



Rekomendacja nr 84/2012

z dnia 15 października 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).

Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady¹, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej, mającej charakter obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników romiplostymu i eltrombomagu poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Odnalezione badania cechują



się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększają niepewność ostatecznego wniosku.

Prezes również przychyliła się do stanowiska Rady, iż oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów.

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił kategorię dostępności refundacyjnej dla romiplostymu w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji leczniczej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04), określając poziom odpłatności dla pacjenta, jako „lek wydawany bezpłatnie”. Podmiot odpowiedzialny cenę zbytu netto określił [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP., ang. *immune thrombocytopenic purpura*) (ICD-10 D69.3) to choroba, w której dochodzi do spadku liczby płytek krwi poniżej 100 000/ μ l. Przyczyną wystąpienia ITP jest niszczenie płytek krwi, będące następstwem reakcji immunologicznej, w efekcie czego zwykle pojawiają się objawy krwotoczne, charakterystyczne dla wszystkich typów małopłytkowości.

Ostra postać choroby ujawnia się głównie u dzieci. U dorosłych występuje zazwyczaj przewlekła ITP, trwająca z definicji powyżej 12 miesięcy. Stanowi ona znacznie większy problem niż postać ostra, ponieważ bardzo rzadko ustępuje samoistnie (< 10% przypadków) oraz zwykle powoduje krwawienia i wymaga leczenia (obserwowane są także przypadki samoistnego ustąpienia przewlekłej ITP, zwykle w czasie 6-12 miesięcy od momenty rozpoznania). Wyróżnia się też trzecią postać choroby, tzw. przewlekłą, oporną ITP w przypadkach, gdy standardowe leczenie nie przyniosło efektu i konieczne jest zastosowanie kolejnych linii leczenia. Oporna ITP stanowi największy problem zdrowotny, wiążąc się z największą liczbą powikłań oraz śmiertelnością.

Objawy ITP mogą być różne – od łagodnych, niezaburzających codziennego funkcjonowania krwawień, do groźnych dla życia krwotoków. Osoby z liczbą płytek większą niż 30000/ μ l bardzo rzadko wymagają leczenia. Odwrotnie, osoby z liczbą płytek poniżej 30000/ μ l zwykle są poddawane leczeniu, nawet jeżeli w danej chwili nie skarżą się na występowanie żadnych objawów.

Główne metody leczenia ITP mają na celu zahamowanie produkcji przeciwciał lub zmniejszenie ich niszczenia w śledzionie. W pierwszej kolejności u chorych na ITP podejmuje się próbę zastosowania kortykosteroidów, hamujących powstawanie autoprzeciwciał. U większości chorych (ponad 90%) podanie kortykosteroidu powoduje pożądany wzrost liczby płytek. Efekt ten rzadko jest jednak trwały. Gdy pacjent gwałtownie krwawi lub wymaga pilnej operacji podaje się kortykosteroidy w postaci dożylniej lub dożylnie immunoglobuliny. W stanach zagrażających życiu dodatkowo podaje się dożylnie koncentraty krwinek płytkowych (KKP).

W przypadku, gdy kortykosteroidy, czyli tzw. pierwsza linia leczenia, są nieskuteczne lub gdy pacjent jest od nich zależny (liczba płytek spada po ich odstawieniu), choremu proponuje się wykonanie zabiegu usunięcia śledziony. Splenektomia sprawia, że znika główne miejsce niszczenia płytek, przez co u większości pacjentów ich liczba we krwi rośnie.

Zabieg ten daje szansę na całkowite wyleczenie ITP – nie usuwa wprawdzie przeciwciał, lecz stabilizuje liczbę płytek i stwarza szansę, że pacjent nie będzie wymagał dalszego leczenia. Niepowodzenie splenektomii oznacza, że mamy do czynienia z oporną postacią ITP.

W leczeniu opornej ITP stosuje się m. in.: rytuksymab, danazol, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna), niekiedy konieczne jest zastosowanie chemioterapii (podobnej, jak w chorobach nowotworowych szpiku). Leki immunosupresyjne oraz chemioterapia niosą ryzyko poważnych działań niepożądanych, do których należy upośledzenie funkcjonowania szpiku kostnego, toksyczny wpływ na płód (u kobiet w ciąży), a także wtórne nowotwory.

Od niedawna w leczeniu chorych na ITP pojawiła się dodatkowa możliwość dla pacjentów z przewlekłą oporną postacią choroby w postaci tzw. analogów receptora trombopoetyny (romiplostym i eltrombopag – preparaty Nplate oraz Revolade), które naśladują działanie własnej trombopoetyny organizmu.

Dane dotyczące zachorowalności i częstości występowania samoistnej plamicy małopłytkowej są skąpe i pochodzą głównie z Danii i Anglii. Roczna zachorowalność na ITP w populacji osób dorosłych wynosi około 2/100 000, wzrasta z wiekiem, jest nieznacznie większa u kobiet.

W okresie od października 2007 r. do września 2008 r., w 42 ośrodkach w Polsce przeprowadzono ankietowe badanie PLATE oceniające częstość występowania, stopień zaawansowania i sposoby leczenia ITP, do których zgłosiło się 1331 nowych pacjentów. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oszacowano na 3,5/100 000.

Opis wnioskowanego świadczenia

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem), które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi.

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) - romiplostym wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Nplate można zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta była u nich przeciwwskazana.

Ze względu na niską liczbę pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową choroba ta jest uważana za rzadko występującą, a preparat Nplate uzyskał status leku sierocego w maju 2005 roku.

Program skierowany jest do pacjentów od 18 roku życia, z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP), z wykonaną splenektomią u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidami, immunoglobulinami); lub pacjentów, u których nie wykonano splenektomii z powodu przeciwwskazań, z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Kwalifikacja do programu odbywałaby się na podstawie wyników badań diagnostycznych (pełnej morfologii krwi z rozmazem)..

Alternatywna technologia medyczna

Leki zawierające substancje czynne: ciclosporinum, cyclophosphamidum, danazolium, prednisonum, azathioprinum, methylprednisolonum, vincristini sulfas są rekomendowane przez międzynarodowe organizacje medyczne i ekspertów klinicznych, i stosowane, jako leki refundowane w danym wskazaniu.

Jako komparatory dla romiplostymu w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub immunoglobulinami, braku odpowiedzi na splenektomię lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu) w analizie wnioskodawcy wskazano eltrombopag, placebo oraz terapię standardową, którą stanowi

powszechnie stosowana praktyka w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zarówno u pacjentów po splenektomii, jak również pacjentów, u których nie wykonano tego zabiegu. Jedynie agoniści receptora trombopoetyny oraz azatropina mają we wskazaniach rejestracyjnych leczenie ITP, pozostałe leki stosowane są w tej terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Ze względu na brak opublikowanych badań z randomizacją potwierdzających zasadność stosowania rytuksymabu u pacjentów z opornej ITP oraz jego brak rejestracji w tym wskazaniu, wnioskodawcy nie udało się zastosować powszechnie stosowanego rytuksymabu, jako komparatora uzupełniającego.

Według opinii Agencji wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [] pierwotne badania z randomizacją, w tym trzy badania porównujące romiplostym [] oraz jedno porównujące eltrombopag z placebo []

Z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących romiplostym z eltrombopagiem, przeprowadzono pośrednią analizę porównawczą wymienionych substancji. Przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę wyników, porównując romiplostym z placebo i eltrombopag z placebo. W pośredniej analizie porównawczej romiplostym vs eltrombopag dokonano zestawienia wyników poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo.

[] odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań []

Przeprowadzono odrębną analizę dla trzech subpopulacji: []
[]. Analiza została przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe: []

[] wykorzystanych w analizach wnioskodawcy. Nie uwzględniono następujących punktów końcowych: []

Należy również zwrócić uwagę na różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badań, []

[]

[]

Wyniki analizy skuteczności romiplostym vs placebo w 24–tygodniowym okresie obserwacji, wskazują, iż uzyskano istotność statystyczną dla następujących punktów końcowych: długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, redukcja /zaprzestanie leczenia wspomagającego. Średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie dla romiplostymu wyniósł 13 tygodni.

Wyniki analizy skuteczności eltrombopag vs placebo wskazują, iż u istotną statystycznie odpowiedź na leczenie uzyskano dla następujących punktów końcowych: długotrwała odpowiedź na leczenie. Średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie dla eltrombopagu wyniósł 9 tygodni. Oceniano również jakość życia zależną od stanu zdrowia. Istotne statystycznie różnice na

natomiast wpływ krwawień na jakość życia

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z podawaniem leku ($\geq 1/10$) jest ból głowy. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: zaburzenia dotyczące szpiku kostnego, małopłytkowość po odstawieniu leczenia, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność. Z zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania wymienione zostały także takie działania niepożądane, jak: uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania. U pacjentów odnotowano także: bóle mięśni, stawów, kończyn, pleców, zawroty głowy i migreny, parestezje, bezsenność, zatorowość płucną, świąd, wybroczyny i wysypkę, stłuczenia oraz nagłe uderzenia gorąca. Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności.

Wyniki analizy bezpieczeństwa, zarówno w 24- jak i 52-tygodniowym okresie leczenia, wskazują na dobrą tolerancję i bezpieczeństwo stosowania romiplostymu w porównaniu z placebo i standardową terapią.

Pośrednia analiza porównawcza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść eltrombopagu w przypadku wystąpienia bólów głowy i bezsenności, natomiast przeprowadzona analiza statystyczna dla częstości rezygnacji pacjentów z badania ogółem wskazała na istotną różnicę pomiędzy ocenianymi lekami na korzyść romiplostymu. Wyniki pośredniej analizy porównawczej w przypadku pozostałych działań niepożądanych nie wykazały istotności statystycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie mechanizmów podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazali niedostateczną odpowiedź na

inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta była u nich przeciwwskazana.

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania romiplostym *versus* leczenie standardowe, romiplostym *versus* eltrombopag w populacji chorych z ITP przeprowadzono:

- Analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR.
- Analizę kosztów-konsekwencji, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (ICUR);

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono dla porównania algorytmów postępowania terapeutycznego: standardowej ścieżki terapeutycznej, obejmującej rytuksymab, immunosupresanty, danazol oraz alkaloidy *Vinca* rozdzielone okresami stosowania terapii *Watchful Waiting* oraz ścieżki terapeutycznej, w której przed lekami terapii standardowej stosowany jest romiplostym (Nplate®) lub eltrombopag (Revolade®).

W celu obliczenia kosztów całkowitych stosowanych terapii, w analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) oraz dożywotni horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Ze względu na charakter porównywalnych interwencji pominięto koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie.

Uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag); koszty leków ścieżki terapeutycznej [redacted] koszty podania i monitorowania leczenia; koszty leczenia epizodów krwawień (krwotok śródmózgowy, krwawienia z przewodu pokarmowego, inne krwawienia wymagające hospitalizacji).

W analizie wykorzystano model Markowa, [redacted]

Ograniczeniem analizy koszty-użyteczność jest złożoność w polskiej praktyce klinicznej standardowego schematu postępowania w leczeniu pacjentów z ITP o charakterze przewlekłym.

W analizie koszty-użyteczność wykazano, iż terapia romiplostymem jest terapią [redacted] zarówno w porównaniu do leczenia standardowego jak i w porównaniu z eltrombopagiem. W przypadku porównania z leczeniem standardowym oszczędności wyniosą odpowiednio- w przypadku pacjentów bez splenektomii oraz po splenektomii: [redacted] przy inkrementalnym efekcie QALY odpowiednio [redacted]. W przypadku porównania z leczeniem eltrombopagiem oszczędności wyniosą odpowiednio – [redacted] przy inkrementalnym efekcie QALY odpowiednio [redacted].

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej są takie same i wynoszą: dla pacjentów bez splenektomii [redacted] QALY (roku życia skorygowanego o jakość) dla romiplostymu i 11,15 QALY dla leczenia standardowego; dla pacjentów po splenektomii odpowiednio 12,53 oraz [redacted] QALY. Dla porównania z eltrombopagiem ilość lat życia skorygowanych o jakość z perspektywy wspólnej oraz płatnika publicznego wynosi 11,74 QALY.

Cena zbytu netto za 250 µg romiplostymu w porównaniu do leczenia standardowego (LS) i eltrombopagu kształtuje się następująco:

pacjenci bez splenektomii (perspektywa NFZ / perspektywa wspólna)

[redacted]

[REDAKTOWANE]

Cena zbytu netto za 500µg romiplostymu w porównaniu do leczenia standardowego (LS) i eltrombopagu kształtuje się następująco:

Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Wnioskodawca przedstawił w analizach wyniki badań porównujących skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego wobec eltrombopagu, placebo oraz terapii standardowej ([REDAKTOWANE]).

Jedynie agoniści receptora trombopoetyny oraz azatiopryna mają we wskazaniach rejestracyjnych leczenie ITP, pozostałe leki stosowane są w tym wskazaniu off-label. Eltrombopag – lek będący niebiałkowym agonistą receptora trombopoetyny nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia korytkosteroidami, immunoglobulinami) oraz pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta była u nich przeciwwskazana.

Należy zauważyć złożoność standardowego schematu postępowania w polskiej praktyce klinicznej odnośnie leczenia pacjentów z ITP o charakterze przewlekłym. W poszczególnych placówkach schemat ścieżki terapeutycznej może się nieco różnić. [REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego, populację docelową oszacowano na podstawie projektu badawczego [REDAKTOWANE]

Populację pacjentów u których zabieg splenektomii jest przeciwwskazany szacowano na podstawie analizy wpływu dna budżet przeprowadzonej dla [REDAKTOWANE]

Szacowana liczba pacjentów bez i po splenektomii w scenariuszu „istniejącym” (leczenie standardowe, brak refundacji romiplostymu) w kolejnych latach horyzontu czasowego: [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] nowych pacjentów w roku drugim, oraz 121 pacjentów (rok pierwszy) i [REDAKTOWANE] pacjentów w roku drugim, jest równa szacowanej liczbie pacjentów w scenariuszu „nowym”, który zakłada całkowite objęcie pacjentów wnioskowanym programem.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.: [REDAKTOWANE]

W przypadku objęcia refundacją romiplostymu w programie lekowym leczenia pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których nie wykonano zabiegu splenektomii, wydatki NFZ związane z realizacją programu szacowane są w sposób następujący:

➤ w pierwszym roku realizacji programu: [REDACTED]

➤ w drugim roku realizacji: [REDACTED]

W przypadku pacjentów u których wykonano zabieg splenektomii, wydatki szacowane są następująco:

➤ w pierwszym roku realizacji programu: [REDACTED]

➤ w drugim roku realizacji: [REDACTED]

Jednocześnie należy mieć na uwadze fakt, iż oszacowania wpływu na budżet NFZ wykonane przez wnioskodawcę oparte są na nieaktualnych obecnie danych oraz błędnych wyliczeniach dotyczących dawki cyklosporyny (błędnie wyliczono koszt terapii [REDACTED] zamiast kosztu za mg [REDACTED] przyjęto koszt za gram substancji [REDACTED])

Uwagi do zapisów programu lekowego

Celem wnioskowanego programu jest poprawa jakości życia, zwiększenie liczby płytek krwi celem zapobiegnięcia krwawieniom, utrzymanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie oraz redukcja lub wycofanie leczenia uzupełniającego. Zdaniem Prezesa, zasadnym byłoby rozważenie włączenia do programu lekowego badań na obecność wirusa HIV.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w jednej przykładowej grupie limitowej, przy czym prezentowane rozwiązanie ma zastosowanie we wszystkich grupach limitowych. Zgodnie z analizą racjonalizacyjną wygenerowanie oszczędności nastąpi dzięki częstszemu korzystaniu przez pacjentów, w obrębie danej grupy limitowej, z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego zmiana ta nastąpi dzięki upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o istnieniu tańszych od limitu odpowiedników leku.

Podmiot odpowiedzialny proponuje następujące działania zmierzające do upowszechnienia informacji o istnieniu tańszych od limitu odpowiedników: [REDACTED]

Skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania podmiot odpowiedzialny przedstawił dla wybranej grupy limitowej [REDACTED]

[REDACTED] W opinii podmiotu odpowiedzialnego, uwolnione środki finansowe w budżecie płatnika odpowiadają kosztom włączenia produktu Nplate do refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

zawierających substancję czynną z . Wszystkie produkty w tej grupie odstępne są za odpłatnością ryczałtową. W analizowanym horyzoncie czasowym podstawę limitu będzie stanowił produkt o nazwie , który (zgodnie z danymi sprzedażowymi z września 2011r.). Efektem wdrożenia proponowanego w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania będzie przesunięcie podstawy limitu . Wzrost sprzedaży produktu oznacza zmniejszenie sprzedaży dla pozostałych produktów leczniczych w tej grupie limitowej i oszczędności w wysokości .

Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny rozwiązanie oszczędnościowe zaprezentowano tylko na jednej, przykładowej grupie limitowej. Prowadzi ono do wygenerowania oszczędności w wysokości czyli znacząco przewyższających szacowane maksymalne roczne koszty refundacji produktu leczniczego Nplate wykazane w przedłożonej analizie wpływu na budżet płatnika

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania romiplostymu w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim lub angielskim.

Rekomendacje kliniczne

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2011), po wykonaniu przeglądu dostępnych danych klinicznych oraz doniesień dotyczących efektywności kosztowej rekomenduje romiplostym w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, których stan nie poprawia się po standardowych zabiegach i terapiach ratunkowych, o ciężkim przebiegu choroby i wysokim ryzyku krwawienia, które wymaga częstych terapii ratunkowych i jeśli producent udziela uzgodnionej zniżki na romiplostym w ramach programu zdrowotnego. Rozpocząć i nadzorować leczenie romiplostymem powinien hematolog.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2009) rekomenduje romiplostym do stosowania wyłącznie u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), pacjentów po splenektomii, opornych na inne leki (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Romiplostym jest również wskazany do ograniczonego stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów dorosłych bez splenektomii, gdzie operacja jest przeciwwskazana. Romiplostym jest wskazany do ograniczonego stosowania u pacjentów z ciężkim objawowym ITP lub u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia. Romiplostym był znacząco lepszy od placebo w utrzymaniu płytek w minimalnym (lub powyżej) poziomie docelowym u uprzednio leczonych pacjentów z ITP.

Rekomendacje refundacyjne

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2010) ponownie potwierdził swoją wcześniejszą pozytywną rekomendację na podstawie wysokiego, ale do zaakceptowania współczynnika efektywności kosztowej.

Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC, 2010) nie rekomenduje stosowania romiplostymu. Komitet uznał, że romiplostym m.ni nie jest efektywny kosztowo. Romiplostym i producent poinformował, że inkrementalny koszt QALY dla romiplostymu oraz leczenia wspomagającego w porównaniu z leczeniem objawowym znacznie przekracza próg efektywności kosztowej.

Dane przedstawione we wniosku odnośnie warunków finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA nie są spójne z danymi przedstawionymi, jako załącznik w postaci

tabelarycznej: według załącznika Nplate jest refundowany w Czechach, Irlandii oraz w Wielkiej Brytanii, według wniosku nie jest tam refundowany.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Nplate jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA, we wszystkich jest ze 100% odpłatnością. Zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku w 11 krajach dawka 500 µg nie jest refundowana. W większości rozpatrywanych krajów brak jest instrumentów podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 sierpnia 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-194/ISU/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (Romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990767021; Nplate (Romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II).
2. Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-DS-4351-2/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostym) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.