2004): 441-446. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0609.2004.00320.x>
- Woo 2006 Woo, Hyun-Young, et al. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic bone marrow transplantation with major ABO mismatch treated by purified CD34+ cell infusion. *European journal of haematology* 76.2 (2006): 160-163. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0609.2005.00582.x>
- Worel 2000 Worel, N., et al. Regeneration of erythropoiesis after related-and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 40.5 (2000): 543-550. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1537-2995.2000.40050543.x>
- Yamaguchi 2002 Yamaguchi M, Sakai K, Murata R, Ueda M. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible peripheral blood stem cell transplantation by induction of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:539–41. <https://www.nature.com/articles/1703699>
- Zhidong 2012 Zhidong W, Hongmin Y, Hengxiang W. Successful treatment of pure red cell aplasia with a single low dose of rituximab in two patients after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Med*. 2012;22:302–4.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pure red cell aplasia OR PRCA	3 079
#2	darbepoetin OR Aranesp OR "Novel Erythropoiesis Stimulating Protein" OR NESP	1 622
#3	#1 AND #2	41
#4	stem cell transplantation OR stem cell transplant OR bone marrow transplantation OR bone marrow transplant OR HSCT OR BMT	197 789
#5	(#1 AND #2) AND #4	4
#6	erythropoietin OR erythropoiesis	46 743
#7	#1 AND #6	730
#8	(#1 AND #6) AND #4	102
#9	((#1 AND #6) AND #4) OR (#1 AND #2)	139