



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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, listopad 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o.o. Marynarska 15 02-674 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŹNIA 2012 ROKU	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	12
2.2. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY I KLASYFIKACJA NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ.....	12
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ	15
2.4. ROZPOZNANIE NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ.....	16
2.5. EPIDEMIOLOGIA NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ.....	19
2.6. CEL I METODY LECZENIA NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ	21
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines).....	31
2.8. ROKOWANIE W NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ I MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY	37
2.9. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ APLASTYCZNĄ.....	38
2.10. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA.....	39
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	40
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	42
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	42
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	45
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI.....	46
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	46
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	47
7. BIBLIOGRAFIA	50
8. SPIS TABEL.....	52
9. ANEKS	53
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE®	53

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ANA	ang. <i>Anti-nuclear antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwjądrowe
ANC	ang. <i>Absolute neutrophil count</i> ; Całkowita liczba neutrofilów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATG	ang. <i>Antithymocyte globulin</i> ; Globulina antytymocytowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza terapia wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD	ang. <i>Cluster of differentiation</i> ; Antygen różnicowania komórkowego używany do identyfikacji cząsteczek na powierzchni komórek
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	Cytomegalowirus
dsDNA	ang. <i>Double-stranded DNA</i> ; Dwuniciowy DNA; anty-dsDNA - przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA
EBV	Wirus Epsteina-Barr
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBMT	<i>The European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> ; Europejskie Towarzystwo ds. Transplantacji Krwi i Szpiku kostnego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
G-CSF	ang. <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> ; Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN	Górna granica normy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
h-ATG	ang. <i>Horse antithymocyte globulin</i> ; Końska globulina antytymocytowa
HAV, HBV, HCV	Wirus zapalenia wątroby, odpowiednio: typu A, B, i C
HLA	ang. <i>Human leukocyte antigen</i> ; Ludzki antygen leukocytowy
HSCT	ang. <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> ; Transplantacja (przeszczep) krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
IFN	Interferon
IL	Interleukina
IST	ang. <i>Immunosuppressive therapy</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Terapia immunosupresyjna
mc.	Masa ciała
MDS	ang. <i>Myelodysplastic syndromes</i> ; Zespoły mielodysplastyczne
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
r-ATG	ang. <i>Rabbit antithymocyte globulin</i> ; Królicza globulina antytymocytowa
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
SAA	ang. <i>Severe aplastic anemia</i> ; Ciężka anemia (niedokrwistość) aplastyczna
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockia Agencja Oceny Technologii Medycznych
Th	Subpopulacja limfocytów T pełniących funkcje związane z pobudzaniem odpowiedzi odpornościowej
TNF	ang. <i>Tumor necrosis factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
TPO	Trombopoetyna
UPRLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (ang. *severe aplastic anaemia*; SAA), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane) w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny Programu lekowego "Leczenie eltrombopagiem pacjentów dorosłych z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej" [34]. Wniosek o objęcie refundacją eltrombopagu w tym wskazaniu, w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) jest odpowiedzią na wezwanie Ministra Zdrowia, zgodnie z Ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [40].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) którą stanowią dorośli pacjenci z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®, tabletki powlekane) w drugiej lub kolejnej linii leczenia,

(C) komparator - interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu, którą stanowi najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*; BSC) lub podawanie danazolu (hipotetyczne leczenie androgenowe),

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu oceny skuteczności klinicznej (hematologiczna odpowiedź na leczenie: wzrost liczby płytek krwi, wzrost stężenia hemoglobiny i/lub wzrost liczby neutrofilów; konieczność transfuzji krwi [preparatów czerwonych lub/i płytek krwi]; czas przeżycia bez konieczności transfuzji; występowanie krwawień; zmiany stężenia trombopoetyny w osoczu krwi; komórkowość szpiku kostnego i ryzyko ewolucji klonalnej [charakterystyka morfologiczna, profil cytogenetyczny w metafazie, obecność retikuliny]; długość telomerów w leukocytach krwi obwodowej; immunofenotyp krwinek w krwi obwodowej; stężenie cytokin w osoczu krwi; zgon z jakichkolwiek przyczyn), jakości życia chorych (ang. *quality of life*) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych; ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych; działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu; działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji, przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu; zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Niedokrwistość aplastyczna (anemia aplastyczna) jest rzadką, zagrażającą życiu chorobą, charakteryzującą się aregeneracyjną niewydolnością szpiku kostnego na skutek jego hipoplazji lub aplazji, co prowadzi do obniżenia wszystkich produkowanych w szpiku linii komórkowych: erytrocytów, leukocytów oraz trombocytów i pancytopenii we krwi obwodowej, przy jednoczesnym braku poważnych zmian dysplastycznych oraz zwłóknienia szpiku kostnego [6], [8]. Konsekwencją aregeneracyjnej niewydolności krwiotworzenia jest pancytopenia we krwi obwodowej: leukopenia często z granulocytopenią, niedokrwistość i trombocytopenia (małopłytkowość), z którymi związane są główne objawy i obraz kliniczny niedokrwistości aplastycznej, takie jak m.in.: zwiększona podatność na infekcje, nawrotowe i słabo reagujące na

antybiotykoterapię zakażenia, osłabienie, duszności, bóle i zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i sprawności fizycznej, ale także zaburzenia rytmu serca, wylewy podskórne, krwawienia z błon śluzowych, krwotoki, w tym do ośrodkowego układu nerwowego [28], [29].

Stopień ciężkości / nasilenie niedokrwistości aplastycznej klasyfikuje się w oparciu o parametry hematologiczne krwi obwodowej oraz obraz szpiku. Ciężką niedokrwistość aplastyczną (ang. *severe aplastic anemia*; SAA) stwierdza się, gdy spełnione zostają dwa z trzech kryteriów dotyczących parametrów krwi obwodowej: liczba płytek krwi $<20 \times 10^9/l$, liczba granulocytów obojętnochłonnych [neutrofilów] $<0,5 \times 10^9/l$, liczba retikulocytów $<20 \times 10^9/l$, a komórkowość szpiku nie przekracza 25% normy dla wieku. Bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczna (ang. *very severe aplastic anemia*; vSAA) rozpoznawana jest w przypadku spełnienia wszystkich kryteriów postaci ciężkiej i dodatkowo, gdy liczba neutrofilów jest niższa od $0,2 \times 10^9/l$ [6], [8], [11], [28].

Objawy ciężkiej niedokrwistości aplastycznej mogą występować łącznie, charakteryzować się różnym nasileniem i prowadzić nawet do śmierci chorego – ta postać choroby jest więc stanem zagrożenia życia, a chorzy wymagają leczenia w specjalistycznym ośrodku hematologicznym [29].

Niedokrwistość aplastyczna ma charakter nabyty, a aplazja szpiku może mieć charakter: idiopatyczny (samoistny) lub wtórny tj. indukowany określonym czynnikiem etiologicznym [9], [29]. Najczęstszą postacią jest samoistna niedokrwistość aplastyczna, a brak związku choroby z czynnikiem wyzwalającym stwierdza się w 70-80% przypadków [11]. Wtórne postacie nabytej niedokrwistości aplastycznej rozwijają się pod wpływem różnych czynników fizycznych i chemicznych: ekspozycji na leki i toksyny (m.in.: chloramfenikol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki cytostatyczne, sole złota, leki przeciwtarczycowe, benzen, pestycydy); ekspozycji na promieniowanie jonizujące; pod wpływem infekcji wirusowych, a także stanów klinicznych, takich jak: napadowa nocna hemoglobinuria, eozynofilowe zapalenie powięzi, toczeń rumieniowaty układowy, grasiczak [9], [10], [11], [28].

Etiologia nabytej niedokrwistości aplastycznej nie jest dokładnie poznana. Za podstawową przyczynę choroby uważa się przede wszystkim procesy autoimmunizacyjne, za czym przemawia występowanie odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne oraz cytopenia „z odbicia” po przerwaniu terapii immunosupresyjnej [6], [7].

Mimo precyzyjnych kryteriów diagnostycznych, ostateczne potwierdzenie rozpoznania nabytej niedokrwistości aplastycznej opiera się na diagnostyce różnicowej i jest rozpoznaniem z wykluczenia [6], [10]. Podstawą różnicowania diagnostycznego jest wykluczenie innych przyczyn pancytopenii z ubogokomórkowym szpikiem kostnym oraz wykrycie ewentualnego współwystępowania klonu nocnej napadowej hemoglobinurii i klonów komórkowych cechujących się zmianami cytogenetycznymi [11].

Nabyta niedokrwistość aplastyczna jest rzadką chorobą, z zapadalnością wynoszącą 1-2 przypadki na milion mieszkańców na rok w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność na niedokrwistość aplastyczną w Azji jest około 3 razy większa i wynosi 5-6 przypadków na milion mieszkańców na rok [6], [8], [10]. Zarówno częstość występowania, jak i śmiertelność z powodu niedokrwistości aplastycznej zwiększa się wraz z wiekiem [10].

Na podstawie danych z rejestru chorych na niedokrwistość aplastyczną realizowanego w Szwecji w latach 2000-2011, zapadalność na tę chorobę oszacowano na 2,35 / milion osób [35]. Uwzględniając dane z Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczebności polskiej populacji, liczba chorych na niedokrwistość aplastyczną w Polsce określona została na 90 osób, a wielkość populacji obejmującej pacjentów dorosłych z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej oporną na leczenie immunosupresyjne i poddawanych leczeniu drugiej linii, oszacowana została przez analityków AOTMiT w raporcie z 2018 roku [32] na około 15 pacjentów.

[REDACTED]

Celem leczenia niedokrwistości aplastycznej jest zapobieganie powikłaniom pancytopenii oraz zapewnienie wydolnej hematopoezy zewnątrzpochodnej (tj. allogeniczny przeszczep szpiku kostnego) lub wewnątrzpochodnej (odblokowanie produkcji krwinek zablokowanej przez mechanizm autoimmunizacyjny) [29].

Do podstawowych metod leczenia niedokrwistości aplastycznej należą: leczenie immunosupresyjne oparte na podawaniu globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A; allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*; allo-HSCT), które może zapewnić trwałe wyleczenie choroby; zastosowanie terapii androgenowej (o słabo udokumentowanej skuteczności), a także leczenie wspomagające [6], [8].

Wybór sposobu leczenia zależy od nasilenia objawów, wieku pacjenta, chorób współistniejących, jak i dostępności zgodnego dawcy do przeszczepu [6].

Odpowiednie leczenie wspomagające, dopasowane do bieżącej sytuacji klinicznej i potrzeb pacjenta jest istotnym elementem postępowania terapeutycznego. Składa się na nie: uzupełnianie składników krwi (przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych i koncentratów płytek krwi); profilaktyka przeciwnieinfekcyjna; stosowanie czynników wzrostu (czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów [G-CSF], rekombinowanej erytropoetyny lub białek stymulujących erytropoezę) oraz leczenie ograniczające obciążenie organizmu żelazem [6].

W większości zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, jakim jest terapia immunosupresyjna oparta na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A, przy równoczesnym braku możliwości wykonania przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), zaleca się: zastosowanie alternatywnego leku immunosupresyjnego tj. alemtuzumabu [12], [13], [14]; zastosowanie eltrombopagu będącego niebiałkowym agonistą receptora dla trombopoetyny [12], [13] lub zastosowanie leczenia androgenowego (opartego na danazolu) [12], [13], [14]. Wytyczne polskie opublikowane w czasopiśmie Praktyka

Hematologiczna pod redakcją W. Jędrzejczaka w 2015 roku [11], u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne, przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, zalecają leczenie zachowawcze (objawowe).

W przypadku pacjentów, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, dostępne opcje terapeutyczne o udokumentowanej skuteczności są bardzo ograniczone. Chorzy ci stają się zależni od obciążających transfuzji krwi, co ma znaczący wpływ na jakość ich życia a także na całkowite koszty opieki zdrowotnej. Istotną i pilną kwestią jest więc poszukiwanie i wdrożenie alternatywnych, skutecznych terapii dla tej szczególnej grupy pacjentów.

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie eltrombopagu w formie tabletek powlekanych (produkt leczniczy Revolade®), który jest niebiałkowym agonistą receptora dla trombopoetyny (TPO). W badaniach *in vitro* wykazano, że aktywność leku zależy od ekspresji receptorów dla TPO. Oddziałując na jego przezbłonową domenę, eltrombopag inicjuje kaskady sygnałowe podobne do tych, które indukuje endogenna trombopoetyna, wykazując efekt addycyjny. Aktywacja receptora doprowadza w efekcie do zwiększonej proliferacji i różnicowania megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym, i ostatecznie do wzrostu liczby płytek krwi [7].

Aktualnie eltrombopag pozostaje jedynym zarejestrowanym preparatem w leczeniu pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zapewnienie pacjentom dostępu do innowacyjnej terapii eltrombopagiem, stanowiącej przełom w leczeniu ciężkiej, opornej niedokrwistości aplastycznej, będzie odpowiadać na aktualnie niezaspokojoną potrzebę skutecznej i dobrze

tolerowanej terapii, która umożliwi istotną klinicznie i długotrwałą poprawę parametrów hematologicznych, znosząc tym samym objawy choroby wynikające z cytopenii krwi obwodowej i konieczność poddawania się obciążającym transfuzjom krwi.

Uwzględniając zarówno specyfikę populacji docelowej (opornej na leczenie immunosupresyjne i jednocześnie niekwalifikującej się do HSCT), a także wytyczne praktyki klinicznej, zalecenia ekspertów, jak i również charakter zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie zastosowania eltrombopagu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [32], za odpowiednie komparatory (interwencje alternatywne) do porównania z produktem leczniczym Revolade® (eltrombopag) w analizowanym wskazaniu, w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, uznano najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC) lub podawanie danazolu (leczenie androgenowe; hipotetyczny komparator).

Należy podkreślić, że danazol jako dostępny w Polsce przedstawiciel androgenów wskazywanych przez niektóre wytyczne praktyki klinicznej [12], [13], [14] jako jedna z niewielu opcji terapeutycznej w leczeniu ciężkiej, lekoopornej / nawrotowej niedokrwistości aplastycznej u chorych niekwalifikujących się do HSCT, stanowi hipotetyczny komparator dla eltrombopagu. Preparat ten nie jest zarejestrowany w leczeniu niedokrwistości aplastycznej [4], a eksperci kliniczni pozostają zgodni co do jego marginalnej skuteczności w tym wskazaniu [32].

Możliwość zastosowania eltrombopagu – innowacyjnego leku o udokumentowanej skuteczności klinicznej – prawdopodobnie zastąpi podawanie danazolu pacjentom z ciężką niedokrwistością aplastyczną, u których dostępne opcje leczenia zostały już wyczerpane.

Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Opinii nr 201/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku [30] oraz Prezes AOTMiT na mocy Opinii nr 32/2018 z dnia 10 sierpnia 2018 roku [31] uznali za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) we wskazaniu: ciężka postać anemii aplastycznej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [32].

Do chwili obecnej (październik 2018 rok) pozytywną rekomendację w zakresie współfinansowania ze środków publicznych eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, wydała jedynie francuska agencja HAS (wrzesień 2016 rok) [27].

Światowe agencje oceny technologii medycznych, tj. australijska PBAC [15], kanadyjska CADTH [16], niemiecka G-Ba [21] oraz szwedzka SBU [22] nie opublikowały do tej pory (październik 2018 rok) żadnych rekomendacji dotyczących zasadności finansowania ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu nabytej niedokrwistości aplastycznej. Brytyjska agencja NICE na stronie internetowej [23] informowała o braku możliwości wydania opinii w sprawie stosowania i finansowania eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu ze względu na brak złożenia odpowiedniego wniosku przez producenta leku (styczeń 2016 r.), a szkocka SMC [25] oraz walijska AWMSC [26] wydały w 2016 roku negatywne opinie odnośnie stosowania i finansowania eltrombopagu w leczeniu pacjentów dorosłych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, również ze względu na brak przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniego wniosku.

Na stronach internetowych światowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono żadnych rekomendacji odnośnie finansowania danazolu – hipotetycznego komparatora dla eltrombopagu, w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (ang. *severe aplastic anaemia*; SAA), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (produkt zawierający eltrombopag, tabletki powlekane) w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny Programu lekowego „Leczenie eltrombopagiem pacjentów dorosłych z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej” [34]. Wniosek o objęcie refundacją eltrombopagu w tym wskazaniu, w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) jest odpowiedzią na wezwanie Ministra Zdrowia, zgodnie z Ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [40].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Revolade®, tabletki powlekane) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczących produktu zawierającego eltrombopag oraz komparatorów stosowanych w analizowanym wskazaniu.

aplastycznej” [34] odpowiada zarejestrowanemu wskazaniu w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade® [5].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Niedokrwistość aplastyczna (anemia aplastyczna) jest rzadką, zagrażającą życiu chorobą charakteryzującą się aregeneracyjną niewydolnością szpiku kostnego na skutek jego hipoplazji lub aplazji, co prowadzi do obniżenia wszystkich produkowanych w szpiku linii komórkowych: erytrocytów, leukocytów oraz trombocytów i pancytopenii we krwi obwodowej, jednocześnie przy braku poważnych zmian dysplastycznych oraz zwłóknienia szpiku kostnego [6], [8].

Lepszą merytorycznie nazwą niedokrwistości aplastycznej powinna być aplazja szpiku, ponieważ oddaje ona istotę zaburzenia upośledzającego wszystkie linie komórkowe szpiku kostnego [11].

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych, w wersji 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) ciężka niedokrwistość aplastyczna jest uwzględniona pod kodem ICD-10 D61.3 [33], [32].

Szczegółową klasyfikację niedokrwistości aplastycznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Klasyfikacja anemii (niedokrwistości) aplastycznej wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [33].

Kod	Inne niedokrwistości aplastyczne
D61.0	Niedokrwistość aplastyczna konstytucjonalna
D61.1	Niedokrwistość aplastyczna wywołana lekami
D61.2	Niedokrwistość aplastyczna spowodowana innymi czynnikami zewnętrznymi
D61.3	Niedokrwistość aplastyczna idiopatyczna
D61.8	Inne określone niedokrwistości aplastyczne
D61.9	Nieokreślona niedokrwistość aplastyczna

2.2. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY I KLASYFIKACJA NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ

Konsekwencją aregeneracyjnej niewydolności krwiotworzenia jest pancytopenia we krwi obwodowej: leukopenia często z granulocytopenią, niedokrwistość i trombocytopenia (małopłytkowość).

Z pancytopenią krwi obwodowej związane są główne objawy i obraz kliniczny niedokrwistości aplastycznej:

- skaza krwotoczna, wybroczyny, wylewy podskórne, krwawienia z błon śluzowych, krwotoki, w tym do ośrodkowego układu nerwowego – powodowane małopłytkowością,
- bladość, męczliwość, osłabienie, utrata łaknienia, duszności, bóle i zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i sprawności fizycznej, ale także bóle wieńcowe, zaburzenia rytmu serca – związane z niedokrwistością,
- zwiększona podatność na infekcje, słabo reagujące na antybiotykoterapię, powtarzające się zakażenia - od niewielkich ropnych zmian skórnych lub nawracających zakażeń gardła i owrzodzeń jamy ustnej aż do ciężkiej posocznicy włącznie – związane z leukopenią/ neutropenią [28], [29].

W przebiegu niedokrwistości aplastycznej wątroba, śledziona i węzły chłonne nie są powiększone. U dzieci przebieg choroby jest cięższy niż u pacjentów dorosłych [28].

Stopień ciężkości/ nasilenie niedokrwistości aplastycznej ocenia się w oparciu o parametry hematologiczne krwi obwodowej oraz obraz szpiku kostnego:

- parametry krwi obwodowej;
 - liczbę płytek krwi $<20 \times 10^9/l$,
 - liczbę granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) $<0,5 \times 10^9/l$,
 - liczbę retikulocytów $<20 \times 10^9/l$.
- hipoplastyczny szpik kostny z komórkowością $\leq 25\%$ normy dla wieku.

Ciężką niedokrwistość aplastyczną (ang. *severe aplastic anemia*; SAA) stwierdza się, gdy spełnione zostają dwa z trzech kryteriów dotyczących parametrów krwi obwodowej, a komórkowość szpiku nie przekracza 25% normy dla wieku. Bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczna (ang. *very severe aplastic anemia*; vSAA) rozpoznawana jest w przypadku spełnienia wszystkich kryteriów postaci ciężkiej i dodatkowo jeśli liczba neutrofilów jest niższa od $0,2 \times 10^9/l$ [6], [8], [11], [28].

Nieciężką niedokrwistość aplastyczną rozpoznaje się, gdy parametry krwi obwodowej są obniżone, ale nie odpowiadają kryteriom ciężkiej niedokrwistości aplastycznej [6], [28].

Objawy ciężkiej niedokrwistości aplastycznej mogą występować łącznie, charakteryzować się różnym stopniem nasilenia i prowadzić do śmierci chorego – ta postać choroby jest więc stanem zagrożenia życia, a chorzy wymagają leczenia w ośrodku hematologicznym [29].

Tabela 3. Stopnie ciężkości niedokrwistości aplastycznej [8], [11], [28].

Rodzaje niedokrwistości aplastycznej	Kryteria
Nieciężka niedokrwistość aplastyczna	Obniżona komórkowość szpiku kostnego oraz cytopenia krwi obwodowej niespełniająca kryteriów ciężkiej niedokrwistości aplastycznej
Ciężka niedokrwistość aplastyczna	- komórkowość szpiku kostnego <25% lub 20-50% z <30% utkania krwiotwórczego - spełnione co najmniej 2 z 3 kryteriów: - płytki krwi <20 ×10 ⁹ /l, - neutrofile <0,5 ×10 ⁹ /l, - retikulocyty <20 ×10 ⁹ /l
Bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczna	Spełnione kryteria dla ciężkiej niedokrwistości aplastycznej oraz liczba neutrofilów <0,2 ×10 ⁹ /l

U chorych z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, poza znaczną skąpokomórkowością poniżej 25% normy lub umiarkowaną skąpokomórkowością tj. 25–50% normy z odsetkiem komórek hematopoetycznych poniżej 30% w trepanobiopsacie szpiku, zmniejszeniu ulega objętość szpiku kostnego, natomiast zwiększa się liczba komórek tłuszczowych. Pojawia się ponadto nieprawidłowe krążenie w zatokach szpiku, a także zmniejsza się ilość krwi krążącej w naczyniach włosowatych, co powoduje obrzęk i zanik podścieliska [28], [29].

W opinii ekspertów klinicznych zaprezentowanych w Opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Revolade® (eltrombopagu) w ciężkiej postaci anemii aplastycznej, do negatywnych następstw tej choroby zaliczono przedwczesny zgon, niezdolność od samodzielnej egzystencji, pracy, przewlekłe cierpienie oraz obniżenie jakości życia [32].

Niedokrwistość aplastyczna ma charakter nabyty, a aplazja szpiku może mieć charakter:

- idiopatyczny (samoistny),
- wtórny – aktywowany określonym czynnikiem etiologicznym [9], [29].

Najczęstszą postacią jest samoistna niedokrwistość aplastyczna – brak związku choroby z czynnikiem wyzwalającym stwierdza się w 70-80% przypadków [11]. Samoistna pancytopenia z aplazją szpiku powstaje na skutek uszkodzenia krwiotwórczych komórek macierzystych, obecności komórek nieprawidłowych, nieprawidłowego układu mikronaczyniowego szpiku, zahamowania wzrostu komórek przez nieprawidłowy klon komórkowy, zaburzenia interakcji między różnymi komórkami lub między komórkami i czynnikami humoralnymi pobudzającymi lub hamującymi różnicowanie [29].

Wtórne postacie nabytej niedokrwistości aplastycznej rozwijają się od wpływem różnych czynników fizycznych i chemicznych:

- ekspozycji na leki i toksyny (wyraźny związek z chloramfenikolem oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; słaby związek z penicylaminą, solami złota, benzenem i dipyronem; do innych związków podejrzanych o wywoływanie aplazji szpiku należą m.in.: pestycydy, barwniki anilinowe,

rozpuszczalniki organiczne, leki cytostatyczne, chemioterapeutyki, takie jak sulfonamidy, kotrimoksazol, leki przeciwdrgawkowe, takie jak fenytoina lub karbamazepina, przeciwtarczycowy metizol, przeciwdepresyjna chlorpromazyna czy chlorochina, allopurinol),

- ekspozycji na promieniowanie jonizujące,
- infekcji wirusowych (w szczególności po wirusowym zapaleniu wątroby, jakkolwiek w większości przypadków wywołanym przez wirusy inne niż hepatotropowe wirusy zapalenia wątroby typu A-E),
- ciąży,
- napadowej nocnej hemoglobinurii,
- eozynofilowego zapalenia powięzi, tocznia rumieniowatego układowego, celiakii, zespołu Sjogrena, grasiczaka [9], [10], [11], [28].

Wcześniejsza klasyfikacja niedokrwistości aplastycznej obejmowała: dziedziczną niedokrwistość aplastyczną oraz nabytą niedokrwistość aplastyczną [7]. Do pierwszej grupy zaliczano rzadkie, dziedziczne zaburzenia z niewydolnością szpiku kostnego, takie jak: niedokrwistość Fanconiego (najczęstszą), dyskeratoza wrodzona lub zespół Shwachman-Diamonda. Aktualnie jednostki te traktowane są oddzielnie jako choroby uwarunkowane genetycznie, o innym mechanizmie powstawania [9], [11].

2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ

Etiologia nabytej niedokrwistości aplastycznej nie jest dokładnie poznana. Za podstawową przyczynę choroby uważa się przede wszystkim procesy autoimmunizacyjne, za czym przemawia odpowiedź na leczenie immunosupresyjne oraz cytopenia „z odbicia” po przerwaniu terapii immunosupresyjnej. Hipoteza ta została wzmocniona licznymi wynikami badań *in vitro* oraz *in vivo* [6], [7].

W patomechanizmie ciężkiej niedokrwistości aplastycznej istotną rolę odgrywają zaburzone reakcje immunologiczne poprzez nieprawidłowe wartości oraz funkcje leukocytów, cytokin oraz komórek progenitorowych [28].

Mechanizmy autoimmunologiczne, które odgrywają rolę w rozwoju niedokrwistości aplastycznej, mogą być indukowane poprzez:

- antygeny własne modyfikowane przez leki, związki chemiczne i ich metabolity,
- ekspresję białek receptorowych indukowaną przez wirusy,
- produkcję nowych białek wynikającą z niewykrytych zaburzeń chromosomalnych,
- reakcję krzyżową wywołaną przez leki, związki chemiczne i ich metabolity [28].

Po ekspozycji na antygen, komórki i cytokiny układu immunologicznego powodują uszkodzenie komórek szpiku, co powoduje pancytopenię krwi obwodowej. W badaniach wykazano, że w patogenezie niedokrwistości aplastycznej istotną rolę ograia interferon gamma (IFN- γ), czynnik martwicy nowotworów (TNF) oraz interleukina-2 (IL-2), które uwalniane są przez aktywowane limfocyty T. Cytokiny te uruchamiają niszczenie komórek progenitorowych w szpiku na drodze apoptozy aktywowanej poprzez receptor Fas. IFN- γ dodatkowo działa supresyjnie przez działanie interferonowego czynnika regulacyjnego 1, który hamuje transkrypcję genów komórkowych. Wykazuje on również toksyczny wpływ na komórki szpiku poprzez indukcję produkcji tlenu azotu. Immunologiczny patomechanizm niedokrwistości aplastycznej związany jest również z funkcją receptorów zmiennych (*variable beta chain* – V β) występujących na cytotoksycznych limfocytach T. Oligoklonalny genotyp receptora V β (TCR V β) i związana z nim produkcja immunologicznych kompleksów wpływa na niszczenie komórek szpiku. U pacjentów z niedokrwistością aplastyczną udokumentowane zostało także odwrócenie wskaźnika limfocytów Th1/Th2, jak i jego wpływ prognostyczny na efekty leczenia. Badania krwi obwodowej i szpiku chorych z niedokrwistością aplastyczną w cytometrze przepływowym wykazały dodatkowo zwiększony odsetek limfocytów CD8 oraz 10-krotnie mniejszą liczbę limfocytów CD34 w porównaniu do populacji zdrowej [28].

2.4. ROZPOZNANIE NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ

Niedokrwistość aplastyczna ujawnia się, gdy rozwijają się objawy zależne od niedoboru komórek krwi lub gdy zapotrzebowanie na elementy morfotyczne krwi obwodowej przekracza możliwości kompensacyjne szpiku kostnego. Podejrzenie niedokrwistości aplastycznej nierzadko pojawia się przypadkowo podczas badań kontrolnych krwi obwodowej [29].

Mimo precyzyjnych kryteriów diagnostycznych, ostateczne potwierdzenie rozpoznania nabytej niedokrwistości aplastycznej opiera się na diagnostyce różnicowej i jest rozpoznaniem z wykluczenia [6], [10]. Podstawą różnicowania diagnostycznego jest wykluczenie innych przyczyn pancytopenii z ubogokomórkowym szpikiem kostnym oraz wykrycie ewentualnego współwystępowania klonu nocnej napadowej hemoglobinurii i klonów komórkowych cechujących się zmianami cytogenetycznymi [11].

Poza wnikliwą diagnostyką różnicową, ustalenie rozpoznania niedokrwistości aplastycznej może niekiedy wymagać dłuższej obserwacji chorego i powtarzania badań [6].

Do badań, które należy wykonać w przypadku podejrzenia niedokrwistości aplastycznej należą:

- morfologia krwi wraz z analizą retikulocytów,
- ocena mikroskopowa krwi,

- trepanobiopsja z oceną rozmazu szpiku kostnego i badaniem cytogenetycznym,
- diagnostyka cytometryczna pod kątem nocnej napadowej hemoglobinurii,
- ocena funkcjonowania wątroby,
- badania wirusologiczne (wirusy zapalenia wątroby typu A, B, C - HAV, HBV, HCV; wirus Epsteina-Barr – EBV, wirus HIV; cytomegalowirus – CMV; parwowirus B19),
- ocena poziomu witaminy B12 i kwasu foliowego,
- oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA),
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej,
- badania ultrasonograficzne brzucha,
- echokardiografia [7], [11], [12].

Na podstawie badania morfologicznego stwierdza się pancytopenię we krwi obwodowej; często obserwuje się makrocytozę erytrocytów, liczbę limfocytów bliską prawidłowej, a we wczesnych fazach choroby często widoczne jest zaburzenie tylko jednej linii krwiotwórczej – najczęściej trombocytopenia [6], [11].

Analiza rozmazu krwi jest istotna ze względu na wykluczenie obecności dysplastycznych granulocytów, nieprawidłowych płytek krwi, blastów oraz innych nietypowych komórek, takich jak np. komórek „włochatych” występujących w białaczce włochatokomórkowej [10], [11].

Konieczne jest wykonanie trepanobiopsji oraz rozmazu szpiku kostnego. W wyniku trepanobiopsji obserwuje się zanik prawidłowego krwiotworzenia bez cech dysplazji, a komórkowość szpiku nie przekracza 25% normy dla wieku, choć niekiedy uzyskuje się obraz „plamiasty” tj. pojedyncze obszary bogatokomórkowe w ubogokomórkowym szpiku kostnym, a także zwiększoną ilość komórek tłuszczowych. Erytropoeza, granulopoeza, megakariopoeza są ograniczone lub nieobecne. W obrazie szpiku nie powinno obserwować się zwiększonego włókienia retikulinozowego ani blastów, których identyfikacja może sugerować inne zaburzenia (zespoły mielodysplastyczne, aplastyczną fazę mielofibrozy pierwotnej) [8], [11].

Oprócz oceny cytologicznej i patomorfologicznej zaleca się wykonanie analizy cytogenetycznej szpiku techniką klasyczną (lub metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* w przypadku niewystarczającej ilości materiału) w kierunku zaburzeń chromosomu 5 i 7. Wykrycie nieprawidłowości nie wyklucza jednak rozpoznania niedokrwistości aplastycznej, ponieważ w około 12% przypadków nieprawidłowe cytogenetycznie klony komórkowe współistnieją z chorobą, niemniej monosomia chromosomu 7 może sugerować zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej [11]. Aberracje chromosomowe, najczęściej trisomie, głównie chromosomu 8 lub 6 znajdujące się u

kilkunastu procent pacjentów z niedokrwistością aplastyczną, jednak nie określono ich znaczenia rokowniczego [6].

Ocenić należy także ekspozycję pacjenta na:

- substancje potencjalnie mielotoksyczne (benzen, pestycydy),
- leczenie z zastosowaniem chemio- i radioterapii, tyreostatyków, soli złota lub leków przeciwdrgawkowych w czasie minimum ostatnich 6 miesięcy,
- zakażenia, głównie wirusowe [6], [11].

Wystąpienie niedokrwistości aplastycznej może być poprzedzone wirusowym zapaleniem wątroby. Poza badaniem oceniającym funkcje wątroby, należy wykonać badania serologiczne w kierunku wirusów hepatotropowych: anty-HAV (wirus zapalenia wątroby typu A), anty-HCV (wirus zapalenia wątroby typu C), HBs (wirus zapalenia wątroby typu B), anty-EBV (wirus Epsteina-Barr) oraz CMV (cytomegalowirus). Ich identyfikacja nie wyklucza niedokrwistości aplastycznej, ale sugeruje jej etiologię. Parwowirusy powodują aplazję czerwonych krwinek ale nie wywołują niedokrwistości aplastycznej. Z kolei, wirus HIV nie jest czynnikiem etiologicznym niedokrwistości aplastycznej ale może powodować izolowaną cytopenię, stąd badania pod kątem zakażenia HIV również powinno być wykonane w procesie diagnostycznym [10], [11].

Istotną częścią procesu diagnostycznego jest wywiad rodzinny pozwalający wykryć lub wykluczyć niedokrwistości aplastyczne uwarunkowane genetycznie, które mogą być rozpoznawane także w wieku dorosłym. W badaniu przedmiotowym, cechy takie jak niskorosłość, zaburzenia pigmentacji oraz nieprawidłowości budowy szkieletu powinny sugerować niedokrwistość Fanconiego, natomiast leukoplakia, dystrofia paznokci i pigmentacja skóry mogą sugerować dyskeratozę wrodzoną [11].

Po wykluczeniu wrodzonych zespołów, których objawy mogą odpowiadać obrazowi hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego, należy wykonać badanie immunofenotypowe szpiku lub krwi obwodowej pod kątem napadowej nocnej hemoglobinurii. Schorzenie to spowodowane jest mutacjami genu *PIG-A* i może mieć zróżnicowany obraz kliniczny, obejmujący pancytopenię w wyniku aplazji szpiku, zakrzepicę, hemolizę oraz brunatne zabarwienie moczu. Standardem w rozpoznawaniu napadowej nocnej hemoglobinurii jest cytometryczna analiza ekspresji antygenów CD55 i CD59 na powierzchni granulocytów i erytrocytów, z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Badanie to pozwala wykryć niewielki klon napadowej nocnej hemoglobinurii u około 40% pacjentów z rozpoznaną ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. Najczęściej chorzy ci nie wykazują objawów napadowej nocnej hemoglobinurii, a odsetek komórek z defektem wynosi mniej niż 10%. Należy podkreślić, że nie zdefiniowano ścisłych kryteriów różnicujących niedokrwistość aplastyczną i napadową nocną hemoglobinurię. Dużym problemem diagnostycznym może być także odróżnienie niedokrwistości

aplastycznej od hipoplastycznej postaci zespołu mielodysplastycznego, jednak w przebiegu zespołu obserwuje się mniejsze nasilenie pancytopenii niż w niedokrwistości aplastycznej, a obecność nawet niewielkich cech dysplazji w poszczególnych liniach komórkowych, szczególnie w megakariocytach, lub włóknienie szpiku stwierdzone w trepanobiopsacji przemawiają przeciw niedokrwistości aplastycznej [6], [8].

W czasie diagnozowania niedokrwistości aplastycznej należy oznaczyć poziom witaminy B12 i kwasu foliowego w ustroju, ponieważ ich niedobór może powodować pancytopenię, choć najczęściej bez niskiej komórkowości szpiku kostnego. W niektórych przypadkach niedokrwistość aplastyczna może być przejawem tocznia układowego rumieniowatego lub innych schorzeń autoimmunologicznych, w związku z czym zawsze należy oznaczyć przeciwciała przeciwjądrowe – ANA oraz przeciwko ds-DNA. Z kolei, zalecane badanie radiologiczne klatki piersiowej ma na celu głównie wykluczenie cech infekcji, a badanie ultrasonograficzne brzucha służy wykluczeniu splenomegalii i limfadenopatii brzusznej [11].

Postępowanie diagnostyczne może być przeprowadzane przez lekarza hematologa w warunkach ambulatoryjnych, przy czym pobranie szpiku musi odbywać się na oddziale hematologicznym. Dodatkowo, u osób z agranulocytozą tj. w sytuacji gdy bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi mniej niż $0,5 \times 10^9/l$ lub u osób z ciężką trombocytopenią – gdy bezwzględna liczba płytek krwi wynosi poniżej $20 \times 10^9/l$, diagnostyka niedokrwistości aplastycznej powinna odbywać się w warunkach szpitalnych na oddziale hematologicznym (w przypadku agranulozytozy – w warunkach izolacji pacjenta) [11].

2.5. EPIDEMIOLOGIA NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ

Nabyta niedokrwistość aplastyczna jest rzadką chorobą, z zapadalnością wynoszącą 1-2 przypadki na milion mieszkańców na rok w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność na niedokrwistość aplastyczną w Azji jest około 3 razy większa i wynosi 5-6 przypadków na milion mieszkańców na rok [6], [8], [10].

Występowanie niedokrwistości aplastycznej ma charakter trójfazowy; pierwszy pik zachorowalności pojawia się pomiędzy 2. a 5. rokiem życia, kolejny - w wieku 20-25 lat, a następnie u osób w wieku powyżej 60 lat [7]. Według innych źródeł, w większości przypadków choroba najczęściej rozwija się pomiędzy 10. a 25. rokiem życia oraz powyżej 60. roku życia [8], [9]. Choroba dotyka w równym stopniu mężczyzn oraz kobiety, niezależnie od pochodzenia etnicznego [9], [10].

Większa zapadalność na niedokrwistość aplastyczną w krajach azjatyckich, a także państwach rozwijających się, sięgająca nawet 6-7 przypadków na milion mieszkańców na rok, wynikać może ze zwiększonej ekspozycji na czynniki środowiskowe, takie jak toksyny, leki, chemikalia oraz wirusy, ale także predyspozycje genetyczne (np. polimorfizmy czynnika martwicy nowotworów alfa – TNF α , interferonu gamma oraz enzymów detoksykujących leki), a także regionalnego zróżnicowania kryteriów diagnostyki oraz klasyfikacji niedokrwistości aplastycznej czy innych zaburzeń szpiku kostnego, jak i warunków przeprowadzenia badań [9], [10].

Wrodzona niedokrwistość aplastyczna uważana była wcześniej za bardzo rzadkie zaburzenie, niemniej dzięki zastosowaniu najnowszych metod sekwencjonowania obserwuje się wzrost ilości pacjentów z podejrzeniem nabytej niedokrwistości aplastycznej, u których zdiagnozowano ostatecznie germinalne mutacje (np. dziedziczne telomeropatie) [9].

Nie odnaleziono danych literaturowych z zakresu wskaźników chorobowości, co może wynikać ze specyfiki schorzenia, jak i różnicowanych i często trudnych do przewidzenia efektów zastosowanych opcji terapeutycznych oraz ich następstw.

Zarówno częstość występowania, jak i śmiertelność z powodu niedokrwistości aplastycznej zwiększa się wraz z wiekiem [10].

2.5.1. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Na podstawie danych z rejestru chorych na niedokrwistość aplastyczną realizowanego w Szwecji w latach 2000-2011, zapadalność na tę chorobę oszacowano na 2,35 (95% CI: 2,06; 2,64) na milion osób rocznie. Spośród wszystkich pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w Szwecji, osoby dorosłe tj. >18. roku życia stanowiły 83% chorych, około 62% pacjentów miało stwierdzoną ciężką postać choroby, a u około 32% zastosowano leczenie drugiej linii [32], [35]. W oparciu o ww. dane, analitycy z AOTMiT (w raporcie nr. OT.422.27.2018) [32] określili liczbę chorych na ciężką postać niedokrwistości aplastycznej kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem każdego roku w Polsce.

Uwzględniając powyższe dane (zapadalność – 2,35/milion), a następnie dane z Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczebności polskiej populacji (rok 2018 r. – 38 433 558) oszacowano:

- liczbę chorych z niedokrwistością aplastyczną w Polsce wynoszącą 90,
- liczbę chorych dorosłych (>18 lat) z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej wynoszącą 47,
- liczbę chorych dorosłych z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej poddawanych leczeniu drugiej linii wynoszącą 15 [32].

Populacja docelowa, według opinii ekspertów wskazanej w raporcie agencji AOTMiT, może obejmować około 15 pacjentów. [REDACTED]

2.6. CEL I METODY LECZENIA NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ

Celem leczenia niedokrwistości aplastycznej jest zapobieganie powikłaniom pancytopenii oraz zapewnienie wydolnej hematopoezy zewnątrzpochodnej (tj. allogeniczny przeszczep szpiku) lub wewnątrzpochodnej (odblokowanie produkcji krwinek zablokowanej przez mechanizm autoimmunizacyjny) [29].

Do podstawowych metod leczenia niedokrwistości aplastycznej należą:

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

Wybór sposobu leczenia zależy od nasilenia objawów, wieku pacjenta, chorób współistniejących, jak i dostępności zgodnego dawcy [6].

1. Leczenie immunosupresyjne

a. Surowica antylimfocytowa i antytymocytowa

Zalecane leczenie immunosupresyjne (immunoablacja) polega na podawaniu surowicy antytymocytowej i cyklosporyny A. Zastosowanie surowicy antytymocytowej prowadzi do głębokiej immunosupresji poprzez długotrwałe zmniejszenie liczby limfocytów T, które trwa nawet kilka tygodni. Podanie surowicy nie wpływa znacząco na reakcje odpornościowe zależne od produkcji przeciwciał.

Dokładny mechanizm działania surowicy nie został poznany, jednakże uważa się, że najważniejszą rolę odgrywa liza opłaszczonych przeciwciałami limfocytów T na drodze aktywacji dopełniacza oraz fagocytoza przez makrofagi. W 2007 roku z europejskiego rynku farmaceutycznego wycofano końską surowicę antylimfocytową (*lymphoglobuline*), będącą wcześniej standardem leczenia pierwszej linii. W przypadku braku reakcji na leczenie pierwszej linii jako terapię drugiej linii zalecano surowicę króliczą (r-ATG, *rabbit antithymocyte globulin*). Obecnie w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej w Europie zarejestrowana jest tylko surowica królicza. Antytymocytowa surowica końska (h-ATG, *horse antithymocyte globulin*) dostępna jest w Stanach Zjednoczonych, natomiast w Polsce, może być sprowadzona wyłącznie w ramach importu docelowego [6].

Dawkowanie surowicy antytymocytowej zależy od rodzaju preparatu. Surowicę króliczą, zgodnie z charakterystyką, podaje się w dawce 2,5–3,5 mg/kg mc. przez 5 kolejnych dni. Nie ma ściśle określonego czasu, po którym leczenie za pomocą surowicy antytymocytowej należy uznać za nieskuteczne. Należy pamiętać, że reakcja na leczenie immunosupresyjne i poprawa hematologiczna mogą być znacznie opóźnione. U niektórych chorych wystąpienie odpowiedzi obserwuje się nawet między 3. a 6. miesiącem od zastosowania preparatu [6].

Według wytycznych *British Society for Standards in Haematology* całkowita odpowiedź na leczenie immunosupresyjne w przypadku ciężkiej niedokrwistości aplastycznej definiowana jest jako wzrost stężenia hemoglobiny do wartości prawidłowych dla danego wieku i płci, wzrost liczby neutrofilów $>1,5 \times 10^9/l$ oraz liczby płytek krwi $>150 \times 10^9/l$ [12]. Sześciomiesięczny wskaźnik odpowiedzi na pierwszy cykl leczenia za pomocą końskiej globuliny antytymocytowej wynosi około 70%, jednocześnie wskaźnik odpowiedzi na pierwszy cykl leczenia globuliną króliczą wynosi jedynie 35-40% wraz z gorszym przeżyciem całkowitym. Nawrót choroby po leczeniu globuliną antytymocytową w pierwszej linii może występować nawet u 35% pacjentów, ryzyko późniejszej ewolucji klonalnej do zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej wynosi 15%, a ryzyko hemolitycznej, napadowej nocnej hemoglobinurii – 10%. Wskaźnik odpowiedzi na drugi cykl leczenia globuliną antytymocytową w większości badań wynosi w przybliżeniu 35% w przypadku odpornej niedokrwistości aplastycznej oraz 55-60% dla nawrotowej postaci choroby [12].

Do czynników predykcyjnych wystąpienia odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne należą: młody wiek, mniej nasilona choroba, całkowita liczba retikulocytów $>25 \times 10^9/l$ oraz całkowita liczba limfocytów $>1,0 \times 10^9/l$. Ponadto, w kontekście niedokrwistości aplastycznej – nieprawidłowości chromosomalne takie jak trisomia 8 lub del(13q) predysponują do lepszej odpowiedzi na terapię globuliną antytymocytową. W części badań za czynnik predykcyjny uznawano również obecność klonów napadowej nocnej hemoglobinurii. Ponadto, mimo, że długość telomerów nie stanowi czynnika

rokowniczego, dłuższe telomery obserwuje się w subpopulacjach chorych, wśród których przeżycie całkowite po leczeniu immunosupresyjnym jest znaczące [12].

b. Cyklosporyna A

W badaniach wykazano, że długotrwałe przyjmowanie cyklosporyny A po zastosowaniu surowicy antytymocytowej jest warunkiem powodzenia leczenia. Zaleca się doustne podawanie leku w dawce 5 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych. Należy monitorować podstawowe stężenie leku i tak dostosowywać dawki, aby wynosiło 150–250 µg/l we krwi pełnej. Okres terapii cyklosporyną A nie powinien być krótszy niż 12 miesięcy; dopiero po tym czasie dawki leku można bardzo powoli zmniejszać jeśli utrzymuje się stabilna odpowiedź na terapię. Takie postępowanie wiąże się z niższym ryzykiem nawrotu choroby. U około 15–25% pacjentów można zaobserwować zależność utrzymywania się odpowiedzi hematologicznej od przewlekłego leczenia za pomocą cyklosporyny A [6].

c. Cyklofosfamid

Cyklofosfamid jest lekiem alkilującym o bardzo silnych właściwościach immunosupresyjnych. Jest on wykorzystywany między innymi w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*; HSCT) ale także w niektórych chorobach autoimmunologicznych. Opisy przypadków sprzed lat wskazywały na możliwość uzyskania poprawy u pacjentów z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej po zastosowaniu cyklofosfamidu w pośrednich dawkach, bez HSCT [6]. Według wytycznych *British Society for Standards in Haematology* stosowanie wysokich lub nawet umiarkowanych dawek cyklofosfamidu nie jest rekomendowane w leczeniu niedokrwistości aplastycznej. Mimo, że odpowiedź na leczenie cyklofosfamidem może wystąpić u około 50% chorych z oporną postacią choroby, leczenie wiąże się z ryzykiem długotrwałej neutropenii skutkującej częstym występowaniem ciężkich zakażeń grzybiczych i zwiększoną śmiertelnością [12].

d. Alemtuzumab

Ze względu na mechanizm działania i silne właściwości immunosupresyjne przeciwciało anti-CD52 stanowiło interesującą opcję terapeutyczną w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej. Dotychczas opublikowane doniesienia dotyczące zastosowania tego leku oparte są na niewielkich i zróżnicowanych grupach pacjentów [6]. Według wytycznych *British Society for Standards in Haematology* alemtuzumab nie jest rekomendowany w leczeniu pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego; jego zastosowanie może być rozważane w przypadku:

- leczenia opornej/ nawrotowej postaci niedokrwistości aplastycznej, gdy podanie drugiego cyklu globuliny antytymocytowej nie jest możliwe,

- stwierdzenia niewydolności nerek u chorego (wykazana skuteczność w monoterapii bez cyklosporyny A),
- braku kwalifikacji chorego do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [12].

e. Glikokortykosteroidy

Najnowsze doniesienia naukowe wskazują na znikomą skuteczność glikokortykosteroidów w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej. Aktualnie, podawanie metyloprednizolonu zaleca się wyłącznie w ramach profilaktyki choroby posurowiczej związanej z zastosowaniem surowicy antytymocytowej [6].

2. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest metodą terapeutyczną, która może zapewnić trwałe wyleczenie niedokrwistości aplastycznej. Wyniki allo-HSCT radykalnie się poprawiły w stosunku do okresu sprzed kilku czy kilkunastu lat, co wpłynęło na zmianę zaleceń odnośnie tej terapii, a dotyczy to zarówno wieku chorych, którzy powinni być poddani takiemu leczeniu, jak i możliwości wykorzystania komórek krwiotwórczych z innych źródeł niż tylko od rodzeństwa identycznego w zakresie ludzkich antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*) [6].

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych od rodzeństwa zgodnego w HLA

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych od zgodnego rodzeństwa uznaje się za postępowanie z wyboru u młodszych chorych z rozpoznaniem ciężkiej i bardzo ciężkiej niedokrwistości aplastycznej. U każdego pacjenta posiadającego rodzeństwo natychmiast po zdiagnozowaniu choroby powinny być wykonane badania zgodności tkankowej. Wiek chorych, których należy traktować jako „młodszych”, nie jest precyzyjnie określony. Obecnie za takich uważa się zwykle pacjentów poniżej 50. roku życia, niemniej u pacjentów starszych, ale w dobrym stanie ogólnym, procedura allo-HSCT od rodzeństwa zgodnego w zakresie HLA bywa stosowanym leczeniem w ramach pierwszej linii. Dotyczy to w szczególności pacjentów z rozpoznaniem bardzo ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, u których istnieje mniejsze prawdopodobieństwo powodzenia leczenia immunosupresyjnego. W przypadku, gdy chory nie był kwalifikowany do allo-HSCT w pierwszej linii leczenia, ale nie odpowiada na terapię immunosupresyjną i ma rodzeństwo zgodne w zakresie HLA, powinien być poddany procedurze transplantacji w ramach leczenia drugiej linii [6].

W transplantacjach od rodzeństwa zgodnego pod względem HLA za kondycjonowanie z wyboru uznaje się skojarzenie cyklofosfamidu z surowicą antytymocytową, a preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych jest szpik kostny (a nie krew obwodowa).

W transplantacjach z powodu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej szczególną rolę odgrywa leczenie immunosupresyjne, które stanowi zarówno profilaktykę choroby *przeszczep przeciwko gospodarzowi*,

jak i ma na celu długotrwałe hamowanie układu odpornościowego biorcy, zapobiegając późnemu odrzuceniu przeszczepu. Za standardową immunosupresję po przeszczepieniu uważa się podawanie cyklosporyny w skojarzeniu z dożylnym metotreksatem [6].

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych

Wyniki allo-HSCT od dawców niespokrewnionych w ostatnich latach bardzo się poprawiły. Najnowsze wyniki HSCT od zgodnych dawców niespokrewnionych, u dzieci wskazują na prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego nawet na poziomie 80%. Skuteczność przeszczepienia zależy od wieku pacjenta oraz od stopnia zgodności HLA między dawcą i biorcą. Podobnie jak w HSCT od rodzeństwa, lepsze wyniki są uzyskiwane u młodszych pacjentów.

Jednym z istotnych zagrożeń po transplantacjach od dawców niespokrewnionych pozostaje brak wszczepienia stwierdzany nawet u kilkunastu procent chorych. Ryzyko wzrasta szczególnie w HSCT od dawców nie w pełni zgodnych w zakresie HLA, jednak wydaje się, że intensyfikacja kondycjonowania może częściowo zmniejszyć ryzyko. Najczęściej stosowanym schematem przygotowawczym przed HSCT od dawców niespokrewnionych jest skojarzenie fludarabiny, cyklofosfamidu oraz surowicy antytymocytowej. Dodatkowo, jak wykazali badacze, dołączenie napromieniania całego ciała dawką 200 cGy do takiego protokołu kondycjonowania poprawia wyniki leczenia.

Leczenie immunosupresyjne po HSCT od dawców niespokrewnionych jest analogiczne jak w przypadku przeszczepień rodzinnych.

Rokowania u chorych poddawanych HSCT od zgodnych dawców niespokrewnionych są gorsze niż w przypadku HSCT od rodzeństwa, należy jednak pamiętać, że u zdecydowanej większości pacjentów transplantację od dawcy niespokrewnionego wykonuje się, gdy chory nie odpowiada na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne z zastosowaniem surowicy antytymocytowej, natomiast opisywane HSCT od dawców spokrewnionych stanowi głównie leczenie pierwszej linii [6].

Przeszczepienie krwi pępowinowej

Istnieje niewiele danych dotyczących zastosowania krwi pępowinowej w HSCT z powodu ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej i dotyczą one niewielkich grup chorych. Dotychczas nie ustalono optymalnego sposobu kondycjonowania i prowadzenia leczenia immunosupresyjnego w przypadku przeszczepiania krwi pępowinowej. Podstawowym problemem w procedurach z wykorzystaniem krwi pępowinowej pozostaje brak wszczepienia oraz wyraźnie gorsze przeżycie całkowite w porównaniu z innymi procedurami HSCT [6].

Przeszczepienie haploidentyczne

Dawcą haploidentycznym określamy osobę, który ma tylko połowę identycznych antygenów układu zgodności tkankowej (HLA) z biorcą. Doświadczenia z przeszczepieniami haploidentycznymi w leczeniu

ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej są niewielkie i opierają się głównie na opisach małych grup pacjentów lub pojedynczych przypadków, w których stosowano intensywne kondycjonowanie i deplecję limfocytów T *in vitro*. Powodzenie przeszczepień haploidentycznych zależy od podania chorym dostatecznie dużej liczby komórek krwiotwórczych oraz zubożenia przeszczepu w limfocyty T [6], [8].

3. Stosowanie androgenów

Skuteczność leczenia androgenowego w ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej nie została udowodniona w randomizowanych badaniach klinicznych, niemniej inne próby wskazały na potencjalną korzyść z zastosowania androgenów u wybranych pacjentów. W związku z powyższym stosowanie androgenów może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną dla chorych z oporną postacią choroby, a leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 3 miesiące w celu przeprowadzenia wiarygodnej oceny efektów [8]. Według wytycznych *British Society for Standards in Haematology*, stosowanie androgenów takich jak oksymetolon lub danazol może być rozważne u mężczyzn nietolerujących lub nieodpowiadających na cyklosporynę A. Danazol, jako preparat o mniejszym potencjale maskulinizującym niż oksymetolon może być ewentualnie stosowany u kobiet. Stosowanie androgenów wymaga ścisłego monitorowania pacjentów pod kątem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [12].

4. Leczenie wspomagające

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

- uzupełnianie składników krwi,
- profilaktyka przeciwniekcyjna,
- stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu,
- leczenie ograniczające obciążenie organizmu żelazem [6].

Uzupełnienie składników krwi

U pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej najczęściej konieczne jest regularne przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych i koncentratów płytkowych. Z drugiej strony jednak wykazano że liczne przetoczenia przed zabiegami allo-HSCT wpływają negatywnie na rezultaty transplantacji komórek macierzystych krwi. Wynika to przede wszystkim z możliwości alloimmunizacji antygenami HLA oraz wtórnej hemochromatozy.

Konieczność transfuzji należy określać, kierując się stanem klinicznym chorego, a nie tylko stężeniem hemoglobiny lub liczbą płytek krwi. U pacjentów, u których planuje się allo-HSCT, bezwzględnie wskazaniami do suplementacji składników krwi są nasilona skaza krwotoczna lub krwawienie oraz objawy hipoksji. Przetoczenie koncentratów krwinek czerwonych należy jednak planować zawsze, gdy

stężenie hemoglobiny spada poniżej 6 g/dl. Profilaktyczne przetoczenie koncentratów płytkowych rekomendowane jest u każdego pacjenta, u którego liczba płytek krwi zmniejsza się poniżej $10 \times 10^9/l$. W przypadku współistniejących powikłań, takich jak gorączka czy krwawienie, należy utrzymywać większą liczbę płytek krwi w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zagrażających życiu krwotoków. Preparaty krwio pochodne powinny być ponadto pozbawione leukocytów [6].

Profilaktyka i leczenie zakażeń

Zwiększone ryzyko zakażeń dotyczy pacjentów z agranulocytozą. Postępowanie profilaktyczne w tej grupie pacjentów powinno obejmować zarówno odpowiednie warunki hospitalizacji, bezwzględne stosowanie zasad aseptyki, jak i zapobiegawcze podawanie leków przeciwnieinfekcyjnych.

Profilaktyka farmakologiczna polega najczęściej na podawaniu leków przeciwgrzybiczych, fluorochinolonów lub antybiotyków niewchłaniających się z przewodu pokarmowego, acyklowiru oraz trimetoprimu z sulfametoksazolem. W przypadku stwierdzenia gorączki u pacjenta z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej konieczna jest natychmiastowa hospitalizacja, intensywna diagnostyka oraz leczenie w warunkach szpitalnych [6].

Krwiotwórcze czynniki wzrostu

Efekty stosowania czynników wzrostu poszczególnych linii komórkowych w ramach leczenia wspomagającego immunosupresję u chorych z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej najlepiej poznane są w przypadku podawania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*; G-CSF). W części badań co prawda nie wykazano istotnego wpływu G-CSF na częstość odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, ich jakość i czas trwania oraz przeżycie pacjentów, niemniej w randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), w wyniku podania G-CSF raportowano zmniejszenie częstości powikłań infekcyjnych oraz skrócenie czasu hospitalizacji u chorych z bardzo ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej [6].

Z kolei doniesienia dotyczące zastosowania rekombinowanej erytropoetyny (EPO) lub białek stymulujących erytropoezę u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną są nieliczne. W jednym badaniu obejmującym pacjentów z niedokrwistością aplastyczną o różnym nasileniu obserwowano korzystny efekt erytropoetyny jedynie u chorych z nieciężką postacią choroby i był on wyraźniejszy u pacjentów z mniejszym wyjściowym stopniem upośledzenia erytropoezy.

Stosowanie czynników stymulujących trombopoesez w terapii niedokrwistości aplastycznej opisywano wcześniej w pojedynczych przypadkach, jednak **w 2012 roku Olnes i wsp. opublikowali wyniki prospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania eltrombopagu w monoterapii u 25 chorych z niedokrwistością aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. Efekty leczenia eltrombopagiem podawanym w dawce wyjściowej**

50 mg i zwiększanej stopniowo do 150 mg/dobę były zadowalające; po 12 tygodniach terapii 44% chorych osiągnęło poprawę (odpowiedź) hematologiczną, a u 9 z nich obserwowano niezależnienie się od przetoczeń koncentratów płytek krwi. Co więcej, zastosowane leczenie było bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów [6], [7].

Leczenie wtórnej hemochromatozy

Wtórna hemochromatoza stanowi częsty problem u pacjentów z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, który wynika z licznych transfuzji koncentratów krwinek czerwonych. Nadmierna podaż żelaza jest istotną przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności w tej grupie chorych, a dotyczy to zarówno chorych poddawanych terapii immunosupresyjnej, jak i allo-HSCT. Objawy hemochromatozy mogą wystąpić już po przetoczeniu 10–20 jednostek koncentratów krwinek czerwonych.

Wskazaniem do leczenia chelatującego jest stężenie ferrytyny przekraczające 1000 ng/ml, niemniej do uszkodzeń narządowych może dochodzić znacznie wcześniej. W związku z powyższym, w okresie długotrwałego leczenia substytucyjnego koncentratami czerwonych krwinek należy regularnie wykonywać badanie MRI wątroby i serca, niezależne od aktualnego stężenia ferrytyny. W celu zmniejszenia poziomu żelaza od wielu lat stosuje się deferoksaminę [6].

W poniższej tabeli podsumowano zalecenia z zakresu opieki wspomagającej na podstawie wytycznych opracowanych przez *British Society for Standards in Haematology* i opublikowanych w 2016 roku [12].

Tabela 4. Kluczowe rekomendacje dotyczące leczenia wspomagającego u chorych z niedokrwistością aplastyczną [12].

Zalecenia	Stopień rekomendacji
Przetaczanie krwi jest konieczne, również w celu poprawy jakości życia pacjentów	1A
Nie można ściśle określić progowej wartości stężenia hemoglobiny we krwi dla wszystkich pacjentów; wartości graniczne powinny być zindywidualizowane w zależności od schorzeń współistniejących	1A
Przetaczaną pacjentowi krew należy dopasować pod względem fenotypu (Rh i Kell), w celu zmniejszenia ryzyka alloimmunizacji	1B
Profilaktyczne przetaczanie koncentratów płytek krwi powinno być zastosowane u chorych ze stabilną niedokrwistością aplastyczną poddawanych aktywnemu leczeniu	1B
Wartość progowa dla płytek krwi przed transfuzją powinna wynosić $10 \times 10^9/l$	1B
U pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawień, takimi jak gorączka lub sepsa, rekomendowana wartość progowa dla płytek krwi przed transfuzją wynosi $20 \times 10^9/l$	2C
Rutynowe, profilaktyczne przetaczanie koncentratów płytek krwi nie jest rekomendowane u chorych ze stabilną niedokrwistością aplastyczną i niebędących aktywnie leczonych	2B
Pacjenci z przewlekłymi krwawieniami, o nasileniu ≥ 2 według klasyfikacji WHO wymagają indywidualnego schematu postępowania terapeutycznego, adekwatnego do nasilenia objawów	2C
Wszyscy pacjenci poddani leczeniu immunosupresyjnemu (globuliną antytymocytową lub alemtuzumabem) powinni otrzymać produkty krwi poddane wcześniejszemu napromieniowaniu	1C
Wszyscy pacjenci poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych powinni otrzymać produkty krwi poddane wcześniejszemu napromieniowaniu	1A
Pacjenci z niedokrwistością aplastyczną oraz ciężką neutropenią powinni profilaktycznie otrzymywać	2B

Zalecenia	Stopień rekomendacji
antybiotyki oraz leki przeciwgrzybicze zgodnie z lokalnymi wytycznymi	
Pacjenci z niedokrwistością aplastyczną podani leczeniu immunosupresyjnemu powinni profilaktycznie otrzymywać leki przeciwwirusowe, jakkolwiek rutynowa profilaktyka przeciw <i>Pneumocystis jirovecii</i> nie jest konieczna	2C
Decyzja o chelatacji jonów żelaza powinna być zindywidualizowana; w przypadku przeładowania żelazem po udanej procedurze HSCT zalecana jest flebotomia	1B

Stopnie rekomendacji według GRADE: 1A - Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości; 1B - Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; 1C - Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości; 2A - Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości; 2B - Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; 2C - Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości.

Szczególne grupy pacjentów

Optymalne leczenie pacjentów w starszym wieku, jak i u chorych z nieciężką postacią niedokrwistości aplastycznej nie zostało jednoznacznie określone. Sposób postępowania terapeutycznego powinien zależeć od ogólnego stanu chorego, nasilenia objawów choroby, schorzeń współistniejących i ryzyka zakażeń.

Pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną w wieku powyżej 60 lat nie kwalifikuje się do allo-HSCT w pierwszej linii leczenia, nawet jeśli mają zgodnego dawcę rodzinnego, ponieważ wyniki badań jednoznacznie wskazują na mniejsze prawdopodobieństwo powodzenia transplantacji u starszych pacjentów.

Zastosowanie terapii immunosupresyjnej z użyciem surowicy antytymocytowej i cyklosporyny A powinno być rozważane przede wszystkim u starszych pacjentów z agranulocytozą, co wynika z obserwacji, że główną przyczyną zgonów w tej populacji chorych są zakażenia. Jednocześnie należy pamiętać, że leczenie immunosupresyjne u starszych osób jest również obciążone wyższym ryzykiem powikłań, mniejszym prawdopodobieństwem odpowiedzi i krótszym przeżyciem niż u pacjentów młodszych. W celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia terapii, konieczna jest niezwykle dokładna i wszechstronna ocena kliniczna chorych.

U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia za pomocą surowicy antytymocytowej można zastosować cyklosporynę A w monoterapii. Takie postępowanie zalecane jest również chorym z niedokrwistością aplastyczną, w przebiegu której dominującymi objawami są niedokrwistość i trombocytopenia bez współistniejącej agranulocytozy, a także pacjentom, u których rozpoznano nieciężką postać choroby. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie obserwuje się jednak u mniejszego odsetka chorych i w późniejszym czasie niż po zastosowaniu terapii skojarzonej z surowicą antytymocytową. Stosowanie cyklosporyny A u pacjentów starszych wymaga ścisłego monitorowania ze względu na ryzyko powikłań, głównie w postaci nadciśnienia tętniczego i upośledzenia funkcji nerek [6].

Podsumowując, spośród aktualnie stosowanych standardowo terapii dla pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, dostępność allo-HSCT jest ograniczona możliwością znalezienia odpowiedniego dawcy a ponadto nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do zabiegu ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące. Z kolei w przypadku terapii immunosupresyjnej, u znacznego odsetka

pacjentów nie uzyskuje się zadowalającej odpowiedzi na leczenie, a dodatkowo zastosowana terapia charakteryzuje się znaczną toksycznością i ryzykiem transformacji do chorób, takich jak m.in. ostra białaczka szpikowa. **W przypadku pacjentów, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, dostępne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. Chorzy ci stają się zależni od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i/lub płytek krwi, co ma istotny wpływ na jakość ich życia, a także całkowite koszty opieki zdrowotnej. Konieczne jest więc poszukiwanie i wdrożenia alternatywnych terapii dla tej szczególnej grupy pacjentów.**

2.6.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W TERAPII NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2018 roku [4], w Polsce w terapii niedokrwistości aplastycznej finansowane są następujące opcje terapeutyczne:

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

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

Spośród wymienionych w rozdz. 2.6. leków androgenowych, dostępny w Polsce danazol zarejestrowany jest i refundowany we wskazaniach: leczenie endometriozy i dysplazji włókniasto-torbielowatej gruczołu sutkowego, a dodatkowo refundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych (*off-label*): małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie oraz zespole mielodysplastycznym (produkt leczniczy Danazol Polfarmex®; leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [lista A1]; lek wydawany z odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu) [4].

Spośród innych preparatów wymienionych w rozdz. 2.6., które znalazły zastosowanie w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, tj. cyklofosamid, alemtuzumab (leki immunosupresyjne), danazol (androgeny), żaden nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie cyklofosamid (produkt leczniczy Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań;

produkt stosowany wyłącznie w lecnictwie zamkniętym) zarejestrowany jest m.in. w leczeniu kondycjonującym, poprzedzającym allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastycznej. Z kolei, alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada®; leki dostępne w ramach programu lekowego [lista B]) wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną) mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia nabytej niedokrwistości aplastycznej, w tym postaci ciężkiej i odpornej na leczenie.

Tabela 5. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) z zakresu leczenia nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (wrzesień – październik 2018 roku).

Ref.	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[11]	Polska	Praktyka Hematologiczna	2015	Leczenie pierwszej linii w przypadku ciężkiej i bardzo ciężkiej niedokrwistości aplastycznej opiera się na przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych od zgodnego dawcy rodzinnego (allo-HSCT) lub immunoabłacji. Po potwierdzeniu diagnozy ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, u wszystkich pacjentów należy rozpocząć poszukiwanie dawcy rodzinnego zgodnego w układzie HLA. U pacjentów w wieku powyżej 40-50 lat, a także u młodszych chorych niemających zgodnego dawcy rodzinnego, postępowaniem z wyboru jest leczenie immunosupresyjne, polegające na podawaniu globuliny antytymocytowej króliczej (wraz z profilaktycznym podaniem metyloprednizolonu) oraz długoterminowym podawaniu cyklosporyny A. <u>Leczenie drugiej i kolejnej linii</u> W przypadku niepowodzenia terapii immunosupresyjnej, po upływie co najmniej 3 miesięcy od pierwszego leczenia, jeśli chory nadal spełnia kryteria ciężkiej lub bardzo ciężkiej niedokrwistości aplastycznej i nie ma przeciwwskazań do zabiegu, rekomendowane jest wykonanie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych od zgodnego dawcy rodzinnego. Jeśli pacjent nie ma zgodnego dawcy rodzinnego, zaleca się poszukiwania w pełni zgodnego dawcy niespokrewnionego i wykonanie allo-HSCT. Ponowna immunoabłacja zalecana jest w razie braku zgodnego dawcy komórek krwiotwórczych lub przeciwwskazań do przeszczepu. Jeśli jest to możliwe, zaleca się zastosowanie globuliny antytymocytowej odmiennej pochodzenia gatunkowego niż stosowana wcześniej. W szczególnych przypadkach można rozważyć transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego wraz z podaniem wysokich dawek cyklofosfamidu po przeszczepie, niemniej postępowanie to pozostaje nadal opcją eksperymentalną. <u>Postępowanie u pacjentów opornych na leczenie (leczenie ratunkowe)</u> W przypadkach opornej niedokrwistości aplastycznej zaleca się leczenie zachowawcze/ objawowe, tak jak w nieciężkiej postaci choroby, które opiera się na obserwacji, ewentualnym przetaczaniu preparatów krwi, podawaniu androgenów (3-miesięczna próba leczenia danazolem w dawce 400-800mg/dobę) lub erytropoetyny i/lub czynników wzrostu kolonii granulocytów (3-miesięczna próba leczenia, w zależności od rodzaju cytopenii). <i>W opracowaniu brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i>

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



[12]	Wielka Brytania	<i>British Society for Standards in Haematology</i>	2016	W przypadku ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne, co definiowane jest jako utrzymywanie się ciężkiej cytopenii po zastosowaniu jednego cyklu leczenia za pomocą globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A rekomendowane jest: - wykonanie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) od zgodnego dawcy rodzinnego (u chorych w wieku <35-50 lat) [stopień rekomendacji - 1B], - wykonanie HSCT od zgodnego dawcy niespokrewnionego [stopień rekomendacji - 1B]. W przypadku braku odpowiedniego dawcy zalecane jest powtórzenie leczenia immunosupresyjnego opartego na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A [stopień rekomendacji - 1A]. W razie kolejnego braku odpowiedzi na leczenie można rozważyć: - przeprowadzenie HSCT od dawcy haploidentycznego lub przeszczepienie krwi pępowinowej, - zastosowanie terapii alternatywnych: podanie alemtuzumabu, wdrożenie terapii androgenowej, podanie eltrombopagu lub włączenie chorego do eksperymentalnych badań klinicznych. W opracowaniu podkreślono, że chorzy nietolerujący, niekwalifikujący się lub nieodpowiadający na leczenie immunosupresyjne powinni mieć zapewnioną najlepszą opiekę wspomagającą. Zalecenia odnośnie stosowania eltrombopagu pojawiają się w niniejszych wytycznych w kontekście leczenia niedokrwistości aplastycznej u pacjentów starszych (>60 lat). W opracowaniu podkreślono, że eltrombopag zarejestrowany został w leczeniu chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na terapię immunosupresyjną lub w leczeniu pacjentów wcześniej intensywnie leczonych i niekwalifikujących się do przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto, eltrombopag powinien być stosowany ze ścisłym długoterminowym monitorowaniem ewolucji klonalnej lub zgodnie z protokołem badań klinicznych [stopień rekomendacji - 2B]. <i>Stopnie rekomendacji według GRADE:</i> 1A - Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości 1B - Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości 1C - Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości 2A - Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości 2B - Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości 2C - Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości.
------	-----------------	---	------	---

[13]	Wielka Brytania	<i>South Yorkshire Regional Haemato-oncology Network and BMT Programme</i>	2018	W leczeniu niedokrwistości aplastycznej, niewydolności szpiku kostnego i hipoplastycznych zespołów mielodysplastycznych, panel lekarzy zrzeszonych w <i>South Yorkshire Regional Haemato-oncology Network and BMT Programme</i>, poza stosowaniem transfuzji krwi i profilaktycznym podawaniem antybiotyków, zaleca: - leczenie immunosupresyjne oparte na podawaniu globuliny antytymocytowej w skojarzeniu z cyklosporyną A (odpowiedź na leczenie obserwuje się u 2/3 chorych), - przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku (HSCT), - zastosowanie innych, ogólnie przyjętych terapii, np. za pomocą danazolu, - zastosowanie nowych terapii testowanych w nabytej oraz wrodzonej niedokrwistości aplastycznej, takich jak podawanie alemtuzumabu lub eltrombopagu, - zastosowanie specyficznych nie-transplantacyjnych terapii dla hipokomórkowego zespołu mielodysplastycznego. Zaznaczono, że wszyscy pacjenci wymagają długotrwałej obserwacji ze względu na 30% ryzyko nawrotu i późniejszych zaburzeń klonalnych, takich jak zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka szpikowa (u 15% pacjentów) oraz napadowa nocna hemoglobinuria (w 10 %) po leczeniu globuliną antytymocytową. W opracowaniu podkreślono ponadto, że lekarze działający w ramach <i>South Yorkshire Regional Haemato-oncology Network and BMT Programme</i> akceptują i realizują wytyczne opracowane przez <i>British Society for Standards in Haematology</i> z 2016 roku [12]. <i>W opracowaniu brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i>
[14]	Niemcy	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>	2012	W przypadku braku odpowiedzi na trójkowe leczenie immunosupresyjne pierwszego rzutu zawierające globulinę antytymocytową, cyklosporynę A i glikokortykosteroidy należy rozważyć: - wykonanie HSCT od rodzeństwa zgodnego w HLA (w przypadkach ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej i wieku <50 lat po niepowodzeniu co najmniej jednego cyklu immunosupresji z globuliną antytymocytową wraz z cyklosporyną A), - wykonanie HSCT od zgodnego dawcy niespokrewnionego (w przypadku ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci choroby i wieku ≤40 lat po niepowodzeniu co najmniej jednego cyklu immunosupresji i braku rodzeństwa zgodnego w HLA; także u pacjentów w wieku >40 lat, jeśli inne opcje terapeutyczne są wyczerpane i chory znajduje się w dobrym stanie sprawności ogólnej), - powtórzenie trójkowej terapii immunosupresyjnej (zalecana jest zmiana produktu z globuliną antytymocytową), - zastosowanie alternatywnych preparatów immunosupresyjnych: alemtuzumabu lub wysokich dawek cyklofosfamid, - zastosowanie leczenia androgenowego opartego na danazolu (w przypadku pacjentów z krótkimi telomerami [$<1\%$ długości



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

				telomerów skorygowanej wiekiem] lub/i rozpoznaną telomeropatią lub pacjentów niekwalifikujących się do leczenia immunosupresyjnego i allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych).
W opracowaniu brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.				

W większości zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, jakim jest terapia immunosupresyjna oparta na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A, przy równoczesnym braku możliwości wykonania przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), zaleca się:

- zastosowanie alternatywnego preparatu immunosupresyjnego tj. alemtuzumabu [12], [13], [14],
- zastosowanie eltrombopagu będącego niebiałkowym agonistą receptora trombopoetyny [12], [13]
- zastosowanie leczenia androgenowego [12], [13], [14].

Wytyczne polskie opublikowane w czasopiśmie Praktyka Hematologiczna pod redakcją Wiesława Jędrzejczaka („Zasady postępowania w niedokrwistości aplastycznej (apłazji szpiku)) w 2015 roku [11], u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne, przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT zalecają leczenie zachowawcze (objawowe).

Wytyczne brytyjskie [12] podkreślają z kolei, że pacjenci nietolerujący, niekwalifikujący się lub nieodpowiadający na leczenie immunosupresyjne powinni mieć zapewnioną najlepszą opiekę wspomagającą. Odpowiednie leczenie wspomagające, dostosowane do aktualnej sytuacji klinicznej chorego z rozpoznaniem niedokrwistości aplastycznej jest niezwykle istotnym elementem postępowania terapeutycznego na każdym etapie choroby [6].

Zarówno w wytycznych polskich z 2015 roku [11], jak i wytycznych niemieckich z 2012 roku [14] nie odniesiono się do stosowania eltrombopagu, co wynika z ówczesnego braku wystarczających danych z zakresu skuteczności tego preparatu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej oraz braku rejestracji leku w tym wskazaniu. Z kolei, wytyczne brytyjskie [12], [13] (odpowiednio z 2016 oraz 2018 roku) wskazują na eltrombopag jako terapię alternatywną, niemniej w rekomendacjach *British Society for Standards in Haematology* [12] podkreślono, że eltrombopag zarejestrowany został najpierw przez agencję *Food and Drug Administration* (FDA) w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej opornej na terapię immunosupresyjną, a relatywnie niedawno, bo w sierpniu 2015 roku zaaprobowany został przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na terapię immunosupresyjną lub u pacjentów wcześniej intensywnie leczonych i niekwalifikujących się do przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych.

2.8. ROKOWANIE W NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ I MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY

Badanie na podstawie danych pacjentów ze szwedzkiego rejestru chorych, realizowanego w latach 2000-2011 wskazało na 5-letnią przeżywalność u 61% spośród wszystkich chorych na niedokrwistość aplastyczną [9], [35].

Rokowanie u chorych na niedokrwistość aplastyczną, którzy nie doświadczyli ciężkiej postaci choroby jest bardzo dobre; u części dochodzi do spontanicznych remisji, a inni przeżywają wiele lat bez progresji choroby. Z kolei, rokowanie u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej uległo wyraźnej poprawie w czasie ostatnich 30 lat. Wskaźnik przeżyć 5-letnich po terapii immunosupresyjnej - zastosowaniu surowicy antytymocytowej końskiej z cyklosporyną wynosi aktualnie od 75% do 80%; po zastosowaniu króliczej surowicy antytymocytowej wskaźnik ten jest jednak niższy [9], [35].

Wskaźnik przeżywalności może być zależny od wieku chorego; badanie na podstawie danych ze szwedzkiego rejestru wykazało, że młodsi pacjenci (w wieku od 19 do 39 lat) poddani leczeniu immunosupresyjnemu wykazywali istotnie wyższy wskaźnik przeżycia 5-letniego niż starsi pacjenci (w wieku ≥ 60) otrzymujący terapię immunosupresyjną (90% vs. 38,1%). Młodsi pacjenci po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) od zgodnego dawcy spokrewnionego mają większą niż 80% szansę na długotrwałe przeżycie, w przypadku starszych pacjentów wskaźniki te są jednak niższe [9], [35]. Wyniki leczenia po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych od zgodnego dawcy niespokrewnionego uległy już znacznej poprawie, a ogólne przeżycie jest zbliżone do wartości raportowanych w przypadku dawcy spokrewnionego i po zastosowaniu kondycjonującego schematu opartego na globulinie antytymocytowej, jakkolwiek zwiększa się ryzyko wystąpienia choroby typu *przeszczep przeciwko gospodarzowi* [9].

Jak już wspomniano, niezwykle ważnym elementem postępowania u pacjentów w każdym stadium choroby jest stosowanie najlepszej opieki wspomagającej. Składa się na nią m.in. profilaktyka przeciwniekcyjna, co wpływa z kolei na redukcję ryzyka zgonu związanego z zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi lub/i grzybiczymi i poprawia przeżywalność chorych z oporną niedokrwistością aplastyczną [9].

Długoterminowa obserwacja pacjentów z niedokrwistością aplastyczną jest również ważną kwestią wpływającą na ich rokowanie, umożliwiającą kontrolowanie konieczności transfuzji, powikłań leczenia oraz wczesne wykrycie rozwoju wtórnych zaburzeń mieloidalnych (napadowej nocnej hemoglobinurii, zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki szpikowej) lub chłoniaka. Częstość badań kontrolnych

zależy od ciężkości aplazji. Większość pacjentów z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej może wymagać nawet co dwutygodniowych wizyt na oddziale hematologicznym w celu transfuzji krwi. Chorzy po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych powinni również podlegać dokładnej obserwacji pod kątem powikłań pozabiegowych, takich jak infekcje lub choroba *przeszczep przeciwko gospodarzowi* oraz ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów [9].

2.9. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ APLASTYCZNĄ

Pacjenci cierpiący na anemię aplastyczną, a w szczególności na jej ciężką postać, z uwagi na szerokie spektrum objawów związanych z chorobą, mogą doświadczać wielu trudności w codziennym funkcjonowaniu, które negatywnie wpływają na jakość życia.

Istotną rolę w pogorszeniu jakości życia chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną odgrywa zależność od transfuzji krwi. Częste wizyty w ośrodku klinicznym z powodu konieczności transfuzji wymagają nie tylko zmiany trybu życia chorych, ale także ograniczają codzienne funkcjonowanie i pełnienie ról społecznych; mogą także wpływać na zmniejszenie produktywności chorych poprzez utratę czasu spędzanego w pracy na rzecz pobytu w szpitalu, jak i powodować całkowitą niezdolność do pracy [37].

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w ośrodkach klinicznych we Francji oraz w Stanach Zjednoczonych wskazały na istotny wpływ braku konieczności transfuzji krwi na poprawę jakości życia. Spośród dorosłych pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne i musieli przechodzić transfuzje w okresie co najmniej 3 miesięcy w ciągu ostatnich 2 lat, 80% chorych potwierdziło, że brak konieczności transfuzji znacznie zmniejsza obciążenie chorobą, wpływa na poprawę jakości życia, zmniejszenie uczucie zmęczenia [38]. Ponadto, istotnym czynnikiem wpływającym na preferencje pacjentów w odniesieniu do leczenia było ryzyko krwawień w przebiegu choroby, które z kolei implikuje konieczność wzmożonej uwagi i przestrzegania środków ostrożności m.in. w zakresie opieki stomatologicznej, potencjalnych interwencji chirurgicznej lub przypadkowych urazów w czasie codziennej aktywności życiowej. Poza trombocytopenią i wynikającym z niej ryzykiem krwawień, na ograniczenie jakości życia chorych wpływa także niedokrwistość powodująca osłabienie, szybkie męczenie się, bóle w klatce piersiowej, skrócenie oddechu, co nie tylko ogranicza aktywność fizyczną czy możliwość podróżowania, ale przed wszystkim utrudnia wykonywanie codziennych czynności. Zwiększone ryzyko infekcji w wyniku neutropenii również wpływa na konieczność zmiany trybu życia i zachowania szczególnej ostrożności w czasie wykonywania codziennych obowiązków wynikających z pełnienia ról społecznych. Do

ograniczeń fizycznych dochodzą także aspekty psychologiczne i emocjonalne, m.in.: niepokój, uczucie złości, depresja, niepewność co do przyszłości, poczucie bezsilności w obliczu choroby [37], [38].

Rozpoznanie i leczenie ciężkiej niedokrwistości aplastycznej wpływa również na zmianę jakości życia członków najbliższej rodziny, która sprawuje opiekę nad pacjentem, począwszy od obciążenia ekonomicznego po poczucie odpowiedzialności za zdrowie i zapewnienie odpowiedniego poziomu opieki choremu, szczególnie po transplantacji szpiku kostnego.

2.10. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Rozpoznanie, a następnie leczenie i szeroko rozumiana opieka nad pacjentem z ciężką niedokrwistością aplastyczną stanowi nie tylko obciążenie społeczne oraz ekonomiczne poprzez zmniejszenie uczestnictwa chorego w życiu zawodowym i społecznym oraz konieczność zaangażowania opiekunów, ale także generuje duże koszty bezpośrednie i pośrednie.

Do kosztów bezpośrednich choroby należą koszty medyczne, w skład których wchodzi m.in. postępowanie diagnostyczne, farmakoterapia, koszty hospitalizacji i leczenia ambulatoryjnego, spośród których duże koszty generuje zabieg transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, będący interwencją wysokospecjalistyczną, wymagającą odpowiedniego przygotowania i postępowania po zabiegu. Mniejszymi kosztami bezpośrednimi cechuje się leczenie immunosupresyjne, m.in. poprzez wymaganie mniejszych zasobów, w tym sprzętowych i finansowych oraz krótszy okres hospitalizacji [39]. Do kosztów bezpośrednich ciężkiej niedokrwistości aplastycznej wlicza się także opiekę wspomagającą, w tym głównie transfuzje koncentratów czerwonych krwinek lub/i płytek krwi. Jak wykazano w obserwacyjnym badaniu przeprowadzonym w 15 francuskich ośrodkach klinicznych [36], pacjenci z ciężką, oporną /nawrotową niedokrwistością aplastyczną po terapii globuliną antytymocytową wymagali przetoczenia średnio (mediana) 4 jednostek koncentratów czerwonych krwinek oraz 3 jednostek koncentratów płytkowych w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem terapii za pomocą eltrombopagu.

Do kosztów pośrednich ciężkiej niedokrwistości aplastycznej zalicza się m.in. czasochłonne procedury wynikające z konieczności transfuzji krwi, ograniczenie aktywności, zaangażowanie członków rodziny w opiekę nad pacjentem i ograniczenie produktywności opiekunów [37], [39].

Kosztami trudnymi do oszacowania pozostają kwestie pogorszenia jakości życia pacjenta oraz obciążenia dotyczące najbliższego otoczenia osoby chorej.

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie eltrombopagu w formie tabletek powlekanych (produkt leczniczy Revolade®).

Eltrombopag jest niebiałkowym agonistą receptora dla trombopoetyny (TPO). W badaniach *in vitro* wykazano, że aktywność leku zależy od ekspresji receptorów dla TPO. Oddziałując na jego przezbłonową domenę, eltrombopag inicjuje kaskady sygnałowe podobne do tych, które indukuje endogenna trombopoetyna. Aktywacja receptora doprowadza w efekcie do proliferacji i różnicowania megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym, a więc zwiększenia liczby płytek krwi. Wiążąc się z przezbłonową domeną receptora, eltrombopag nie konkuruje z endogenną trombopoetyną, która ma inne miejsce wiążące, w związku z czym lek ten wykazuje addycyjny efekt do działania endogennej TPO [7].

Skuteczność eltrombopagu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej w oparciu o dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade® [5]

Podstawą zarejestrowania eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu były wyniki jednoośrodkowego, jednoramiennego, otwartego badania z udziałem 43 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną i oporną małopłytkowością, po co najmniej jednej wcześniejszej terapii immunosupresyjnej (IST), u których liczba płytek krwi wynosiła $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.

U 77% pacjentów włączonych do badania stwierdzono „oporność pierwotną”, definiowaną jako brak uzyskania wcześniejszej odpowiedniej odpowiedzi na IST w żadnej z linii komórek. Pozostałych 10 pacjentów (23%) miało niewystarczającą odpowiedź odnośnie normalizacji poziomu płytek krwi po przeprowadzeniu wcześniejszych terapii. Wszystkie wspomniane 10 osób otrzymało wcześniej przynajmniej 2 schematy leczenia IST, a 50% z nich otrzymało wcześniej przynajmniej 3 schematy leczenia IST. Łącznie 86% pacjentów było zależnych od transfuzji krwinek czerwonych, a 91% pacjentów wymagało transfuzji płytek krwi.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź hematologiczna oceniana po 12 tygodniach leczenia eltrombopagiem. Odpowiedź hematologiczną definiowano jako spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: 1) wzrost liczby płytek krwi do $20\ 000/\mu\text{l}$ powyżej wartości początkowych lub stabilne wartości liczby płytek krwi przy braku konieczności transfuzji przez minimum 8 tygodni; 2) wzrost stężenia hemoglobiny o $>1,5\ \text{g/dl}$ lub zmniejszenie o ≥ 4 jednostki ilości przetaczanych preparatów czerwonych przez 8 kolejnych tygodni; 3) wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) o 100% lub wzrost ANC $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ [5].

Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej wyniósł 40% (17/43 pacjentów), z czego w większości przypadków była to odpowiedź dotycząca jednej linii komórkowej (13/17; 76%), podczas gdy w tygodniu 12. obserwowano 3 przypadki dwuliniowej oraz 1 przypadek trójliniowej odpowiedzi. Eltrombopag odstawiano po 16 tygodniach, jeśli nie obserwowano odpowiedzi hematologicznej na leczenie lub nie stwierdzono niezależnienia się od transfuzji. Pacjenci, u których obserwowano odpowiedź na leczenie, kontynuowali terapię w fazie rozszerzonej badania. Do fazy rozszerzonej przeszło w sumie 14 pacjentów. Dziewięcioro z nich osiągnęło odpowiedź wieloliniową na leczenie, 4 z tych 9 jeszcze kontynuuje leczenie, a u 5 stopniowo zakończono terapię eltrombopagiem przy utrzymaniu u nich odpowiedzi na leczenie (mediana czasu obserwacji: 20,6 miesiąca; zakres: 5,7-22,5 miesiąca). Pozostałych 5 pacjentów zakończyło leczenie, w tym trzech z powodu nawrotu choroby stwierdzonego podczas wizyty w 3. miesiącu fazy rozszerzonej [5].

Podczas terapii eltrombopagiem u 59% pacjentów stwierdzono brak konieczności przetaczania płytek krwi (28 dni bez transfuzji) a u 27% zaobserwowano brak konieczności przetaczania czerwonych krwinek (56 dni bez transfuzji). Ponad 50% pacjentów z odpowiedzią, którzy przed rozpoczęciem badania byli zależni od transfuzji, osiągnęło co najmniej 80% redukcję zapotrzebowania na transfuzje zarówno płytek krwi, jak i krwinek czerwonych, w porównaniu ze stanem początkowym [5].

Zapewnienie dostępu do innowacyjnej i przełomowej terapii eltrombopagiem, która umożliwi poprawę parametrów hematologicznych i tym samym zniesie objawy choroby wynikające z cytopenii krwi obwodowej, a jednocześnie niezależni chorych od konieczności poddawania się obciążającym transfuzjom krwi, będzie odpowiadać na dotychczas niezaspokojone potrzeby grupy pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne, którzy nie kwalifikują się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Eltrombopag jest aktualnie jedynym zarejestrowanym preparatem w leczeniu pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Obecnie (październik 2018 r.) eltrombopag jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.97, w leczeniu dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ICD-10 D69.3) oraz B.98 w leczeniu pediatrycznych chorych z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ICD-10 D69.3) [4], a więc we wskazaniach niebędących przedmiotem niniejszej analizy.

Informacje dotyczące: formy podania, dawkowania, schematu oraz okresu podawania znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade® [5] przedstawionej w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®, tabletki powlekane), brano pod uwagę przede wszystkim finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Jak już opisano w rozdziale 2.7., większość zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, po niepowodzeniu leczenia

pierwszej linii (terapia immunosupresyjna) i przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, poza stosowaniem eltrombopagu, zaleca także podawanie alemtuzumabu [12], [13], [14] lub wdrożenie leczenia androgenowego [12], [13], [14]. Wytyczne polskie [11] w przypadku niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, zalecają leczenie zachowawcze.

Alemtuzumab będący humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wymieniany w brytyjskich i niemieckich wytycznych, jest aktualnie w Polsce zarejestrowany tylko do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej (produkt leczniczy Lemtrada®) [4]. Dodatkowo, w Charakterystyce produktu leczniczego Lemtrada® przedstawiono informacje, że lek ten u pacjentów niechorujących na stwardnienie rozsiane może powodować ciężkie i czasem śmiertelne zdarzenia autoimmunologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną [32].

W ramach kolejnych linii leczenia niedokrwistości aplastycznej zidentyfikowane wytyczne kliniczne wymieniają również terapię androgenową opartą na podawaniu m.in. danazolu lub oksymetolonu.

Zdaniem ekspertów z *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) stosowanie steroidów jako leczenia wspomagającego w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej nie jest poparte klinicznymi dowodami na ich skuteczność w tej jednostce chorobowej, wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, stąd leki steroidowe powinny być stosowane tylko w ramach profilaktyki choroby posurowiczej podczas leczenia globuliną antytymocytową [32]. Jak zaznaczono w opracowaniu AOTMIT [32], według Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka, podawanie leków androgenowych w leczeniu ciężkiej, odpornej postaci niedokrwistości aplastycznej wynika z braku innych opcji terapeutycznych.

W Polsce brak jest zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających oksymetolon, a zarejestrowane wskazania dla produktów leczniczych zawierających danazol i dopuszczonych do obrotu w Polsce obejmują endometriozę i dysplazję włókniasto-torbielowatą gruczołu sutkowego gruczołu sutkowego (Danazol Polfarmex®) [4], [32]. Dodatkowo, wskazania pozarejestrowane danazolu (*off-label*) obejmują: małopłytkowość autoimmunizacyjną oporną na leczenie i zespół mielodysplastyczny [4].

Zastosowanie w praktyce klinicznej eltrombopagu, pierwszego leku zarejestrowanego w leczeniu pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na IST i niekwalifikujących się do HSCT, prawdopodobnie zastąpi podawanie danazolu pacjentom, u których wyczerpano już możliwości leczenia.

Uwzględniając zarówno specyfikę populacji docelowej (opornej na leczenie immunosupresyjne i jednocześnie niekwalifikującej do HSCT), a także wytyczne praktyki klinicznej, zalecenia ekspertów oraz dostępność i zarejestrowane wskazania do stosowania alemtuzumabu i danazolu w Polsce, jak i charakter zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie zastosowania eltrombopagu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [32], za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) do porównania z produktem leczniczym Revolade® (eltrombopag) w analizowanym wskazaniu, w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, **uznano najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC) lub podawanie danazolu (hipotetyczne leczenie androgenowe).**

Jak zaznaczono w rozdz. 2.6., opieka wspomagająca/ leczenie zachowawcze jest dopasowane do aktualnej sytuacji klinicznej i potrzeb pacjenta, i obejmuje przede wszystkim: uzupełnianie składników krwi (transfuzje koncentratów czerwonych krwinek lub/i płytek krwi), profilaktykę przeciwniekcyjną, stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu (czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów; G-CSF) oraz leczenie ograniczające obciążenie organizmu żelazem [6].

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - odpowiedź hematologiczna: wzrost liczby płytek krwi, wzrost stężenia hemoglobiny i/lub wzrost liczby neutrofilów;
 - konieczność transfuzji krwi (preparatów czerwonych krwinek lub/i płytek krwi);
 - czas przeżycia bez konieczności transfuzji;
 - ryzyko występowania krwawień;
 - zmiany stężenia trombopoetyny w osoczu krwi;
 - komórkowość szpiku kostnego i ryzyko ewolucji klonalnej [charakterystyka morfologiczna, profil cytogenetyczny w metafazie, obecność retikuliny];
 - długość telomerów w leukocytach krwi obwodowej;
 - immunofenotyp krwinek w krwi obwodowej;
 - stężenie cytokin w osoczu krwi;
- zgon z jakichkolwiek przyczyn;
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji, przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu,
 - zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych;
- jakość życia (ang. *quality of life*).

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIEŁLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, w sprawie finansowania ze środków publicznych interwencji wnioskowanej – eltrombopagu (produktu leczniczego Revolade®) w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

Tabela 6. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (październik 2018 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Eltrombopag (Revolade®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3].	Pozytywna opinia z dnia 6.08.2018. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revolade® (eltrombopag), tabletki á 25 mg oraz 50 mg, we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3). <i>Główne argumenty decyzji</i> Zastosowanie eltrombopagu w anemii aplastycznej może stanowić dla wybranych chorych jedyną szansę na przeżycie tej śmiertelnej choroby. Postępowanie to rekomendują międzynarodowe wytyczne naukowe [30].	Pozytywna opinia z dnia 10.08.2018. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revolade® (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <i>Uzasadnienie opinii</i> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych omawianej technologii [31].

Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach Opinii nr 201/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku [30] oraz Prezes AOTMiT na mocy Opinii nr 32/2018 z dnia 10 sierpnia 2018 roku [31] **uznają za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) we wskazaniu: ciężka postać anemii aplastycznej**, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [32].

W odniesieniu do hipotetycznego komparatora dla eltrombopagu tj. danazolu, na stronie agencji AOTMiT odnaleziono tylko Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej dotyczący stosowania i współfinansowania danazolu we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość

autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny, a także pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 121/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne *danazol* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie; zespołu mielodysplastycznego [3].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej – eltrombopagu (produktu leczniczego Revolade® [Promacta®]) oraz aktywnego, hipotetycznego komparatora – danazolu, w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

Tabela 7. Ocenia interwencja wnioskowana oraz aktywny, hipotetyczny komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (październik 2018 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Interwencja wnioskowana	eltrombopag	Brak rekomendacji [15].	-
	Komparator	danazol	Brak rekomendacji [15]	
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Interwencja wnioskowana	eltrombopag	Brak rekomendacji [16]. W odnalezionym streszczeniu (projekcie) analizy efektywności kliniczno-kosztowej [24] podkreślono, że nie odnaleziono żadnych badań (raportów HTA, przeglądów systematycznych, metaanaliz, badań RCT, non-RCT) spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy oceny efektywności klinicznej oraz kosztowej eltrombopagu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej, w porównaniu do innych opcji terapeutycznych.	Lipiec 2018
	Komparator	danazol	Brak rekomendacji [16].	-
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Interwencja wnioskowana	eltrombopag	Brak rekomendacji [17], [23]. Agencja NICE do stycznia 2016 roku nie wydała żadnych rekomendacji w sprawie zasadności stosowania i finansowania ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne, ze względu na brak złożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny (firmę Novartis).	Styczeń 2016
	Komparator	danazol	Brak rekomendacji [17].	-
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Interwencja wnioskowana	eltrombopag	Negatywna rekomendacja [18], [25]. Agencja SMC nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych w ramach NHS Scotland eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu pacjentów dorosłych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na	Maj 2016

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
			leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ze względu na brak złożenia odpowiedniego wniosku dotyczącego ww. wskazania przez podmiot odpowiedzialny.	
	Komparator	danazol	Brak rekomendacji [18].	-
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Interwencja wnioskowana	eltrombopag	Brak rekomendacji [19], [26]. Agencja AWMSG nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych w ramach NHS Wales eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu pacjentów dorosłych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ze względu na brak złożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny.	Styczeń 2016
	Komparator	danazol	Brak rekomendacji [19].	-
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Interwencja wnioskowana	eltrombopag	Pozytywna rekomendacja [20], [27]. Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Mimo ograniczonych danych z zakresu skuteczności klinicznej, korzyści z zastosowania eltrombopagu w przypadku braku innych opcji terapeutycznych w praktyce klinicznej leczenia tej rzadkiej choroby pozostają istotne.	Wrzesień 2016
	Komparator	danazol	Brak rekomendacji [20].	-
<i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</i>	Interwencja wnioskowana	eltrombopag	Brak rekomendacji [21].	-
	Komparator	danazol	Brak rekomendacji [21].	-
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Interwencja wnioskowana	eltrombopag	Brak rekomendacji [22].	-
	Komparator	danazol	Brak rekomendacji [22].	-

Do chwili obecnej (październik 2018 rok), pozytywną rekomendację w zakresie finansowania ze środków publicznych eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej, w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub braku kwalifikacji do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, wydała jedynie francuska agencja HAS, we wrześniu 2016 roku [27].

Światowe agencje oceny technologii medycznych, tj. australijska PBAC [15], kanadyjska CADTH [16], niemiecka G-Ba [21] oraz szwedzka SBU [22] nie opublikowały do tej pory (październik 2018 rok) żadnych rekomendacji dotyczących zasadności finansowania ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu nabytej niedokrwistości aplastycznej. Brytyjska agencja NICE na stronie internetowej [23] informowała o braku możliwości wydania opinii w sprawie stosowania i finansowania

eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu ze względu na brak złożenia odpowiedniego wniosku przez producenta leku (styczeń 2016 rok), a szkocka SMC [25] oraz walijska AWMSG [26] wydały w 2016 roku negatywne opinie odnośnie stosowania i finansowania eltrombopagu w leczeniu pacjentów dorosłych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, również ze względu na brak przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniego wniosku.

Na stronach internetowych światowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono żadnych rekomendacji z zakresu finansowania danazolu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (październik 2018 roku).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (październik 2018 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2018-r> (październik 2018 roku).
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade®.
- [6] Hałaburda K, Tomaszewska A. Leczenie chorych na niedokrwistość aplastyczną. *Hematologia* 2013; 4, 3: 257–270.
- [7] Lum SH, Grainger JD. Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia: current perspectives. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10 2833–2843.
- [8] Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol* 2015; 101:527–535.
- [9] <https://online.epocrates.com/diseases/9623/Aplastic-anemia/Epidemiology> (wrzesień–październik 2018).
- [10] Melinkeri SR. Epidemiology, Pathogenesis and Diagnosis of Aplastic Anaemia. Supplement to Journal of the Association of Physicians of India. Published on 1st of every month, 1st March, 2015.
- [11] Basak GW. Zasady postępowania w niedokrwistości aplastycznej (aplazji szpiku) w: red. Jędrzejczak WW, Robak T, Podolak-Dawidziak M. *Praktyka Hematologiczna*, Wyd. Termedia, 2015, 335-341.
- [12] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2016; 172: 187–207.
- [13] Snowden i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia (AA) and bone marrow failure (BMF) in adults and young people >16 years. South Yorkshire Regional Haemato-oncology Network and BMT Programme. September 2017.
- [14] Aplastic Anemia - Diagnostics and Therapy of Acquired Aplastic Anemia. German Association of Hematology and Medical Oncology (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie). May 2012.
- [15] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <http://www.health.gov.au/> (październik 2018 roku).
- [16] CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <http://www.cadth.ca/en> (październik 2018 roku).
- [17] NICE; The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (październik 2018 roku).
- [18] SMC; Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (październik 2018 roku).
- [19] AWMSG; All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (październik 2018 roku).
- [20] HAS; Haute Autorité de Santé; <https://www.has-sante.fr/portail/> (październik 2018 roku).
- [21] G-Ba; Der Gemeinsame Bundesausschuss, <https://www.g-ba.de/> (październik 2018 roku).
- [22] SBU; Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; <http://www.sbu.se/sv/> (październik 2018 roku).
- [23] NICE; Eltrombopag for treating severe aplastic anaemia refractory to immunosuppressive therapy (terminated appraisal). Technology appraisal guidance [TA382]. Published date: 27 January 2016; <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA382>.
- [24] CADTH; Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia: A review of clinical and cost-effectiveness. Ottawa: CADTH; 2018 July. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).
- [25] SMC; Statement of Advice: eltrombopag olamine (Revolade®) 25 mg, 50 mg film-coated tablets (No: 1164/16). 06 May 2016.
- [26] AWMSG; Statement of Advice: Eltrombopag (Revolade®) film-coated tablet. Reference No. 2595. 11/01/2016.

- [27] HAS; Brief Summary of The Transparency Committee Opinion. REVOLADE. September 2016.
- [28] Pawelec K, Boruczowski D. Nabyta anemia aplastyczna choroba immunologiczna. Nowa Pediatria 4/2010: 128-132; <http://www.czytelniamedyczna.pl/3581,nabyta-anemia-aplastyczna-choroba-immunologiczna.html> (wrzesień-październik 2018 roku).
- [29] Malinowska-Lipień I, Reczek A, Brzostek T, i wsp. Problemy zdrowotne chorego z niedokrwistością aplastyczną. Problemy Pielęgniarstwa 2012; 20(1): 119-125.
- [30] Opinia Rady Przejrzystości nr 201/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3).
- [31] Opinia nr 32/2018 z dnia 10 sierpnia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- [32] AOTMiT. Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka(ICD10:D61.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.27.2018. 31 lipca 2018 r.
- [33] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/D61>; październik 2018/Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. WHO.
- [34] Kształt programu lekowego „Leczenie eltrombopagiem pacjentów dorosłych z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej” proponowany przez Podmiot odpowiedzialny.
- [35] Vaht K, Göransson M, Carlson K, i wsp. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. Haematologica. 2017;102(10):1683-1690.
- [36] Lengline E, Drenou B, Peterlin P, i wsp. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. Haematologica. 2018 Feb;103(2):212-220.
- [37] Corey-Lisle PK, Desrosiers MP, Collins H, i wsp. Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France. Ther Adv Med Oncol. 2014; 6(4):146-53.
- [38] Pickard AS, Ivanova JJ, Huynh L, i wsp. Value of transfusion independence in severe aplastic anemia from patients' perspectives - a discrete choice experiment. J Patient Rep Outcomes. 2017;2(1):13.
- [39] Shereck EB, Deyell RJ, Kurre P. Costs and consequences of immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia. Haematologica. 2011 Jun;96(6):793-5.
- [40] Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2017 poz. 1200), która wprowadziła do ustawy Rozdział 3a „ Ratunkowy dostęp do technologii lekowych”; <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20170001200>, listopad 2018.
- [41] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. OTM Sp. Komandytowa.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Proponowany kształt programu lekowego w zakresie stosowania eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.....	11
Tabela 2. Klasyfikacja anemii (niedokrwistości) aplastycznej wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [33].	12
Tabela 3. Stopnie ciężkości niedokrwistości aplastycznej [8], [11], [28].	14
Tabela 4. Kluczowe rekomendacje dotyczące leczenia wspomagającego u chorych z niedokrwistością aplastyczną [12].....	28
Tabela 5. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) z zakresu leczenia nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (wrzesień – październik 2018 roku).	32
Tabela 6. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (październik 2018 rok).	46
Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz aktywny, hipotetyczny komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (październik 2018 rok).....	47
Tabela 8. Dostosowanie dawki eltrombopagu w pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną [5].	54

9. ANEKS

9.1. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE®

Nazwa Produktu Leczniczego

Revolade® (eltrombopag).

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne. Kod ATC: B02BX 05.

Mechanizm działania:

Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny.

Wskazania do stosowania

- Produkt leczniczy Revolade® jest wskazany do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP - *immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).
- 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.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie eltrombopagiem powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii lub leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz jego powikłań.

Dawkowanie

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej może powodować większą ekspozycję na eltrombopag niż lek w postaci tabletek. Zmieniając postać leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę płytek krwi.

Ciężka niedokrwistość aplastyczna

Wstępny schemat dawkowania

Leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od dawki 50 mg raz na dobę. U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki wynoszącej 25 mg raz na dobę. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli u pacjenta występują nieprawidłowości cytogenetyczne dotyczące chromosomu 7.

Monitorowanie i dostosowanie dawki

Osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej wymaga stopniowego zwiększania dawki, na ogół do wysokości 150 mg, co może zająć do 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem. Dawkę eltrombopagu należy dostosowywać, w razie konieczności zwiększając ją o 50 mg co 2 tygodnie, aby uzyskać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę. Nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę. Należy regularnie monitorować parametry hematologiczne i czynność wątroby przez cały czas trwania leczenia eltrombopagiem i modyfikować dawkowanie eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi, zgodnie ze wskazówkami w poniższej tabeli.

Tabela 8. Dostosowanie dawki eltrombopagu w pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną [5].

Liczba pytek krwi	Dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi
< 50 000/ μl po co najmniej 2 tygodniach leczenia	Zwiększać dawkę dobową o 50 mg do maksymalnej dawki 150 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu, aby utrzymać liczbę płytek krwi.
> 150 000/ μl do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszać dawkę dobową o 50 mg. Odczekać 2 tygodnie i ocenić wpływ tej i każdej kolejnej zmiany dawki.
> 250 000/ μl	Przerwać leczenie eltrombopagiem; na co najmniej jeden tydzień. Jeśli liczba płytek krwi obniży się do wartości $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ wznowić leczenie dawką dobową zmniejszoną o 50 mg.

Stopniowe zmniejszanie dawki u pacjentów z odpowiedzią trójliniową (leukocyty, erytrocyty i płytki krwi)

U pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź trójliniową, w tym niezależnie od transfuzji, trwającą przynajmniej 8 tygodni: dawkę eltrombopagu można zmniejszyć o 50%. Jeśli liczba komórek nie zmieni się po 8 tygodniach przy zmniejszonej dawce leku, eltrombopag trzeba odstawić i monitorować liczbę komórek krwi (morfologię krwi). Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości $<30\,000/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny zmniejszy się do $<9\text{ g/dl}$ lub całkowita liczba neutrofili (ANC – *absolute neutrophil count*) wyniesie $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, można wznowić leczenie eltrombopagiem we wcześniej stosowanej skutecznej dawce.

Przerwanie stosowania

Jeśli po 16 tygodniach leczenia eltrombopagiem nie uzyskano żadnej odpowiedzi hematologicznej, leczenie należy przerwać. Jeśli wystąpią nowe nieprawidłowości cytogenetyczne, trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa. Nadmierne odpowiedzi dotyczące liczby płytek krwi lub istotne nieprawidłowości w wynikach badań wątroby również wymagają przerwania leczenia eltrombopagiem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U tych pacjentów eltrombopag należy stosować z ostrożnością i pod ścisłą kontrolą, z oceną stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizą moczu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh ≥ 5), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej.

Jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby, to leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy przestrzegać trzytygodniowego odstępu przed zwiększeniem dawki.

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≤ 6 w skali Child-Pugh). Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C oraz pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną i zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpocząć przyjmowanie eltrombopagu w dawce 25 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy przestrzegać dwutygodniowego odstępu przed zwiększeniem dawki.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby i incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z małopłytkowością, z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w celu przygotowania do przeprowadzenia zabiegów inwazyjnych lub u pacjentów z małopłytkowością z WZW C, otrzymujących leczenie przeciwwirusowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, natomiast nie są dostępne żadne doświadczenia kliniczne dotyczące takich pacjentów w wieku powyżej 85 lat. Ogólnie w badaniach klinicznych nie stwierdzono znamiennych klinicznie różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu do młodszych pacjentów. Inne dane kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych osób w starszym wieku.

Dane na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C i pacjentów z SAA w wieku powyżej 75 lat są ograniczone. U pacjentów takich należy zachować ostrożność.

Pacjenci pochodzenia wschodnioazjatyckiego

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Koreańczycy lub Tajowie), w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Należy kontrolować liczbę płytek krwi i postępować zgodnie ze standardowymi kryteriami dostosowywania dawki.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Revolade® nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej jednego roku z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eltrombopagu u dzieci i młodzieży (<18 lat) w małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, lub z ciężką anemią aplastyczną. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby, zdefiniowaną jako małe stężenie albumin ≤ 35 g/l lub wynik ≥ 10 w skali MELD (ang. model for end stage liver disease), leczonych eltrombopagiem w skojarzeniu z terapią opartą na interferonie, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby potencjalnie prowadzącej do zgonu oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin ≤ 35 g/l) w porównaniu z całą grupą. Leczenie eltrombopagiem u tych pacjentów powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanego WZW C i tylko wtedy, gdy ryzyko małopłytkowości lub wstrzymania leczenia przeciwwirusowego wymaga interwencji. Jeżeli leczenie zostanie uznane za wskazane klinicznie, wymagane jest ścisłe monitorowanie tych pacjentów.

Skojarzenie z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, zarejestrowanymi do leczenia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby i ciężką hepatotoksyczność, która może stanowić zagrożenie życia. W kontrolowanych badaniach klinicznych eltrombopagu z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy.

Zaburzenia te były najczęściej łagodne (stopień 1-2), odwracalne, nie towarzyszyły im znamienne klinicznie objawy, które wskazywałyby na pogorszenie czynności wątroby. W sumie w 3 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną u 1 pacjenta w grupie placebo oraz u 1 pacjenta w grupie eltrombopagu stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby w stopniu 4. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, wartości ALT >3 -krotności górnej granicy normy (xGGN) zgłaszano odpowiednio u 4,7% i 0% pacjentów z grupy eltrombopagu i placebo.

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, aktywność AlAT lub AspAT $>3\times$ GGN stwierdzono u 34% i 38% pacjentów odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo. U większości pacjentów otrzymujących eltrombopag w skojarzeniu z peginterferonem / rybawiryną występuje pośrednia hiperbilirubinemia. Ogółem w grupach eltrombopagu i placebo zaobserwowano, że stężenie bilirubiny całkowitej wynosił $\geq 1,5\times$ GGN u 76% i 50% odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy. Eltrombopag hamuje UGT1A1 i OATP1B1, co może prowadzić do pośredniej hiperbilirubinemii. W przypadku podwyższonego stężenia bilirubiny należy przeprowadzić badanie jej frakcji. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, do czasu kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność AlAT zwiększy się ($>3\times$ GGN u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, lub z wynikiem $\geq 3\times$ wartość wyjściowa lub $>5\times$ GGN, którykolwiek z nich jest niższy, w przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia) i:

- będzie się nadal zwiększać, lub
- będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, lub
- będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
- będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby.

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

Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem)

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Należy monitorować pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤ 35 g/l) lub z wyjściowym wynikiem ≥ 10 w skali MELD.

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensację czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobową, krwawienie z żyłaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) obserwowano częściej w grupie

eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤ 35 g/l) lub wyjściowym wynikiem ≥ 10 w skali MELD ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby było trzykrotnie większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *sustained virologic response*, SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin ≤ 35 g/l) w porównaniu z całą grupą. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby. Kryteria przerwania leczenia przedstawiono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego interferon. Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego z powodu dekompensacji czynności wątroby.

Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie oparte na interferonie (n=1439), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Zaobserwowane powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe obejmowały zarówno zdarzenia żylnie, jak i tętnicze. Większość incydentów zakrzepowo-zatorowych nie miało ciężkiego przebiegu i ustępowała do czasu zakończenia badania. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u $<1\%$ pacjentów otrzymujących placebo). Nie zaobserwowano wyraźnego związku czasowego pomiędzy rozpoczęciem leczenia i wystąpieniem incydem zakrzepowo-zatorowego. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤ 35 g/l) lub z wynikiem ≥ 10 w skali MELD ryzyko incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat ryzyko incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów młodszych. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u sześciu spośród 143 (4%) dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących eltrombopag (wszystkie w obrębie układu żyły wrotnej) oraz u dwóch spośród 145 (1%) pacjentów z grupy placebo (jeden w obrębie układu żyły wrotnej i jeden zawał mięśnia sercowego). U pięciu

spośród 6 pacjentów leczonych eltrombopagiem wystąpiły powikłania zakrzepowe przy liczbie płytek $>200\ 000/\mu\text{l}$, w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki eltrombopagu. Eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w trakcie oczekiwania na zabiegi inwazyjne.

W badaniach klinicznych eltrombopagu stosowanego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej incydenty zakrzepowo-zatorowe występowały zarówno u pacjentów ze zmniejszoną, jak i prawidłową liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym między innymi z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy), w podeszłym wieku, z przedłużonym okresem immobilizacji, z nowotworami złośliwymi, stosujących środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, po operacjach lub urazach, z otyłością i palących tytoń. Jeżeli liczba płytek krwi przekracza poziom docelowy, należy uważnie kontrolować liczbę płytek krwi i rozważyć zmniejszenie dawki eltrombopagu lub odstawienie tego leku (patrz punkt 4.2). U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych o dowolnej etiologii należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≥ 5 w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, trzeba zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, po odstawieniu peginterferonu, rybawiryny i eltrombopagu obserwowano większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym przypadków ciężkich i prowadzących do zgonu. Po przerwaniu

leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia z przewodu pokarmowego.

Wytwarzanie retykuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

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

Przed rozpoczęciem podawania eltrombopagu należy dokładnie zbadać rozmaz krwi obwodowej w celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi. Po ustaleniu stałej dawki eltrombopagu należy co miesiąc wykonywać pełną morfologię krwi z oznaczaniem wszystkich typów białych krwinek. W przypadku stwierdzenia obecności komórek niedojrzałych lub dysplastycznych, należy zbadać rozmaz krwi obwodowej w poszukiwaniu nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych (np. łezkowate lub jądrzaste erytrocyty, niedojrzałe leukocyty) lub cytopenii. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub postępujące nieprawidłowości morfologiczne czy też cytopenia, należy przerwać leczenie eltrombopagiem i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z barwieniem oceniającym zwłóknienie.

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

Stymulatory receptora trombopoetyny są czynnikami wzrostu, które prowadzą do rozwoju i różnicowania komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz do wytwarzania płytek krwi. Receptory trombopoetyny występują głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W przypadku agonistów receptora trombopoetyny istnieje obawa, że mogą one pobudzać progresję istniejących nowotworów układu hematopoetycznego takich jak zespół mielodysplastyczny.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora trombopoetyny u pacjentów z MDS, zaobserwowano przemijające zwiększenie liczby komórek blastycznych oraz przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia, AML*).

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

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w przypadku małopłytkowości związanej z innymi stanami, w tym małopłytkowości wywołanej stosowaniem chemioterapii i związanej z MDS. Poza badaniami klinicznymi eltrombopagu nie należy stosować w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS lub występującej z innej przyczyny niż zatwierdzone wskazanie.

Nieprawidłowości cytogenetyczne i progresja do MDS/AML u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną (SAA)

Wiadomo, że u pacjentów z SAA występują nieprawidłowości cytogenetyczne. Nie wiadomo, czy eltrombopag zwiększa ryzyko wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych u pacjentów z SAA. W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu SAA wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 19% pacjentów [8/43 (z których 5 miało zmiany w chromosomie 7)]. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w tym badaniu wyniosła 2,9 miesięcy.

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

U pacjentów z SAA opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie immunosupresyjne, zaleca się wykonanie badania szpiku kostnego z aspiracją materiału do badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie po 6 miesiącach. W przypadku stwierdzenia nowych nieprawidłowości cytogenetycznych trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa.

Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy. W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie interferonem (n=1439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów WZW C, którzy otrzymywali interferon, rybawirynę i eltrombopag, obserwowano krwotoki siatkówkowe, głównie w stopniu nasilenia 1 lub 2 (u 2% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 2% pacjentów w grupie placebo). Krwotoki te występowały na powierzchni siatkówki (przedsiatkówkowe), pod siatkówką (podsiatkówkowe) lub w obrębie tkanek siatkówki. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów.

Wydłużenie odstępu QT/QTc

Badanie, w którym oceniano odstęp QTc u zdrowych ochotników otrzymujących eltrombopag w dawce 150 mg na dobę, nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Znaczenie kliniczne tych przypadków wydłużenia odstępu QTc jest nieznane.

Utrata odpowiedzi na eltrombopag

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

Populacja dzieci i młodzieży

Powyższe ostrzeżenia i środki ostrożności dla pierwotnej małopłytkowości immunologicznej dotyczą także populacji dzieci i młodzieży.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eltrombopagu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Revolade® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie zaleca się także stosowania produktu Revolade® u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eltrombopag /metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że eltrombopag może przenikać do mleka; dlatego nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy kontynuować/przerwać podawanie produktu Revolade®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie zaobserwowano wpływu na płodność u samców i samic szczurów przy ekspozycji podobnej jak u ludzi. Nie można jednak wykluczyć ryzyka u ludzi.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eltrombopag wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu bądź zdolności ruchowych lub poznawczych należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych eltrombopagu, w tym występowanie zawrotów głowy lub brak uwagi.

Działania niepożądane

Działania/ zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie stosowania produktu leczniczego Revolade® zostaną szczegółowo opisane w dokumencie **Analiza kliniczna** opracowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

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

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Revolade® 12,5 mg tabletki powlekane: EU/1/10/612/010, EU/1/10/612/011, EU/1/10/612/012

Revolade® 25 mg tabletki powlekane: EU/1/10/612/001, EU/1/10/612/002, EU/1/10/612/003

Revolade® 50 mg tabletki powlekane: EU/1/10/612/004, EU/1/10/612/005, EU/1/10/612/006

Revolade® 75 mg tabletki powlekane: EU/1/10/612/007, EU/1/10/612/008, EU/1/10/612/009

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2010.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2015.

ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	11.11.2018

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na</i>	Tak, rozdz. 2.4. (powołano się na

<i>przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	wytyczne w publikacji [11])
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (nie zidentyfikowano danych dotyczących chorobowości)
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.10.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1, 4.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2., a także 2.5.1.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy. Rozpatrywano tylko wskazanie wnioskowane
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	J.w. (rozdz. 2.2.)
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	J.w.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę</i>	Tak, rozdz. 9.

<i>rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2 (Program lekowy).
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2 (Program lekowy).
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2 (Program lekowy).
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4., 2.6.1.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry?	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak

2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.,
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 46-47.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 46-47.