



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu
leków Revolade (eltrombopag)
w ramach programu lekowego:
"Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)"
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-14/2014

Data ukończenia: 6 czerwca 2014 r.

Wykaz skrótów

AE – Analiza Ekonomiczna

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AKL – Analiza Kliniczna

APC – (ang. – *Antygen Presenting Cells*) komórki prezentujące antygen

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AR – Analiza Racjonalizacyjna

ASH – (ang. – *The American Society of Hematology*) Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne

AV – alkaloidy yinca

AW – analiza wnioskodawcy

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

AZA – azatiopiryna

BCSH – (ang. *British Committee for Standards in Haematology*) Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii

BD – brak danych

BIA – (ang. - *Budget Impact Analysis*) Analiza Wpływu Na Budżet

BSC – (ang. – *Best Supportive Care*) najlepsza terapia wspomagająca

CADTH – (ang. – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CR – (ang. – *Complete Response*) całkowita odpowiedź na leczenie

CsA – cyklosporyna A

DAN – danazol

DAP – dapson

DEX – deksametazon

ELT – eltrombopag

EMA – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków

EXTEND – akronim badania klinicznego (Eltrombopag Extended Dosing Study)

FACIT-Fatigue – kwestionariusz do oceny jakości życia

FACT-Th6 – kwestionariusz do oceny jakości życia

FDA – (ang. – *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków

GKS – glikokortykosteroidy

ISS – leki immunosupresyjne

ITP – (ang. – *Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) pierwotna małopłytkowość immunologiczna

ITT – (ang. – *Intention to Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

IVIG – (ang. – *Intravenous Immune Globulin*) dożylna immunoglobulina

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LPH – leki przeciwhistaminowe

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik

metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MEI-SF – (ang. – *Motivation And Energy Inventory-Short Form*) kwestionariusz do oceny jakości życia

Metyl-PDN – metyloprednizolon

MFM – mykofenolan mofetilu

MHRA – (ang. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych

MR – (ang. – *Minimal Response*) minimalna odpowiedź na leczenie

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n – liczba pacjentów w grupie / liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy

N – liczebność populacji / liczba pacjentów w badaniu

NICE – (ang. – *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

NNH – (ang. – *NNT Number Needed to Treat*) liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

nRCT – (ang. – *Non-Randomized Controlled Trial*) badanie nierandomizowane

OR – (ang. – *Overall Response*) OR - ogólna odpowiedź na leczenie

PAR – paracetamol

PICOS – (ang. – *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*) schemat: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka

PLC – placebo

PLT – płytki krwi

PP – (ang. – *per protocol*) populacja zgodna z protokołem badania

PR – (ang. – *Partial Response*) częściowa odpowiedź na leczenie

PRED – prednizolon

RAISE – akronim badania klinicznego (Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag)

RCT – (ang. – *Randomized Controlled Trial*) randomizowane badanie kliniczne

REPEAT – akronim badania klinicznego (Repeated Exposure to Eltrombopag in Adults With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)

ROM – romiplostym

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu

z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RTX – rytuksymab

skala CTCAEv3 – (ang. – *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0*) skala do oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych

SOC – (ang. – *Standard of Care*) terapia standardowa

SPL – splenektomia

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TPO-R – (ang. – *Thrombopoietin Receptor*) receptor dla trombopoetyny

URPL/URPLWMIpB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

W&R – (ang. *watch and rescue*) obserwuj i reaguj (terapia oparta na doraźnych interwencjach)

WHO – (ang. – *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

WZW C – wirusowe zapalenie wątroby typu C

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – GSK Services Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.


Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	52
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	55
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	56
4. Ocena analizy ekonomicznej	58
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	58
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	58
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	68
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	68
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	68
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	74
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	75
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	75
5. Ocena analizy wpływu na budżet	77
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	82
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	82
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	84
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	84
	85
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	85
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	86
9.1. Rekomendacje kliniczne	86
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	87
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	87
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	88
11. Opinie ekspertów.....	90
12. Kluczowe informacje i wnioski	92
13. Źródła.....	95
14. Załączniki	98

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

16.04.2014 r.

MZ-PLA-460-15020-936/ISU/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Leki:

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

Wnioskowane wskazanie: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Glaxo Group Ltd.
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Glaxo Group Ltd.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Amgen Europe B.V. – Nplate (romiplostim)
 2. Roche Registration Ltd. – MabThera (rytuksymab)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” wpłynęły do AOTM dnia 16.04.2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-15020-936/ISU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [redacted];
 - Analiza kliniczna „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [redacted];
 - Analiza ekonomiczna „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [redacted];
 - Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [redacted];
 - Analiza racjonalizacyjna „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [redacted];
- oraz
- Aneks „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [redacted]

Powyższe analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań i nie wymagały uzupełnień.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia – Revolade (eltrombopag) była już przedmiotem oceny Agencji w omawianym wskazaniu. W 2012 r. oceniano zasadność objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)”. Zarówno Rada Konsultacyjna/Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w ramach w/w programu.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 74/2012 z dnia 1 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Revolade (eltrombopag) powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, ale nie wykazano zmniejszenia częstości występowania poważnych krwawień w stosunku do placebo; - brak pozytywnej opinii NICE, CADTH oraz NCPE; - Revolade jest wprawdzie tańszy niż romiplostym, ale z doniesień literaturowych można wnioskować, że nie jest on efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową. <p>Rada uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień w ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej płamicy małopłytkowej odpornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia eltrombopagiem, w porównaniu do placebo, nie wpływa na zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień; - wyniki badań randomizowanych oceniających jakość życia pacjentów nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo; - Revolade nie uzyskał pozytywnej rekomendacji klinicznej NICE, CADTH oraz irlandzkiego NCPE.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zestawienie stanowisk i rekomendacji AOTM dotyczących technologii alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej (przy czym Stanowisko i Rekomendacja odnośnie produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) dotyczą bezpośrednio innego wskazania, mianowicie D69.5 (małopłytkowość wtórna)):

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Nplate (romiplostym)			
Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II)	<p>Stanowisko RK/RP nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 84/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie; - oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów; - dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. 	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej - zmodyfikowany program lekowy (II).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie, dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oraz oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne.</p>
Leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Nplate (romiplostym)	<p>Stanowisko RK/RP nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010 r.</p> <p>Rekomendacja</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym</p>

	<p>Prezesa Agencji nr 13/2010 z dnia 15 marca 2010 r.</p>	<p>terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem jego stosowania jedynie u dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). <u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną w samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP), a dla dużej grupy chorych z ITP z nawrotem choroby po splenektomii, która powinna być zasadniczą opcją terapeutyczną w przypadku oporności na leczenie immunosupresyjne, jego realizacja w ramach programu terapeutycznego NFZ zagwarantuje utrzymanie właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii.</p>	<p>(Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje warunek realizacji: warunek ten jest zgodny z zaproponowanym przez członków Rady Konsultacyjnej. <u>Uzasadnienie:</u> - jedyna opcja terapeutyczna dla dużej grupy chorych z samoistną plamicą małopłytkową, - romiplostym daje lepszy efekt zdrowotny niż terapia standardowa.</p>
MabThera (rytuksymab)			
<p>Podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Stanowisko RK/RP nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 44/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5. <u>Uzasadnienie:</u> Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii rytuksymabem w rozpoznaniu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna). Nie odnaleziono wiarygodnych badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności wskazanej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wyszukane rekomendacje kliniczne nie wskazywały rytuksymabu jako jednej z opcji terapeutycznych w małopłytkowości wtórnej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5. <u>Uzasadnienie:</u> - brak wiarygodnych badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności wskazanej terapii we wnioskowanym wskazaniu, - odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazywały rytuksymabu jako jednej z opcji terapeutycznych w małopłytkowości wtórnej.</p>
Endoxan (cyklofosfamid)			
<p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”</p>	<p>Stanowisko RK/RP nr 258/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Rekomendacja nr 175/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”. <u>Uzasadnienie:</u> Mimo, iż nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10: D69.3, u których stosowano cyklofosfamid, a dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe i wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia. Odnalezione rekomendacje dotyczące leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP) wskazują na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej lub trzeciej linii leczenia oraz także w leczeniu ITP odpornej na kortykosteroidy i</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii cyklofosfamidem w rozpoznaniu ICD-10 D69.3 jest zasadne. Dostępne dowody naukowe, chociaż nieliczne i niższej jakości, wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia.</p>

	splenektomię.	
--	---------------	--

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby, jak również brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków, doprowadziły do zrewidowania terminologii. [Zawilska 2011]

Epidemiologia

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet. [Szczeklik 2013]

Częstość występowania ITP w Europie wynosi 1–4/100 000 osób. Do niedawna uważano, że ITP jest chorobą dzieci (postać ostra) oraz osób młodych i w średnim wieku (postać przewlekła). Jednakże przeprowadzone w Europie badania populacyjne wskazują, że średni wiek chorych na ITP przy rozpoznaniu wynosi 56 lat, a jej częstość wzrasta z wiekiem, np. w Wielkiej Brytanii najczęściej występowała u chorych > 60 r.ż., a w badaniu grupy duńskiej podwajała się wśród osób > 60 r.ż. [Podolak-Dawidziak 2009]

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii. [Zawilska 2009]

Etiologia i patogeneza

Etiologia ITP wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, ale istotną rolę odgrywa interakcja między płytkami krwi i komórkami prezentującymi antygen (APC, *Antygen Presenting Cells*) a limfocytami T i B. Badania wskazują na defekt i/lub niedobór limfocytów T regulatorowych (CD4+CD25+FoxP3+), nieprawidłową odpowiedź cytokinową ze zwiększeniem wydzielania IL-17 i IL-18 oraz pobudzenie komórek Th1 i NK do wydzielania interferonu γ (INF- γ). Wykazano, że różne antygeny (HIV, HCV, chinina) na zasadzie molekularnej mimikry stymulują wytwarzanie przeciwciał przeciwplatek o tej samej swoistości, które reagują z resztami aminokwasowymi 49-66 cząsteczki platekowej glikoproteiny IIIa. Miejscem wytwarzania przeciwciał jest głównie śledziona, a po kilku tygodniach trwania choroby również szpik. Swoiste autoprzeciwciała przeciwplatekowe powodują zniszczenie płytek krwi lub zahamowanie ich wytwarzania w szpiku. Przeciwciała te należą do klasy IgG, znacznie rzadziej IgM lub IgA, i są skierowane przeciwko platekowemu glikoproteinom IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV oraz innym antygenom błonowym. Zwraca się uwagę na zakażenia wirusowe i *Helicobacter pylori*, które mogą modyfikować antygeny platekowe i zwiększać ich immunogenność. Oplaszczone przeciwciałami płytki ulegają fagocytozie przez makrofagi, mające receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin. Zwiększona ekspresja receptora Fc może być spowodowana działaniem różnych toksyn bakteryjnych, a także cytokin uwalnianych podczas zakażeń (np. INF- γ). Pewne znaczenie może również mieć regulacja hormonalna pod względem estrogenów i progesteronu. Niszczenie płytek zachodzi głównie w śledzionie. U ~40% chorych na ITP nie wykrywa się przeciwciał przeciwplatekowych.

Alternatywnym mechanizmem małopłytkowości może być liza płytek krwi pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T (CD3/CD8) lub liza zachodząca z udziałem dopełniacza. Wykazano również zmniejszenie liczby i aktywności populacji limfocytów T odpowiedzialnej za tolerancję immunologiczną (T_{reg}), ulegające normalizacji w okresie remisji.

W ostatnich latach wykazano, że w patogenezie ITP odgrywa rolę nie tylko nasilone niszczenie płytek, ale również zmniejszone ich wytwarzanie, wynikające z nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy. Przyczyną tych zaburzeń jest najprawdopodobniej działanie przeciwciał przeciwplatekowych na megakariocyty. Stężenie trombopoetyny we krwi u chorych na ITP jest zbliżone do prawidłowego i znacznie mniejsze niż u chorych z małopłytkowością związaną z aplazją lub uszkodzeniem szpiku po chemioterapii. Wynika to z fizjologicznego braku sprzężenia zwrotnego w procesie syntezy trombopoetyny i ze zużycia tego czynnika na skutek wiązania z megakariocytami i z płytkami krwi. [Szczeklik 2013]

Obraz kliniczny

Istnieje duża różnorodność manifestacji klinicznej ITP u dorosłych. Może się rozpoczynać ostro lub mieć charakter przewlekły. W zależności od trwania ITP klasyfikuje się jako: nowo rozpoznaną, przetrwałą (trwa-

jącą 3-12 miesięcy) lub przewlekłą (trwającą \geq 12 miesięcy). Objawia się najczęściej krwawieniami o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienie miesiączkowe u kobiet albo tylko wybroczyny skórne oraz zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych. Wybroczyny są zwykle umiejscowione na błonach śluzowych i na dalszych częściach kończyn. Krwotoki z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko. [Szczeklik 2013]

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania ITP jest stwierdzenie izolowanej małopłytkowości bez uchwytnej przyczyny i wykluczenie innych chorób przebiegających z małopłytkowością. W rozmazie krwi obwodowej zwraca uwagę zwiększenie odsetka płytek „olbrzymich”, zwiększona jest także średnia objętość płytek (MPV). Wskazaniem do wykonania biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku jest wiek $>$ 60 lat (różnicowanie z zespołami mielodysplastycznymi) oraz trudności w wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości. Należy je też wykonać przed planowaną splenektomią. Badania te wykazują zwykle zwiększoną liczbę megakariocytów bez cech dysplazji. Zaleca się wykonanie badań w kierunku zakażenia HCV, HIV w celu wykluczenia związku małopłytkowości z zakażeniem wirusowym. Wykrycie *Helicobacter pylori* i eradykacja tego patogenu u części pacjentów powoduje wzrost liczby płytek. Badanie przeciwciał przeciwplatek jest zalecane do rutynowej diagnostyki, gdyż nie są one swoiste dla ITP i nie wykrywa się ich u około 40% chorych na ITP. Oznaczenie TSH i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie może być natomiast przydatne, gdyż nadczynność tarczycy występuje u około 8-14% chorych na ITP. Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u około 40% chorych na ITP, ich rutynowe badanie bez obecności objawów zespołu antyfosfolipidowego nie ma uzasadnienia. Oznaczenie przeciwciał przeciwjadrowych ułatwia różnicowanie z toczeniem rumieniowatym układowym. Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym pozwala na różnicowanie z małopłytkowością ciężarnych. Badanie PCR w kierunku parwowirusa B19 i wirusa cytomegalii może być pomocne w diagnostyce przyczyn wtórnej małopłytkowości autoimmunologicznej. [Zawilska 2011]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia. Postępowanie wymaga indywidualizacji, ale chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek wynosi $>$ 30 000/ μ l i nie ma objawów skazy krwotocznej, na ogół nie wymagają leczenia. [Szczeklik 2013]

Algorytm postępowania leczniczego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Schemat postępowania leczniczego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Linia leczenia	Interwencja
I linia	GKS (glikokortykosteroidy: prednizon, metyloprednizolon, deksametazon)
	IVIG (dożylnie immunoglobuliny)
	IV anty-D
	Brak aktywnego leczenia (<i>watch & wait</i>)
II linia	Agoniści TPO-R (eltrombopag, romiplostym)
	Rytuksymab (zastosowanie off-label)
	Immunosupresja (mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna, danazol, dapson)
	Leczenie chirurgiczne (splenektomia)
	Brak aktywnego leczenia (<i>watch & wait</i>)
III linia	Agoniści TPO-R (eltrombopag, romiplostym) – pacjenci po splenektomii lub z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii
	Rytuksymab
	Pozostałe leczenie (alemtuzumab [campath-1H], chemioterapia, przeszczep) - ograniczone dowody naukowe na temat skuteczności klinicznej, możliwa wysoka toksyczność terapii
	Immunosupresja (cyklosporyna, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolan mofetilu, winkrystyna)
Leczenie ratunkowe	wysokie dawki GKS lub IVIG, transfuzja płytek krwi, a także: IV anty-D, winkrystyna, leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii

[Źródło: opracowanie własne AOTM na podstawie rekomendacji ISTH 2012 i PTHiT 2010]

Przebieg naturalny

Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. U osób dorosłych, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. W prospektywnej obserwacji 60-miesięcznej 245 nowozdiagnozowanych

wanych chorych, z których 45 pozostawało bez leczenia, remisja wystąpiła u 5 osób. Retrospektywne badanie obejmujące 178 chorych (średni wiek 72 lata) na ciężką lub umiarkowaną postać ITP wykazało, że u 5,5% spośród 51% chorych, których nie leczono, wystąpiła remisja (liczba płytek $>150\ 000/\mu\text{l}$) w czasie średnio 43 miesięcy, a u 87% nieleczonych chorych liczba płytek utrzymywała się na poziomie $>50\ 000/\mu\text{l}$, bez objawów krwotocznych. Z innych badań wynika, że do samoistnej remisji doszło u 9% spośród 208 dorosłych chorych na ITP, poddanych długotrwałej obserwacji. [Zawilska 2009]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwy, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Revolade 25 mg, tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN:5909990748204 Revolade 50 mg, tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN:5909990748235
Substancja czynna	eltrombopag
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. 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 megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

[Źródło: ChPL Revolade]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna						
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1 i 2. 11 marca 2010 r. (Komisja Europejska, autoryzacja nr EU EU/1/10/612/002 [25 mg] oraz EU/1/10/612/005 [50 mg])						
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami)						
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę ustala się indywidualnie; w związku z tym leczenie składa się z okresu dostosowania dawki i kontynuowania leczenia. Standardowa zmiana dawki eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę. Po każdej zmianie dawki należy przez co najmniej 2 tygodnie obserwować wpływ tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. U niewielkiej liczby pacjentów może być konieczne stosowanie tabletek powlekanych o różnej zawartości substancji czynnej w różne dni. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę pozwalającą utrzymać odpowiednią liczbę płytek krwi. Zalecenia co do dostosowywania dawki w zależności od aktualnej liczby płytek znajdują się w tabeli poniżej:						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba płytek krwi</th> <th>Dostosowanie dawki lub inne działania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia</td> <td>Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.</td> </tr> <tr> <td>$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$</td> <td>Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania	$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.	$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w
Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania						
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.						
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w						

		leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.
	> 150 000/ μ l do \leq 250 000/ μ l	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.
	> 250 000/ μ l	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość \leq 100 000/ μ l, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.
<p>U chorych z zaburzeniami czynności wątroby, jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne, to leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.</p> <p>Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu ITP. Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej cztery 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).</p>		
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana - leczenie 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 	
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE	

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie eltrombopagu do obrotu na terenie USA dn. 20 listopada 2008 r. (pod nazwą Promacta). Pozwolenie obejmowało także stosowanie eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu.

[Źródło: FDA]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Revolade, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., kod EAN:5909990748204 Revolade, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., kod EAN:5909990748235
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa
 	

Opis proponowanego programu lekowego**Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego**

Nazwa programu	Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 18 lat; rozpoznanie: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP); niedostateczna odpowiedź na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina; nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/μl i objawami skazy krwotocznej. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita); badania umożliwiające wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością; biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami; rutynowe badanie okulistyczne.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą; zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5; zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy [ULN]) w przypadkach gdy przekroczenie normy: <ol style="list-style-type: none"> będzie narastać albo będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, albo będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby; ciąża i karmienie piersią; brak odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 tygodnie.
Dawkowanie i sposób podawania	<ol style="list-style-type: none"> zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę; dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek ($\geq 50 000/\mu$l przez co najmniej 4 tygodnie): <ol style="list-style-type: none"> wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, wykonywane co 2 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita), badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek: <ol style="list-style-type: none"> wykonywane co 1 miesiąc: <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita); badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii:

	<p>a. biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie;</p> <p>4. badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia:</p> <p>a. wykonywane dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>5. badanie wykonywane co 3 miesiące:</p> <p>a. okresowa kontrola okulistyczna.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

[Program lekowy uzgodniony]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 20-21 maja 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au>];
 - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
 - Haute Autorité de Santé, HAS [<http://www.has-sante.fr>];
 - Belgian Health Care Knowledge Centre [<http://www.kce.fgov.be>];
 - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk>];
 - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines>];
 - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
 - East Lancashire Medicines Management Board [<http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/>];
 - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>];
 - Ministry of Health Malaysia [<http://www.moh.gov.my/english.php>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
 - Association of Scientific Medical Societies (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), AWMF [<http://www.awmf.org/>];
 - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR [<http://www.ispor.org/>];
 - BIOSIS Previews - Science - Thomson Reuters [<http://thomsonreuters.com/biosis-previews/>];
 - Health Canada, HC [<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>];
 - International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH [<http://www.isth.org/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemem małopłytkowości:
 - The American Society of Hematology, ASH [<http://www.hematology.org/>];
 - The British Committee for Standards in Haematology, BCSH [<http://www.bcshguidelines.com/>];
 - International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies, IPOPI [<http://www.ipopi.org>];

- Platelet Disorder Support Association, PDSA [<http://pdsa.org/>];
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO [<https://www.dgho-onkopedia.de/>];
- European Hematology Association, EHA [<http://www.ehaweb.org/>];
- International Society for Experimental Hematology, ISEH [<http://www.iseh.org/>];
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT [<http://pthit.pl/>].


W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. W prawie wszystkich znalezionych rekomendacjach Revolade (eltrombopag) jest zalecany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu. Jedynie francuski Prescrire określa Revolade jako nie bardziej skuteczny niż produkt leczniczy Nplate (romiplostym), a niosący za sobą większe ryzyko zdarzeń niepożądanych i możliwych interakcji z innymi lekami.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	International Consensus Report (ICR), 2010	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag) Immunosupresja (cyklofosfamid, azatiopryna, danazol)
Kanada	Health Canada (HC), 2011	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag)
USA	The American Society of Hematology (ASH), 2011	MabThera (rytuksymab) (zastosowanie off-label) Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag)
Europa	International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2012	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag) MabThera (rytuksymab) (zastosowanie off-label)
Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), 2010	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag)
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag)
Niemcy	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), 2013	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag) MabThera (rytuksymab) (zastosowanie off-label)
Francja	Prescrire International, 2010	Zalecany jest Nplate (romiplostym). Revolade (eltrombopag) jest określony jako nie bardziej skuteczny niż romiplostym, a niosący za sobą większe ryzyko zdarzeń niepożądanych i możliwych interakcji z innymi lekami.
	Haute Autorite de Sante (HAS), 2010	Nplate (romiplostim) i Revolade (eltrombopag)

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Danazol, leki immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azotiopryna i inne, w tym rytuksymab) – często skojarzenie dwóch różnych leków, niekiedy brak aktywnego leczenia + leczenie ratunkowe jedynie w razie krwawienia (pojedyncze przypadki).”	Jak wcześniej.	„Prawdopodobnie leki immunosupresyjne, leczenie glikokortykosteroidami, jednak nie dysponuję odpowiednimi danymi, aby to ocenić.”	„Najskuteczniejsze jest stosowanie analogów TPO-R (w tym eltrombopagu).” Na podstawie: Krystyna Zawilska, Maria Podolak-Dawidziak, Krzysztof Chojnowski, i in. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> 2010; 120 (suppl).	„Najskuteczniejsze jest stosowanie analogów TPO-R (w tym eltrombopagu).”
Prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska [Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii]	„W leczeniu dorosłych pacjentów z oporną postacią ITP po splenektomii wszystkie stosowane metody leczenia wykazują ograniczoną skuteczność i powodują znaczące działania uboczne. Próbuje się stosować następujące leki: danazol, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, rytuksymab. W krwawieniach zagrażających życiu: dożylny immunoglobiny, duże dawki metyloprednizolonu, toczenia koncentratu płytek, rekombino-	Leczenie eltrombopagiem może zastąpić terapię opornej ITP lekami immunosupresyjnymi (kortykosteroidy, azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, rytuksymab, alemtuzumab), danazolem, a także wyeliminować konieczność toczenia koncentratu płytek krwi rekombinowanego czynnika VII (NovoSeven).	Nie znam prac oceniających koszty leczenia opornych postaci ITP. Większość z wymienionych metod jest prawdopodobnie tańsza w porównaniu z terapią eltrombopagiem, ale żadna z nich nie wykazuje porównywalnej z eltrombopagiem skuteczności, a także bezpieczeństwa w opornych postaciach ITP.	Skuteczność wcześniej wymienionych metod leczenia nie przekracza 30%. Nie znam prac porównujących metod leczenia opornej postaci ITP po splenektomii (choroba rzadka).	Aktualne międzynarodowe wytyczne przewidują stosowanie agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag) w II linii leczenia ITP metodami zachowawczym i w III linii leczenia u chorych po nieskutecznej splenektomii. Aktualne polskie wytyczne opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjonistów zalecają stosowanie eltrombopagu albo romiplostymu u dorosłych pacjentów z opor-

	wany czynniki VII (Novo-Seven). W najbardziej opornych przypadkach: chemioterapia skojarzona (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), winkrystyna z azatiopryną lub etopozydem, alemtuzumab (Campath -1H), przeszczepienie komórek krwiotwórczych.				ną postacią ITP po splenektomii, a także u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii.
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski [Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii]	Leki immunosupresyjne, immunoglobuliny, danazol.	Leki immunosupresyjne, immunoglobuliny, danazol.	Technologie podane wcześniej (leki immunosupresyjne, immunoglobuliny, danazol) nie są tanie i nie są też skuteczne i wydaje się, że wydatek planowany zwróci się globalnie.	Nie ma.	Stosowanie leków - czynników stymulujących produkcję płytek: eltrombopag, romiplo-stym.

[Źródło: opinie ekspertów]

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. [http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskaźnik objęcia refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej										
Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.										
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych										
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie	57,22	70,58	67,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Refundowane wskazania pozarejestacyjne: 1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste	ryczałt	6,48
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357		120,96	141,51	134,59		ryczałt	10,12
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100	50 kaps.	5909990787463		252,26	283,37	269,18		ryczałt	17,39

mg			farmaceutyczne						
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426		54,09	67,29	67,29	zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; <i>Large granular lymphocytic leukemia</i>); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek); <i>pure red cell aplasia</i>); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości oporne na leczenie ; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytozowej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kości, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy łagodne u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525		114,37	134,59	134,59		ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624		238,74	269,18	269,18		ryczałt	3,20
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne	277,61	311,28	311,28		ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	101,12	116,67	67,30		ryczałt	52,57
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715		171,43	194,50	134,59		ryczałt	63,11
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814		343,44	379,11	269,18		ryczałt	113,13
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne	362,66	400,58	311,28		ryczałt	92,50
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego –	46,72	55,88	32,30		ryczałt	26,78

				stałe postacie farmaceutyczne						
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Refundowane wskazania pozarejestracyjne: Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami ; Zespół POEMS	ryczałt	3,20
Danazolium	Danazol Jelfa, tabl., 200 mg	100 tabl.	5909990282517	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	102,06	120,76	115,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Refundowane wskazania pozarejestracyjne: Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie ; Zespół mielodysplastyczny (MDS)	ryczałt	8,66
	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 tabl. (fiol.)	5909990925339		97,20	115,66	115,66		ryczałt	3,56
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym idiopatyczna płamica małopłytkowa u dorosłych – na podstawie ChPL)	ryczałt	8,32
	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016		9,72	12,10	5,92		ryczałt	9,38
	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023		22,46	29,62	29,62		ryczałt	5,33

	Encorton, tabl., 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329		16,20	20,34	11,85		ryczałt	11,69
	Encorton, tabl., 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428		21,60	27,95	23,70		ryczałt	8,52
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	50 tabl.	5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotwo- rowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - aza- tiopryna	22,46	29,62	29,62	We wszystkich zarejestrowanych wskaza- niach na dzień wydania decyzji; w tym: przewlekła oporna płamica małopłytko- wa (ChPL)	ryczałt	3,20
	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	30 tabl.	5909990232826		15,12	20,21	17,77		ryczałt	5,64
	Imuran, tabl. powl., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211		31,10	38,70	29,62		ryczałt	12,28
	Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810		50,11	61,84	59,24		ryczałt	6,16
Methylprednisol onum	Medrol, tabl., 4 mg	30 tabl. (blist.)	5909990683123	82.3, Kortykosteroidy do sto- sowania ogólnego - glukokor- tykoidy do podawania doust- nego - metyloprednisolon	6,50	9,26	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskaza- niach na dzień wydania decyzji. W tym samoistna płamica małopłytkowa (z ChPL)	ryczałt	4,43
	Medrol, tabl., 16 mg	50 tabl. (blist.)	5909990683215		33,48	43,94	43,94		ryczałt	11,38

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej:										
Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.										
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.										
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,50	27,50	Obejmuje samoistną plamicę małopłytkową	bezpłatne	0 zł
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	132,00	132,00		bezpłatne	0 zł
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,20	272,16	272,16		bezpłatne	0 zł

[Źródło: obwieszczenie MZ]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla eltrombopagu w populacji pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię w analizie wnioskodawcy wskazano 1 inny lek z grupy agonistów TPO-R oraz 1 lek immunosupresyjny. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Nplate (romiplostym)	<ul style="list-style-type: none"> - lek dobrze tolerowany - skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniach z randomizacją - wskazania rejestracyjne - w przypadku opornej ITP, tj. po niepowodzeniu splenektomii, wytyczne polskie i międzynarodowe zalecają stosowanie agonistów TPO-R 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Lek zarejestrowany w ocenianym wskazaniu i zalecany przez wszystkie wytyczne organizacji międzynarodowych, w tym polskie. Lek stosowany powszechnie w praktyce klinicznej w Europie i Ameryce Płn. W Polsce nierefundowany.</p>
MabThera (rytuksymab)	<ul style="list-style-type: none"> - około 60% pacjentów z ITP uzyskuje odpowiedź na leczenie, zwykle po 1–8 tygodniach od podania pierwszej dawki - doniesienia naukowe oraz wytyczne międzynarodowe (m.in. ASH) wskazują, że rytuksymab jest często stosowany w leczeniu ITP (zastosowanie <i>off-label</i>) 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Lek zalecany przez część międzynarodowych organizacji. Pomimo braku rejestracji we wnioskowanym wskazaniu (<i>off-label</i>), lek jest stosowany powszechnie w praktyce klinicznej w Europie i Ameryce Płn.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy przeprowadzili również wyszukiwanie uzupełniające, mające na celu zidentyfikowanie badań wtórnych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oraz jej komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu. W tym celu przeszukano najważniejsze medyczne bazy danych. Ostatniego wyszukiwania w bazach informacji medycznej dokonano 4 września 2013 r.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania o odpowiedniej czułości. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 8 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznej obejmującej leczenie ELT, ROM i/lub RTX w przewlekłej ITP. We wszystkich odnalezionych opracowaniach dokonano oceny efektywności klinicznej ww. interwencji w populacji ogólnej pacjentów z ITP, natomiast tylko w 4 (Garnock Jones 2011, Keating 2012, Raport NICE 2012 i Zhang 2011) wyniki analizowano z uwzględnieniem wcześniejszej terapii, tj. w podgrupie pacjentów z i bez splenektomii.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę wszystkich odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski autorów poszczególnych opracowań.

Celem włączonych do analizy opracowań wtórnych była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa leków z grupy agonistów TPO-R (eltrombopag - ELT i romiplostym - ROM). Wyniki opracowań wtórnych wykazują, że ELT stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłego ITP niezależnie od wcześniejszego wykonania zabiegu splenektomii. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC w odniesieniu do: odpowiedzi na leczenie czyli do wzrostu liczby PLT (Raport NICE 2012, Cooper 2012, Zhang 2011, Garnock-Jones 2011, Zeng 2011), zmniejszenia ogólnej częstości krwawień (WHO I-IV) oraz poprawy jakości życia (Raport NICE 2012, Zhang 2011, Zeng 2011). Przy czym publikacja Zeng 2011 dono-

si o niestwierdzeniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a leczeniem standardowym (SOC, ang. *standard of care*) w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień.

Profil bezpieczeństwa ELT wydaje się akceptowalny. W publikacji Garnock-Jones 2011 w grupie ELT raportowano wprawdzie zwiększony odsetek pacjentów z nieprawidłowościami wątrobowo-żółciowymi, jednakże w większości miały one charakter łagodny i odwracalny. Także publikacja Keating 2012 odwołuje się do faktu, iż większość raportowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i umiarkowany. Natomiast w wynikach przeglądu Catala-Lopez 2012 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a PLC/BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

W raporcie NICE 2012 zaprezentowano wyniki porównania pośredniego ELT z ROM przeprowadzonego metodą Büchera - wskazały one na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami, w tym także wśród pacjentów po splenektomii (wiarygodność wyników jest niska z powodu znacznej heterogeniczności badań). Jednak przegląd Cooper 2012 wskazuje na istotną statystycznie przewagę ROM nad ELT w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (niezależnie od zastosowanej metody statystycznej dla porównania pośredniego). Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (Cooper 2012).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, dnia 20 maja 2014 r. w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanego wskazania, w których porównywano eltrombopag z technologiami komparatywnymi. W jego wyniku nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Catala-Lopez 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne	Synteza wyników: Ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, SCOPUS, CENTRAL / (do 01.2011), referencje odnalezionych pozycji, clinicaltrials.gov, FDA, EMA, dane producentów leków, raporty złożone do agencji regulatorowych w celu uzyskania rejestracji/refundacji	Populacja: chorzy z przewlekłą ITP, małopłytkowością indukowaną chemioterapią (nowotwory lite) lub przewlekłą chorobą wątroby Interwencja: Agoniści TPO-R (ELT i ROM) Komparatory: PLC/BSC Punkty końcowe: •Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Metodyka: RCT, bez ograniczeń językowych Inne: Nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R, jak również nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów po splenektomii.	Włączone badania: 8 RCT Liczba pacjentów: 1180 Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a PLC/BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.
Raport NICE 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne	Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: EMBASE, MEDLINE, MEDLINE in-proces, Econlit, HEED, NHS EED / (2004–06.02.2012)	Populacja: dorośli chorzy z przewlekłą ITP Interwencja: ELT, ROM, RTX Komparatory: PLC Punkty końcowe: •Odpowiedź na leczenie, •Stosowanie terapii dodatkowych, •Stosowanie leczenia ratunkowego, •Krwawienia (WHO II-IV oraz WHO I-IV), •Śmiertelność, •Zdarzenie niepożądane (stopnia III i IV), •Jakość życia. Metodyka: RCT i nRCT ≥10 pacjentów Inne: Badania opublikowane w języku angielskim	Włączone badania: 4 RCT i 7 nRCT (ELT), 5 RCT i 5 nRCT (ROM), 2 RCT + 13 nRCT (RTX). Liczba pacjentów: brak danych Wnioski autorów przeglądu: ELT stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłego ITP niezależnie od wcześniejszego wykonania zabiegu splenektomii. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC w odniesieniu do wzrostu liczby PLT, zmniejszenia częstości krwawień oraz poprawy jakości życia. Wyniki porównania pośredniego ELT z ROM przeprowadzonego metodą Büchera wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami, w tym także wśród pacjentów po splenektomii. Skuteczność kliniczna pozostałych opcji terapeutycznych (m.in. RTX, GKS) na podstawie zebranych dowodów nie została potwierdzona.
Cooper 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Amgen	Synteza wyników: Ilościowa (porównanie pośrednie ELT vs ROM wykonano z zastosowaniem 5 różnych analiz statystycznych) Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, CINAHL, CENTRAL, Cochrane Database of Systematic	Populacja: chorzy z przewlekłą ITP Interwencja: ELT lub ROM Komparatory: PLC Punkty końcowe: •Ogólna odpowiedź na leczenie (OR) •Czas trwania odpowiedzi na leczenie Metodyka: RCT, okres obserwacji ≥24tyg., podwójnie zaślepienie	Włączone badania: 3 RCT (2 – ROM, 1 – ELT) Liczba pacjentów: 322 Wnioski autorów przeglądu: Wykazano istotną statystycznie przewagę ROM nad ELT w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (niezależnie od zastosowanej metody statystycznej dla porównania pośredniego). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

	Reviews, NHS EED, NHS HTA, Science Citation Index, BIOSIS Previews / (do 02.2010 oraz 10.2010), abstrakty ASH oraz EHA / (2007–2009), abstrakty konferencyjne oraz główne czasopisma naukowe	Inne: Nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów po splenektomii.	
Keating 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne	Synteza wyników: Jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE / (1996–23.01.2012); referencje odnalezionych pozycji, rejestry badań klinicznych, strony producentów leków oraz strony lokalnych agencji regulatorowych	Populacja: chorzy z przewlekłą ITP Interwencja: ROM Komparatory: PLC Punkty końcowe: •Ocena skuteczności i bezpieczeństwa Metodyka: opublikowane i nieopublikowane doniesienia naukowe	Włączone badania: 13 (RCT i nRCT) Liczba pacjentów: brak danych Wnioski autorów przeglądu: Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego literatury badania kliniczne wskazują, że ROM jest skuteczną opcją terapeutyczną w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, zarówno wśród pacjentów po zabiegu splenektomii, jak i z przeciwwskazaniami do tej formy leczenia. ROM charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Większość raportowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i umiarkowany.
Zhang 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Brak konfliktu interesów autorów	Synteza wyników: Jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz clinicaltrials.gov / (1980-01.2011)	Populacja: Przewlekła ITP Interwencja: ELT Komparatory: PLC Punkty końcowe: •Odpowiedź na leczenie, •Krwawienia, •Zdarzenia niepożądane. Metodyka: Badania opublikowane w języku angielskim	Włączone badania: Skut – 3 RCT; Bezp – brak danych Liczba pacjentów: Skut – 428; Bezp – brak danych Wnioski autorów przeglądu: ELT stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłej ITP. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC w odniesieniu do wzrostu liczby PLT, zmniejszenia częstości krwawień ogólnie oraz poprawy jakości życia.
Garnock-Jones 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne	Synteza wyników: Jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, AdisBase / (1996–10.06.2011), referencje odnalezionych pozycji, rejestry badań klinicznych, strony producentów leków oraz strony lokalnych agencji regulatorowych, niepublikowane dane dostarczone przez producenta leku	Populacja: chorzy z przewlekłą ITP Interwencja: ELT Komparatory: PLC Punkty końcowe: • Ocena skuteczności i bezpieczeństwa Metodyka: opublikowane i nieopublikowane doniesienia naukowe	Włączone badania: 3 RCT i 2 nRCT Liczba pacjentów: brak danych Wnioski autorów przeglądu: Odnalezione w ramach przeglądu literatury badania kliniczne potwierdzają, że ELT stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, jak również u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień, z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (również splenektomii). Ponadto ELT cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W grupie ELT raportowano wprawdzie zwiększony odsetek pacjentów z nieprawidłowościami wątrobowo-żółciowymi, jednakże w większości miały one charakter łagodny i odwracalny. Pozostałe zdarzenia niepożądane (zdarzenia zakrzepowozatorowe, zaćma, wzrost poziomu retikulin w szpiku) wymagają dalszych badań.

<p>Zeng 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Department of Hematology, West China Hospital, China</p>	<p>Synteza wyników: Ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (1950–III 2011), EMBASE (1974–III 2011), CENTRAL (The Cochrane Library 2011, Issue 3), rejestry badań klinicznych, abstrakty konferencyjne</p>	<p>Populacja: Przewlekła ITP z $PLT < 30 \times 10^9/l$, bez względu na wcześniejszą terapię (dorośli i dzieci)</p> <p>Interwencja: TPO-R</p> <p>Komparatory: PLC/BSC</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Przeżycie całkowite (OS), •Poważne krwawienia (WHO III i IV), •Odpowiedź na leczenie (CR, PR), •Trwała odpowiedź na leczenie, •Czas od rozpoczęcia terapii do wzrostu PLT, •Częstość i nasilenie krwawień, •Zdarzenia niepożądane (stopnie I-V). <p>Metodyka: RCT (wyłączając badania quasi-RCT oraz badania typu <i>cross-over</i>)</p> <p>Inne: Nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R, jak również analizy w podgrupie dla pacjentów po splenektomii.</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT</p> <p>Liczba pacjentów: 808</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wg autorów przeglądu brak jest wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną agonistów TPO-R w zmniejszaniu częstości poważnych krwawień w przewlekłej ITP. Wykazano wprawdzie istotną statystycznie przewagę agonistów TPO-R nad PLC w zakresie odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT) oraz zmniejszenia ogólnej częstości krwawień (stopnie I-IV), ale nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a SOC w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień. Ponadto brak jest badań klinicznych oceniających przeżycie całkowite. Agoniści TPO-R charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p>
<p>Arnold 2007</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Synteza wyników: Ilościowa i jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline, Embase, CENTRAL, abstrakty American Society of Hematology, Clinical Oncology, referencje odnalezionych pozycji / (do IV 2006)</p>	<p>Populacja: chorzy z przewlekłą ITP</p> <p>Interwencja: RTX</p> <p>Komparatory: -</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź na leczenie (OR, CR, PR), •Czas trwania odpowiedzi, •Czas do wystąpienia odpowiedzi, •Zdarzenia niepożądane. <p>Metodyka: RCT oraz nRCT opublikowane w formie pełnotekstowej lub w formie abstraktu, bez ograniczeń językowych</p> <p>Inne: Nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów po splenektomii.</p>	<p>Włączone badania: Skut - 19 nRCT, Bezp - 29 nRCT. Nie odnaleziono żadnych badań RCT</p> <p>Liczba pacjentów: Skut - 313, Bezp - 306</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie RTX jest związane z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako: OR u 62,5%, CR u 43,6% oraz PR u 24% pacjentów. Mediana czasu do uzyskania dowolnie zdefiniowanej odpowiedzi na leczenie wynosiła 5,5 tyg., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 10,5 miesięcy. Terapia RTX charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. W zidentyfikowanych badaniach klinicznych odnotowano zwiększony odsetek zgonów wśród pacjentów stosujących RTX (2,9%).</p>

CR - całkowita odpowiedź na leczenie; OR - ogólna odpowiedź na leczenie; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; MR - minimalna odpowiedź na leczenie; SOC - standardowa opieka medyczna; Skut – analiza skuteczności klinicznej; Bezp – analiza bezpieczeństwa; ROM – romiplostym, ELT – eltrombopag, PLC – placebo, RTX – rytuksymab, GKS – glikokortykosteroidy.

[Źródło: AKL wnioskodawcy, opracowanie własne AOTM]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy (AKL) została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), MHRA (ang. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed CENTRAL (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hematologiczną (BCSH, PTHiT, ASH, EHA, ISEH),
- strony producentów leków (GlaxoSmithKline, Amgen, Roche),

- inne źródła informacji medycznej (ISPOR, BIOSIS, CINAHL Database, PsycINFO, Health Canada).

Ostatniego wyszukiwania w bazach informacji medycznej dokonano 4 września 2013 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania autorzy AKL wnioskodawcy uzyskali 5500 publikacji, z czego do analizy pełnotekstowej włączono 493 prac, a spośród nich ostatecznie do analizy klinicznej włączono:

- 4 badania RCT (32 publikacje),
- 13 badań nRCT (44 publikacje)

spełniających kryteria włączenia, natomiast pozostałe doniesienia naukowe wykluczono.

Przeszukanie aktualizacyjne, obejmujące najważniejsze bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library), przeprowadzone 9 stycznia 2014 r., wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Odnaleziono jedynie 2 doniesienia konferencyjne, stanowiące pod względem prezentowanych treści aktualizację wyników badania EXTEND (badanie niezakończony) w populacji ogólnej pacjentów z ITP. Wyniki wspomnianych doniesień nie zmieniają wniosków AKL wnioskodawcy.

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizującego nie zidentyfikowano żadnych nowych doniesień naukowych dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.

Do analizy klinicznej włączono następujące badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa:

- eltrombopagu**, w tym:
 - 3 badania RCT porównujące ELT vs BSC - Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE;
 - 2 badania nRCT - REPEAT, EXTEND;
- romiplostymu**, w tym:
 - 1 badanie RCT porównujące ROM vs BSC - Kuter 2008a¹;
 - 2 badania nRCT - Khellaf 2009, Kuter 2013;
- rytuksymabu**, w tym:
 - 0 badań RCT;
 - 9 badań nRCT - Case 2005, Cervinek 2010, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagoundis 2002, Mahevas 2013, Pasa 2009, Patel 2012, Shanafelt 2003.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunolo-	- badania, w których włączano pacjentów z wtórną ITP;	Brak uwag

¹ W publikacji Kuter 2008 jednocześnie raportowano wyniki dla 2 badań RCT, spośród których jedno spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy (Kuter 2008a), a drugie nie spełniało kryteriów włączenia (Kuter 2008b). [AKL wnioskodawcy]

	giczną, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, po niepowodzeniu splenektomii. ²	<ul style="list-style-type: none"> - badania przeprowadzone na populacji poniżej 16. roku życia; - badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej; - badania, w których nie przedstawiono analizy w podgrupie uwzględniającej populację pacjentów po splenektomii; - badania, w których nie określono odsetka pacjentów po splenektomii.
Interwencja	Eltrombopag (Revolade) stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 50 mg/dobę, następnie dostosowywanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 75 mg/dobę)	- badania, w których nie określono dawki użytego preparatu lub stosowano dawki inne niż zarejestrowane.
Komparatory	Aktywne terapie stosowane w przedmiotowym wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> - romiplostym Odpowiadające standardowej praktyce klinicznej w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> - BSC, - rytuksymab (<i>off-label</i>). 	-
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, - krwawienia, - zgon, - jakość życia; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie; - zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia; - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; - badania nierandomizowane, w tym stanowiące kontynuację badań randomizowanych (ang. <i>extension phase</i>); - badania nierandomizowane: <ul style="list-style-type: none"> * z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej, * obejmujące co najmniej 10 pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. 	-
Inne kryteria	- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim;	- badania w innych językach niż angielski, francuski, niemiecki lub polski;

² W przypadku badań nRCT kryteria włączenia spełniały badania, w których co najmniej 80% pacjentów zostało poddanych wcześniejszemu zabiegowi splenektomii, lub w których zaprezentowano dane w podgrupach z uwzględnieniem statusu splenektomii.

	- badania przeprowadzone u ludzi.	- badania przeprowadzone na zwierzętach.	
--	-----------------------------------	--	--

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 3 badania porównujące eltrombopag z BSC/PLC (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) oraz 1 badanie porównujące romiplostym z BSC/PLC (Kuter 2008a). Odnaleziona także 13 badań nRCT:

- dla eltrombopagu - 2 badania: REPEAT, EXTEND;
- dla romiplostymu - 2 badania: Khellaf 2009, Kuter 2013;
- dla rytuksymabu - 9 badań: Case 2005, Cervinek 2010, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagoundis 2002, Mahevas 2013, Pasa 2009, Patel 2012, Shanafelt 2003.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Odnalezione badania RCT zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wszystkie prace cechowały się bardzo dobrą lub dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (4 lub 5 pkt na 5 możliwych). W obydwu przypadkach badań ocenionych na 4 punkty w skali Jadad przyczyną obniżenia punktacji był brak opisu metody podwójnego zaślepienia. Okres interwencji we włączonych badaniach wahał się od 6 do 26 tygodni.

W przypadku badań nierandomizowanych wytyczne AOTM z 2009 r. zalecają stosowanie skali *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), jednakże w AKL wnioskodawcy uznano, że jest to narzędzie przeznaczone do oceny wiarygodności badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych. Badania nierandomizowane włączone do przeglądu pod względem metodycznym stanowiły opisy serii przypadków, dla których wg wnioskodawcy skala NOS nie jest odpowiednia, dlatego w AKL wnioskodawcy zdecydowano się na wykorzystanie innej skali, przeznaczonej do oceny serii przypadków, która dostępna jest na stronie internetowej NICE³. Skalę tę poddano modyfikacji, dodając pytanie o obecność grupy kontrolnej, w wyniku czego uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?
- Czy badanie miało grupę kontrolną?

Większość prac nRCT to badania wieloośrodkowe, z prospektywnym kierunkiem obserwacji oraz dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Sutcliffe na 7 pkt (na 9 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji był brak grupy kontrolnej i/lub brak konsekwentnego doboru próby.

³ NICE. Pre-operative tests. Clinical Guidelines, <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=10919>.

Tabela 14. Ocena wiarygodności badań dotyczących eltrombopagu, romiplostymu i rytuksymabu.

	Badanie	Typ	Metoda podwójnego zaślepienia	Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Skala Jadad	Skala Sutcliffe
Eltrombopag (ELT)	Bussel 2007	RCT	Tak (brak opisu)	Tak	mITT ^{ab}	4/5	-
	Bussel 2009	RCT	Tak (brak opisu)	Tak	Skut: mITT ^a Bezp: ITT	4/5	-
	RAISE	RCT	Tak	Tak	ITT	5/5	-
	EXTEND	nRCT	-	-	-	-	7/9
	REPEAT	nRCT	-	-	-	-	7/9
Romiplostym (ROM)	Kuter 2008a	RCT	Tak	Tak	Skut: PP Bezp: ITT	5/5	-
	Khellaf 2009	nRCT	-	-	-	-	7/9
	Kuter 2013	nRCT	-	-	-	-	7/9
Rytuksymab (RTX)	Case 2005	nRCT	-	-	-	-	5/9
	Cervinek 2010	nRCT	-	-	-	-	2/9
	Cooper 2004	nRCT	-	-	-	-	7/9
	Garcia-Chavez 2007	nRCT	-	-	-	-	5/9
	Giagoundis 2002	nRCT	-	-	-	-	7/9
	Mahevas 2013	nRCT	-	-	-	-	7/9
	Pasa 2009	nRCT	-	-	-	-	5/9
	Patel 2012	nRCT	-	-	-	-	7/9
	Shanafelt 2003	nRCT	-	-	-	-	4/9

a) **analiza skuteczności** - uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie oraz u których wyjściowy poziom płytek krwi nie przekraczał 30 tys./mm³,

b) **analiza bezpieczeństwa** - uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka badań randomizowanych i nierandomizowanych porównujących eltrombopag i BSC/PLC włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania,	Bussel 2007	Bussel 2009	RAISE	REPEAT	EXTEND	
źródło finansowania	GlaxoSmithKline			GlaxoSmithKline		
Metodyka	Randomizowane badanie kliniczne II fazy	Randomizowane badanie kliniczne III fazy		Badanie obserwacyjne, jednoramienne	Badanie typu <i>extension</i> , jednoramienne	
	Opis metody randomizacji: brak opisu		Opis metody randomizacji: ukrycie kodu alokacji			
	Zaslepienie: podwójnie zaslepione					
	Opis utraty chorych z badania:					
	- ELT (30 mg/dobę): 23% - ELT (50 mg/dobę): 43% - ELT (75 mg/dobę): 53% - PLC: 24%	- ELT: 32% - PLC: 21%	- ELT: 17% - PLC: 11%	27%	48%	
	Skala Jadad: 4/5		Skala Jadad: 5/5		Zmodyfikowana skala Sutcliffe: 7/9	
	Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA				Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA	
	Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (44 ośrodki)	Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (63 ośrodki), międzynarodowe (23 kraje)	Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (Europa, USA, Azja, Nowa Zelandia, Ameryka Południowa, Afryka)		Lokalizacja badania: wieloośrodkowe	
	Okres leczenia: 6 tyg. Okres obserwacji: 6 tyg.	Okres leczenia: 26 tyg. Okres obserwacji: 4 tyg.		Okres leczenia: trzy cykle trwające 6 tyg. Okres obserwacji: 30 tyg. (3 cykle leczenia po 6 tyg.; oraz 3 cykle okresu <i>follow-up</i> po 4 tyg.)	Okres leczenia mediany (zakres): 100 tyg. (0–181) Okres obserwacji: brak danych badanie w toku (ongoing study)	
	Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>				Podejście do testowania hipotezy: nd	
	Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:					
	- leki immunosupresyjne, w tym GKS - inne (brak opisu)	- GKS, AZA, DAN, CsA, MFM	- GKS 89%		- GKS, IVIG, RTX, Anty-D, DAN	- GKS, IVIG, RTX

Interwencje	- ELT: 30 mg/dobę - ELT: 50 mg/dobę - ELT: 75 mg/dobę - PLC	- ELT: 50 mg/dobę; w 3. tyg., jeśli liczba płytek krwi < 50 000/mm ³ dawka ELT 75 mg - PLC	- ELT: doustnie 50 mg/dobę jeśli PLT <50 tys./mm ³ , dawkę zwiększono do 75 mg (w lub po 22. dniu terapii), jeśli PLT 200-400 tys./mm ³ , redukcja dawki, - PLC	- ELT 50 lub 75 mg/dobę	- ELT 25-75 mg/dobę	
	<u>Dodatkowe terapie ITP:</u>					
	- GKS	- GKS, AZA, DAN, CsA, MFM	- CsA, MFM, DAN	- GKS, DAN, AZA, CsA	- GKS, DAN, AZA, IVIG, CsA	
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>					
	- wiek ≥ 18 lat,			- wiek ≥ 18 lat,		
	- ITP ≥ 6 mies.,			- pierwotna przewlekła ITP		
	- ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP,			- ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP,		
	- liczba płytek krwi < 30 000/mm ³ ,			- PLT = 20-50 tys./mm ³ ,		
	- dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (leki immunosupresyjne, głównie GKS) pod warunkiem stałej dawki przez ≥ 1 mies. przed rozpoczęciem badania,	- dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, AZA, DAN, CsA, MFM) pod warunkiem stałej dawki przez ≥ 1 mies. i utrzymania stałej dawki przez cały okres badania,	- dopuszczano stosowanie leków i terapii dodatkowych, rozpoczętych przed włączeniem do badania, pod warunkiem stałej dawki przez ≥ 4 tyg. przed randomizacją (≥ 3 mies. dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetilu oraz danazolu) oraz braku zmian w sposobie dawkowania przez pierwsze 6 tygodni badania,		- zakończone uczestnictwo w poprzednich badaniach dla ELT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE lub REPEAT).	
	- zakończenie innych terapii ITP na 2 tyg. przed włączeniem do badania,		- zakończone terapie: IVIG ≥ 1 tyg., RTX, CFF, SPL, ROM ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania,			
	- prawidłowy poziom neutrofilii, retikulocytów, kreatyniny, enzymów wątrobowych,	- prawidłowy poziom enzymów wątrobowych i kreatyniny.			- liczba neutrofilii ≥ 1,5x 10 ⁹ /L, hemoglobina LLN-100 g/L, jeśli anemia występowała w trakcie krwawienia związanego z ITP.	
	- prawidłowa antykoncepcja (kobiety w wieku rozrodczym).					
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>					
- wtórna ITP (HIV, HCV, toczeń rumieniowaty układowy),		- HIV, HCV, HBV,		- wtórna ITP,		
- zastoinowa niewydolność serca,		choroba układu krążenia, arytmia,		- choroby serca - zastoinowa		
				Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ELT w trakcie poprzedniego badania		

			zakrzepica lub ≥ 2 czynniki ryzyka (np. palenie papierosów, cukrzyca, hipercholesterolemia),	niewydolność serca (New York Heart Association Grade 3/4, arytmia QTc >450 ms),	
	- arytmia, zakrzepica <1 rok przed włączeniem do badania,	- w przeszłości: arytmia lub zakrzepica,		- zakrzepica w wywiadzie i ≥ 2 czynniki ryzyka zakrzepicy,	
	- zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies.,				
			- w przeszłości: choroba nowotworowa, chemoterapia lub radioterapia,	- nowotwór złośliwy,	
	- poziom hemoglobiny <10g/dL,	- przyjmowanie leków zawierających wapń i magnez,	- terapia ELT w przeszłości.	- wyniki badań laboratoryjnych odbiegające od normy.	
	- ciąża, karmienie piersią.				
	Liczebność grup:				
- ELT (30 mg/dobę): n = 30 - ELT (50 mg/dobę): n = 30 - ELT (75 mg/dobę): n = 28 - PLC: n = 29	- ELT: n = 76 - PLC: n = 38	- ELT: n = 135 - PLC: n = 62	<u>Liczebność grupy:</u> 66 •cykl 1: 66 •cykl 2: 55 •cykl 3: 51	n = 302	
Odsetek pacjentów po splenektomii:					
- ELT (30 mg/dobę): 50% - ELT (50 mg/dobę): 50% - ELT (75 mg/dobę): 39% - PLC: 48%	- ELT: 41% - PLC: 37%	36%	30%	38%	
Punkty końcowe	Pierwszorzędowy: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ w 6. tyg. leczenia. Drugorzędowe: krwawienia, jakość życia, poziom tromboty w surowicy, zdarzenia niepożądane.	Pierwszorzędowy: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ w 6. tyg. leczenia. Drugorzędowe: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ w okresie 2–6 tyg. leczenia, liczba płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ z co najmniej 2-krotnym wzrostem liczby płytek od wartości <i>baseline</i> , krwawienia, zdarzenia niepożądane.	Pierwszorzędowy: odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako liczba płytek krwi w zakresie 50 tys./mm ³ do 400 tys./mm ³ w trakcie 26 tyg. leczenia. Drugorzędowe: odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako mediana liczby płytek u pacjentów z $\geq 75\%$ oznaczeń, czas trwania odpowiedzi, krwawienia, jakość życia, zmniejszenie dawek/zaprzestanie dodatkowych terapii ITP stosowanych w <i>baseline</i> , zmniejszenie zapotrzebowania na terapie ratunkowe, zdarzenia niepożądane.	- odpowiedź na leczenie, w tym także stosowanie terapii dodatkowych, - krwawienia, w tym także terapia ratunkowa, - zdarzenia niepożądane.	

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

Tabela 16. Charakterystyka badań randomizowanych i nierandomizowanych porównujących romiplostym i BSC/PLC włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania,	Kuter 2008a	Kuter 2013	Khellaf 2009
źródło finansowania	Amgen Inc.	Amgen Inc.	Amgen France
Metodyka	Randomizowane badanie kliniczne III fazy	Badanie obserwacyjne (typu <i>extension</i>)	Badanie obserwacyjne
	Zaślepienie: podwójnie zaślepienie	prospektywne, jednoramienne	retrospektywne, jednoramienne
	Opis utraty chorych z badania:		
	- ROM: 5% - PLC: 10%	15%	10%
	Skala Jadad: 5/5	Zmodyfikowana skala Sutcliffe: 7/9	
	Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA	Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB	
	Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (35 ośrodków)	Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (USA, Kanada, Europa, Australia)	Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (Francja)
	Okres leczenia: 24 tyg. Okres obserwacji: 12 tyg.	Okres leczenia: 1-277 tyg. Okres obserwacji: 5 lat	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: ≥2 lata
	Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	Podejście do testowania hipotezy: nd	
	Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:		
(niejasne)	brak danych	GKS, RTX, IVIG, SPL, AZA, CFF IV	
Interwencje	- ROM: dawka początkowa 1 µg/kg ⁴ - PLC	pacjenci stosujący w poprzednim badaniu ROM – kontynuacja ustalonej dawki ; pacjenci z grupy kontrolnej – dawka początkowa 1 µg/kg/tydz. z max 10 µg/kg/tydz.	ROM: dawka początkowa 1 µg/kg/tydz.; dawka max: 10 µg/kg/tydz.
	Dodatkowe terapie ITP:		
GKS, AZA, DAN (w stałych dawkach)	GKS, AZA, DAN ⁵	GKS, IVIG, ISS ⁶	
Populacja	Kryteria włączenia:		

⁴ w razie potrzeby dawkę zwiększano co tyg. o 1-2 µg/kg lub zmniejszano co 2 tyg. o 1–2 µg/kg na podstawie PLT i algorytmu opisanego w badaniu; dawka max. 15 µg/kg

⁵ dopuszczano stosowanie terapii ratunkowej

⁶ dopuszczano stosowanie terapii ratunkowej (IVIG, GKS, anty-D i/lub transfuzja krwi)

	Wiek ≥ 18 lat,	wiek ≥ 18 lat,	wiek ≥ 18 lat,
	ITP, liczba płytek krwi < 30 tys./mm ³ , (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała 35 tys./mm ³ ,	pierwotna ITP,	przewlekła pierwotna ITP (3–12 mies.),
	ukończenie innych terapii ITP (IVIG, Anty-D – 20 tyg., AV – 8 tyg., RTX – 14 tyg., inne – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania),	ukończenie jednego z poprzednich badań przeprowadzonych dla ROM w terapii ITP, niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał ROM, czy leczenie z grupy kontrolnej.	niewpóźnienie wcześniejszych terapii ITP (GKS i/lub IVIG, RTX, SPL) lub przeciwwskazania.
	dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, AZA, DAN), pod warunkiem stosowania stałej dawki leków,		
	pacjenci w wieku > 60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP,		
	brak choroby nowotworowej oraz brak w wywiadzie chorób związanych z komórkami macierzystymi,		
	stężenie kreatyniny $\leq 176,8$ $\mu\text{mol/l}$, stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x ULN oraz hemoglobiny ≥ 90 g/L.		
<u>Kryteria wykluczenia:</u>			
		choroby związane z komórkami macierzystymi szpiku kostnego,	ITP związana z innymi chorobami (wtórna ITP): HIV, HCV, choroby limfoproliferacyjne, trzustki lub wątroby, toczeń rumieniowaty układowy
		pacjenci z nowotworami rozpoznanymi po dołączeniu do poprzedniego badania,	
		użycie leków alkilujących < 4 tyg. przed rozpoczęciem badania,	
		udział w badaniu innego leku < 4 tyg. przed dołączeniem do badania, wcześniejsza terapia RTX	
<u>Liczebność grup:</u>			
	- ROM: n = 42 - PLC: n = 21	n = 292	n = 80 ⁷
<u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u>			

⁷ charakterystyka dotyczy 72 pacjentów

	- ROM: 100% - PLC: 100%	33%	54%
Punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> czas trwania odpowiedzi, zdefiniowany jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³, utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia</p> <p><u>Pozostałe oceniane punkty końcowe:</u> odpowiedź przejściowa, zdefiniowana jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³ przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia, odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź trwała i odpowiedź przejściowa, liczba pacjentów wymagająca stosowania terapii ratunkowej, częstość odpowiedzi na leczenie przy stałej dawce leku, zmiany w sposobie dawkowania dotychczasowej terapii dodatkowej, zdarzenia niepożądane.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (odpowiedź zdefiniowana poziomem PLT, zaprzestanie terapii dodatkowych), - krwawienia (w tym stosowanie terapii ratunkowej), - zdarzenia niepożądane. 	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (odpowiedź zdefiniowana poziomem PLT, zaprzestanie terapii dodatkowej ITP, niepowodzenie terapii), - zdarzenia niepożądane.

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

Tabela 17. Podsumowanie charakterystyki badań nRCT włączonych do analizy dla rytuksymabu

Badanie	N	Populacja [% SPL]	Dawka [mg/m ² /tyg. przez 4 tyg.]	Obserwacja [tyg.]	Terapie dodatkowe	Ocena wiarygodności
Case 2005	22	91	375	208	brak danych	5/9
Cervinek 2010	36	47	375	brak danych	brak danych	2/9
Cooper 2004	57	54	375	brak danych	premedykacja PRED, LPH, PAR	7/9
Garcia-Chavez 2007	18	83	375	113 (52–256)*	premedykacja PAR, LPH, HCT	5/9
Giagounidis 2002	12	92	375	41 (26–65)*	premedykacja LPH, DEX, PAR	7/9
Mahevas 2013	107	12	375 lub 1000 mg/dobę 1. i 15. dnia leczenia	brak danych (13–52)*	premedykacja MetyIPDN	7/9
Pasa 2009	17	100	375	26	premedykacja DEX, PAR, LPH	5/9
Patel 2012	72	32	375	260	premedykacja PRED	7/9
Shanafelt 2003	12	83	375	48	GKS, ISS, WKR, IVIG, DEX, metyIPDN, DAN, HST	4/9

*mediana (zakres)

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

Tabela poniżej przedstawia definicje punktów końcowych przyjętych w badaniach dotyczących efektywności eltrombopagu i romiplostymu.

Tabela 18. Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach randomizowanych i nierandomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

	Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Definicja
ELT - Badania RCT	Bussel 2007	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./ mm^3 w 6 tyg. leczenia
	Bussel 2009	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./ mm^3 w 6 tyg. leczenia
	RAISE	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./ mm^3 przynajmniej 1 raz w trakcie trwania badania
		Odpowiedź trwała (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./ mm^3 przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. okresu leczenia oraz brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego
		Odpowiedź przejściowa (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./ mm^3 przez min. 4 kolejne tygodnie
		Odpowiedź całkowita (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie odpowiedzi trwałej lub przejściowej
ELT - Badania nRCT	REPEAT	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./ mm^3 i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowych
	EXTEND	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek krwi >50 tys./ mm^3 bez terapii ratunkowej
		Odpowiedź trwała lub przejściowa	Uzyskanie liczby płytek krwi >50 tys./ mm^3 oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 4 kolejne tygodnie w trakcie 6 mies. terapii; bez terapii ratunkowej
		Odpowiedź trwała	Uzyskanie liczby płytek krwi >50 tys./ mm^3 oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. okresu leczenia; bez terapii ratunkowej
ROM – badania RCT	Kuter 2008a	Odpowiedź trwała	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia bez stosowania terapii ratunkowej
		Odpowiedź przejściowa	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia
		Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie odpowiedzi trwałej lub przejściowej
ROM – badania nRCT	Khellaf 2009	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./ mm^3 lub podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej i zaprzestanie innych terapii ITP przez min. 8 tyg.
		Odpowiedź trwała	Odpowiedź na leczenie w ≥ 2 spośród 3 oznaczeń PLT wykonanych w 10., 11., lub 12., miesiącu, bez stosowania terapii ratunkowej
		Odpowiedź długoterminowa	Odpowiedź trwała i korzyści kliniczne <u>Odpowiedź trwała:</u> odpowiedź na leczenie w ≥ 2 spośród 3 oznaczeń PLT wykonanych w 22., 23. lub 24. miesiącu. <u>Korzyść kliniczna:</u> zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania dodatkowego leczenia ITP oraz brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego
	Kuter 2013	Odpowiedź na leczenie	PLT ≥ 50 tys./ mm^3 w dowolnym czasie badania

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

We wszystkich odnalezionych badaniach RCT porównujących ELT z BSC jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36v2. Dodatkowo, w jednym badaniu RAISE ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą trzech innych kwestionariuszy (MEI-SF, FACIT-Fatigue, FACIT-Th).

Tabela 19. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrótowo używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Kwestionariusz SF-36v2	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wymiar fizyczny jakości życia – max. 103 punktów Wymiar mentalny jakości życia – max. 68 punktów Indeks jakości życia – max. 171 punktów	Wg publikacji Signorovitch 2011 przedstawione kwestionariusz i skala są prawidłowym wyborem przy ocenie jakości życia u pacjentów z pierwotną ITP.
Skala FACIT-Fatigue (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)	Skala FACIT-Fatigue jest przeznaczona do oceny przewlekłego zmęczenia. FACIT-F zawiera miarę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta. Narzędzie składa się z 13 pytań. Każde z nich oceniane jest na 5-stopniowej skali od 0 do 4. Niższe wyniki wskazują większe zmęczenie (niższą jakość życia).	
Kwestionariusz FACIT-Th	Kwestionariusz przeznaczony do oceny obaw związanych z krwawieniami, zasinieniami oraz ograniczeń w codziennej aktywności i relacjach społecznych.	
Kwestionariusz MEI-SF (ang. Motivation and Energy Inventory: Short Form)	Kwestionariusz jest przeznaczony do oceny jakości życia – wpływu zmian energii fizycznej, psychicznej oraz motywacji społecznej. Kwestionariusz jest podzielony na 18 zagadnień/pytań.	Brak uwag.

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania randomizowane - ELT

Do podstawowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej substancji we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano 3 pierwotne, wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie **grup równoległych**. Spośród badań randomizowanych dwa były dwuramienne (Bussel 2009, RAISE), natomiast jedno czteroramienne (Bussel 2007), w którym porównywano 3 różne dawki eltrombopagu względem placebo w terapii dodanej do BSC, w pozostałych porównywano dawkę zalecaną w ChPL Revolade (50 mg na dobę) z placebo/BSC.

We wszystkich badaniach testowano hipotezę badawczą typu *superiority*, raportowano odsetki pacjentów utraconych z badania oraz zastosowano prawidłowe metody randomizacji ze stratyfikacją. Jednak opis metody randomizacji został podany jedynie w badaniu RAISE (ukrycie kodu alokacji), w pozostałych badaniach (Bussel 2007 i Bussel 2009) opis był niejasny - co skutkowało odjęciem punktu w skali Jadad – obydwie te badania zostały ocenione na 4 (na 5 możliwych) pkt w skali Jadad. Jakość badania RAISE oceniono jako bardzo dobrą (5/5 pkt w skali Jadad). Okres interwencji w badaniach RCT wahał się od 6 (Bussel 2007, Bussel 2009) do 26 tygodni (RAISE).

Populacją włączoną do badania byli dorośli pacjenci z pierwotną ITP (≥ 6 mies.), po niepowodzeniu ≥ 1 terapii (wcześniejsze terapie zakończone na 1-4 tygodni przed rozpoczęciem badania) z liczbą płytek krwi < 30 tys./mm³. Mediana wieku w poszczególnych badaniach wahała się od 47 do 53 lat. Odsetek chorych po splenektomii wahał się natomiast od 37% do 48%. Jedynie w badaniu RAISE zaprezentowano oddzielnie charakterystykę wyjściową podgrupy po przebytej splenektomii (populacja docelowa). Kryteriami wykluczenia było: występowanie wtórej ITP, choroby układu krążenia oraz w przypadku badania RAISE – wcześniejsza terapia ELT oraz choroba nowotworowa i chemioterapia u pacjenta. We wszystkich badaniach w nagłych przypadkach stosowano leczenie ratunkowe zwiększające liczbę płytek krwi.

Badania nierandomizowane - ELT

Obie zidentyfikowane prace to prospektywne, wieloośrodkowe obserwacyjne próby kliniczne, bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodyki serie przypadków. Badanie *extension* – EXTEND to badanie, w którym uczestniczą pacjenci z wcześniej zakończonych badań dla eltrombopagu (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, REPEAT). Badanie to rozpoczęło się w 2006 r., a jego zakończenie planowane jest na lipiec 2014 r. Najbardziej aktualne wyniki tej pracy pochodzą z publikacji Saleh 2012 i obejmują okres od czerwca 2006 r. do lutego 2012 r.⁸ (dotyczą one jednak populacji ogólnej dlatego nie zostały uwzględnione w analizie).

W obu badaniach rozpoczynano terapię od dawki 50 mg/dobę, dopuszczając możliwość modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek, przy czym nie przekraczano dawki maksymalnej wynoszącej 75 mg/dobę. W badaniu REPEAT eltrombopag podawano w trzech cyklach. Każdy z nich składał się z 6-tygodniowego okresu stosowania interwencji (*on-therapy*), po którym następował 4-tygodniowy okres obserwacji, w trakcie którego nie podawano eltrombopagu (*off-therapy*). Łączny okres leczenia wynosił zatem 18 tygodni, a okres obserwacji 30 tygodni.

Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych prac przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Obie prace otrzymały 7/9 pkt. Do najważniejszych ograniczeń obu prac należały: brak grupy kontrolnej oraz brak konsekwentnego doboru pacjentów do badania. W obu pracach populację stanowili pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia. Odsetek pacjentów po splenektomii wynosił 30% w badaniu REPEAT oraz 38% w badaniu EXTEND, przy czym w obu przypadkach przedstawiono wyniki w podgrupach uwzględniających status splenektomii. W żadnej pracy nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii, dlatego też w opisie wykorzystano dane raportowane dla populacji ogólnej łącznej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 50 lat w badaniu EXTEND i 51 lat w badaniu REPEAT. Do badania REPEAT włączano pacjentów z poziomem płytek 20–50 tys./mm³, natomiast w badaniu EXTEND nie określono poziomu płytek krwi w kryteriach włączenia do badania. Łącznie w obu badaniach wzięło udział 368 pacjentów.

Badania randomizowane – ROM

Do podstawowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa romiplostymu we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano jedną wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną, z podwójnym zaślepieniem w układzie grup równoległych, w której porównywano romiplostym z placebo w terapii dodanej do BSC u pacjentów po splenektomii (Kuter 2008a). Wiarygodność badania oceniono jako bardzo wysoką (5/5 pkt w skali Jadad). Zastosowano prawidłową metodę zaślepienia, zapewniono ukrycie kodu randomizacji oraz zaprezentowano pełną informację na temat odsetka pacjentów utraconych z badania, wraz z podaniem przyczyn.

Badanie Kuter 2008a oceniało trwałą oraz całkowitą odpowiedź na leczenie. Badanie ukierunkowano na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*). W odnalezionych publikacjach wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z protokołem badania (PP), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Okres interwencji wynosił 24 tygodnie. Umożliwiono pacjentom kontynuację leków i terapii ITP rozpoczętych przed włączeniem do badania klinicznego, pod warunkiem stosowania stabilnych dawek jednego z leków: GKS, AZA, DAN. W ramach terapii dodatkowej nie stosowano IVIG.

W badaniu Kuter 2008a populację stanowili dorośli pacjenci, z pierwotną ITP, z liczbą płytek krwi <30 tys./mm³. Mediana wieku wynosiła 51 lat w grupie romiplostymu i 56 lat w grupie kontrolnej. Z kolei wyjściowy poziom płytek wynosił odpowiednio 14 tys./mm³ i 15 tys./mm³. Łącznie w badaniu wzięło udział 83 pacjentów.

Badania nierandomizowane – ROM

Odnalezione nierandomizowane badania kliniczne to wieloośrodkowe obserwacyjne próby kliniczne, bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodyki serie przypadków. Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych prac przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Obie prace otrzymały 7/9 pkt. Do najważniejszych ograniczeń odnalezionych badań należały: brak grupy kontrolnej (w

⁸ W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego przeprowadzonego 9 stycznia 2014 r. zidentyfikowano 2 abstrakty (Bussel 2013, Brynes 2013). Prezentowane w nich dane uwzględniały okres od rozpoczęcia badania do lutego 2013 r.

obu pracach), retrospektywny kierunek obserwacji (Khellaf 2009) oraz brak konsekwentnego doboru próby (Kuter 2013).

W obu badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Odsetek pacjentów po splenektomii wynosił 33% (Kuter 2013) oraz 54% (Khellaf 2009) – w publikacjach przedstawiono wyniki w podgrupach uwzględniających status splenektomii. W żadnej publikacji nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii, dlatego też w opisie wykorzystano dane raportowane dla populacji ogólnej. Średnia wieku pacjentów w badaniu Kuter 2013 wynosiła 54 lata, natomiast mediana wieku w badaniu Khellaf 2009 to 60 lat. Mediana wyjściowego poziomu płytek krwi oszacowana została na 11 tys./mm³ w badaniu Khellaf 2009 oraz 35 tys./mm³ w badaniu Kuter 2013. Łącznie w obu badaniach wzięło udział 372 pacjentów.

Badania nierandomizowane – RTX

We wszystkich pracach populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Populację homogeną pod względem przebytej splenektomii stanowili pacjenci z badania Pasa 2009, z kolei w pozostałych badaniach odsetek pacjentów po splenektomii przekraczał 80% populacji badanej (Case 2005, Garcia-Chavez 2007, Giagoundis 2002, Shanafelt 2003) lub zaprezentowano wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status splenektomii (Cooper 2004, Cervinek 2010, Mahevas 2013, Patel 2012). Mediana wieku w poszczególnych pracach wahała się od 37 do 58 lat. Łącznie w badaniach wzięło udział 327 pacjentów.

Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych prac przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Najniższą ocenę otrzymała praca Cervinek 2010 (2/9 pkt wg skali Sutcliffe), z kolei najwyższą ocenę (7/9 pkt wg skali Sutcliffe) otrzymały 4 prace (Cooper 2004, Giagounidis 2002, Mahevas 2013, Patel 2012). Wiarygodność pozostałych prac została oceniona na 4 lub 5 pkt. Badania nierandomizowane, ze względu na swoją konstrukcję, obciążone są większym ryzykiem błędu systematycznego, związanego z selekcją pacjentów oraz mniejszymi restrykcjami przy projektowaniu i prowadzeniu prac. Do najważniejszych ograniczeń zidentyfikowanych badań należą: brak grupy kontrolnej, brak konsekwentnego doboru próby (7 badań), retrospektywny sposób zbierania danych (4 badania), niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby (maksymalnie 107 pacjentów), niewystarczająco długi okres obserwacji lub brak danych na ten temat.

Wiarygodność wewnętrzna:

We wszystkich włączonych badaniach randomizowanych testowano hipotezę badawczą typu *superiority*, raportowano odsetki pacjentów utraconych z badania oraz zastosowano prawidłowe metody randomizacji ze stratyfikacją. Jakość badań została oceniona albo na dobrą (4/5) albo na bardzo dobrą (5/5 w skali Jadad), natomiast badań jednoramiennych często na 7/9 w zmodyfikowanej skali Sutcliffe. Opisano liczebność grup oraz przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badania, z podziałem na poszczególne grupy. Wszystkie przedstawione badania randomizowane były podwójnie zaślepienie i przeprowadzone w schemacie grup równoległych. We wszystkich badaniach chorzy mieli możliwość stosowania wcześniejszych terapii pierwotnej ITP (m.in. GKS, IVIG, RTX).

Ocenę jakości uwzględnionych badań eksperymentalnych z grupą kontrolną przeprowadzono w skali Jadad, a także wg hierarchii dowodów naukowych zgodnej z EBM i wg oceny trójklasowej (A-B-C). Badania jedno-ramienne oceniono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe.

Wiarygodność zewnętrzna:

Wśród badań włączonych do analizy głównej są badania przeprowadzone w części na polskiej populacji (EXTEND, RAISE, Bussel 2007).

[Źródło: <http://clinicaltrials.gov>]

Ograniczenia według wnioskodawcy:

1. W warunkach polskich komparatorami dla eltrombopagu jest BSC, romiplostym oraz rytuksymab. **Nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w terapii pacjentów z przewlekłym ITP po niepowodzeniu splenektomii, a także badań porównujących w sposób bezpośredni eltrombopag z romiplostymem.** Z tego względu w ramach niniejszej analizy rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.
2. Analiza homogeniczności badań wykazała, że zidentyfikowane prace w sposób znaczący różnią się pomiędzy sobą, głównie w obszarze punktów końcowych. Znaczące rozbieżności dotyczyły oceny efektów terapeutycznych (**odmienne definicje punktów końcowych**, skale pomiarowe) oraz sposobu analizy statystycznej danych (niekompletność danych, dane prezentowane przez różne miary efektów). Z tego

względu niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami. Wnioski dotyczące różnic w zakresie efektywności klinicznej pochodzą z zestawienia jakościowego wyników analizy klinicznej eltrombopagu oraz pozostałych komparatorów.

3. W większości badań główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępcze punkty końcowe (surogaty), takie jak odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi. Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej surogat ten stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
4. Większość danych dla eltrombopagu w populacji pacjentów po splenektomii została opublikowana w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, poster).
5. W trakcie ekstrakcji danych zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych (np. odsetek pacjentów stosujących leczenie ratunkowe w badaniu REPEAT) w zależności od publikacji źródłowej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z głównej publikacji pełnotekstowej.
6. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu pochodzą z niskiej jakości doniesień naukowych (wyłącznie badania nRCT), dlatego sformułowane na ich podstawie wnioski mogą być mniej wiarygodne niż te uzyskane na podstawie badań RCT.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza wyników w analizie wnioskodawcy była kompleksowa. W AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki dotyczące punktów końcowych zarówno z zakresu skuteczności klinicznej jak i zdarzeń niepożądanych.

Wyniki porównania eltrombopagu z komparatorami w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W każdym przypadku podawano wartość RD (ang. *Risk Difference* – bezwzględna różnica ryzyka), a gdy różnica była istotna statystycznie – również NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*). W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano tylko wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano wartości końcowe wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci zmian. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy co najmniej dwóch badań. W analizie dotyczącej skuteczności klinicznej uwzględniano wyłącznie dawki preparatów zarejestrowane dla populacji kaukaskiej. W analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkie dostępne dane dotyczące eltrombopagu, bez względu na dawkę leku.

Przy opracowywaniu wyników w AKL wnioskodawcy korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjęto, że rozbieżności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocenianymi punktami końcowymi są: odpowiedź na leczenie, krwawienia, ocena jakości życia i zdarzenia niepożądane. Szczegółowe definicje odpowiedzi na leczenie znajdują się w Tabeli 17. Ryzyko krwawień w badaniach oceniano za pomocą **skali WHO** (stopień 0: brak krwawienia; stopień 1-4: dowolne krwawienie; stopień 2-4: klinicznie istotne krwawienie) oraz za pomocą 5 stopniowej **skali CTCAEv3** (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0*) opracowanej przez *National Cancer Institute*. Skale

krwawień opisano w tabeli poniżej. We wszystkich odnalezionych badaniach RCT porównujących ELT z BSC jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza **SF-36v2**. Dodatkowo, w jednym badaniu RAISE ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą trzech innych kwestionariuszy (**MEI-SF**, **FACIT-Fatigue**, **FACIT-Th**). Opis kwestionariuszy znajduje się w Tabeli 18. Wyniki dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawione są w Rozdziale 3.3.3.

Tabela 20. Opis skal krwawienia stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

	Skala WHO	Skala CTCAEv3
Stopień 0	brak krwawień	-
Stopień 1	wybroczyny	łagodne krwawienie, nie jest wymagana interwencja
Stopień 2	umiarkowana utrata krwi (klinicznie istotna)	umiarkowane krwawienie, ze wskazaniem do interwencji
Stopień 3	utrata znacznej ilości krwi - wymagająca transfuzji (stan ciężki)	utrata krwi wymagająca transfuzji
Stopień 4	wyniszczający poziom utraty krwi - krwawienia prowadzące do śmierci	ostrzy (katastrofalny) krwotok wymagający poważnej interwencji medycznej
Stopień 5	-	śmierć spowodowana krwawieniem

[Źródło: Opracowanie własne AOTM]

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Badania kliniczne porównujące eltrombopag z PLC/BSC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej terapii eltrombopagiem w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Revolade (50 mg/dobę) w porównaniu z PLC/BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię.

W poniższej tabeli umieszczono jedynie dane z badań RCT (Bussel 2007, Bussel 2009; RAISE) oraz badań nRCT (EXTEND, REPEAT) dotyczące populacji po splenektomii, dane dotyczące populacji ogólnej badań nie zostały przedstawione w poniższym zestawieniu.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla ELT (RCT i nRCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	p [†] /TH [†]
			ELT	BSC			
Odpowiedź na leczenie							
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii (PLT > 50 tys./mm ³)	Bussel 2007 ^a	6	16/26 (62)	2/14 (14)	4,31 [1,15; 16,10]	NNT = 3 [2; 5]	BD
	Bussel 2009	6	19/31 (62)	2/14 (15)	4,29 [1,15; 15,95]	NNT = 3 [2; 5]	BD
	Metaanaliza	6	35/57 (61)	4/28 (14)	4,30 [1,69; 10,90]	NNT = 3 [2; 4]	0,997
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania (PLT = 50-400 tys./mm ³)	RAISE	26	BD/50	BD/21	OR^b = 6,02 [1,31; 27,57]	BD	0,002
Odpowiedź na leczenie (PLT >50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej)	EXTEND	121 ^d	92/115 (80)	-	-	-	-
Odpowiedź na leczenie (PLT >50 tys./mm ³ i ≥2x <i>baseline</i> w 1. cyklu)	REPEAT	10	17/20 (87)	-	-	-	-
Trwała lub przejściowa	RAISE ^c	26	26/37 (70)	2/12 (17)	4,22 [1,17; 15,20]	NNT = 2 [2; 4]	BD
	EXTEND	26	25/30 (83)	-	-	-	-
Odpowiedź trwała	RAISE ^c	26	19/37 (51)	1/12 (8)	6,16 [0,92; 41,30]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm ³)	EXTEND	26	17/30 (57)	-	-	-	-

oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)							
Krwawienia							
Krwawienia stopnia 2–4 wg WHO (istotne klinicznie)	RAISE	26	19/50 (38)	15/21 (70)	0,53 [0,34; 0,83]	NNT = 3 [2; 11]	0,041
Krwawienia stopnia 2–5 wg CTCAE	RAISE	26	4/50 (8)	4/21 (19)	0,42 [0,12; 1,52]	-0,11 [-0,29; 0,07]	BD
Krwawienia stopnia 3–5 wg CTCAE	RAISE	26	0/50 (0)	2/21 (10)	0,09 [0,004; 1,72]	-0,10 [-0,24; 0,05]	BD
Zgony							
Zgony	Bussel 2009	12	0/31 (0)	0/14 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD
Zdarzenia niepożądane							
Stopnia 1-5 CTCAE	RAISE	30	49/50 (98)	20/20 (100)	0,99 [0,92; 1,08]	-0,02 [-0,10; 0,06]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wynik sumowano dla dawek 50 i 75 mg,

b) OR [99% CI] – podany przez autorów publikacji sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów,

c) analiza *post-hoc*; PP

d) mediana (zakres): 121 tyg. (0,3–237)

Wyniki 3 badań RCT wskazują, że ELT dodany do BSC u pacjentów po splenektomii pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie istotnie statystycznie częściej niż zastosowanie PLC+BSC. Przewaga ELT nad PLC była istotna statystycznie po 6 tygodniach od rozpoczęcia terapii (RR = 4,30 [1,69; 10,90]; NNT_{6 tyg.} = 3 [2; 4]), jak również w trakcie 26 tygodni (OR⁹ = 6,02 [1,31; 27,57]). Analiza *post-hoc* z uwzględnieniem pacjentów, którzy ukończyli badanie RAISE zgodnie z protokołem badania (PP) także wskazuje na przewagę ELT nad BSC w zakresie odpowiedzi trwałej lub przejściowej (RR = 4,22 [1,17; 15,20]; NNT_{26 tyg.} = 2 [2; 4]), jak również odnośnie do odpowiedzi trwałej (RR = 6,16 [0,92; 41,30]; NNT_{26 tyg.} = 3 [2; 5]). Analiza danych pochodzących z 2 badań nierandomizowanych wykazała, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wynosił odpowiednio 80% w badaniu EXTEND oraz 87% w badaniu REPEAT (dane po 1 cyklu). W badaniu EXTEND raportowano również dane dotyczące odpowiedzi ogółem, którą uzyskało 83% pacjentów leczonych ELT oraz w zakresie odpowiedzi trwałej, którą raportowano u 57% chorych.

Dane dotyczące ryzyka krwawień w populacji po splenektomii raportowano tylko w 1 badaniu RCT (RAISE). Wyniki badania RAISE wskazują, że dodanie ELT do BSC pozwala zredukować ryzyko istotnych klinicznie krwawień - tj. stopnia 2–4 wg skali WHO (RR = 0,53 [0,34; 0,83]; NNT = 3 [2; 11]). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie krwawień o stopniu nasilenia 2–5. (RR = 0,42 [0,12; 1,52]; RD = -0,11 [-0,29; 0,07]) oraz o stopniu nasilenia 3-5. wg skali CTCAE (RR = 0,09 [0,004; 1,72]; RD = -0,10 [-0,24; 0,05]).

W publikacjach włączonych do analizy nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia u pacjentów z przewlekłym ITP po przebytej splenektomii leczonych ELT.

Dane na temat zgonów raportowano w 1 badaniu (Bussel 2009). W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu wśród pacjentów po przebytej splenektomii.

W populacji pacjentów po przebytej splenektomii zdarzenia niepożądane raportowano tylko w 1 badaniu RCT (RAISE). W tej populacji nie odnaleziono natomiast danych dotyczących profilu bezpieczeństwa z badań nRCT. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ELT w porównaniu z BSC nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego (RR = 0,99 [0,92; 1,08]; RD = -0,02 [-0,10; 0,06]), jak również poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Raportowane dolegliwości miały na ogół charakter łagodny do umiarkowanego (stopień wg CTCAE 1-2).

Badania kliniczne w toku:

Poza opublikowanymi wynikami zakończonych już badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej eltrombopagu, odnaleziono również aktualnie trwające próby kliniczne.

⁹ Wartość parametru raportowana przez autorów badania.

Tabela 22. Badania kliniczne (RCT, III-IV fazy) w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja	Uwagi
NCT01880047 Badanie III fazy	Safety and Efficacy of Eltrombopag at Escalated Doses up to 150mg in Patients With Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Not Responsive to 75 mg	Planowane zakończenie: Luty 2015. Trwa rekrutacja pacjentów.	Populacja: chorzy na ITP., wiek powyżej 12 r.ż. Interwencja badana: eltrombopag dawka 75 mg Badanie ma na celu ocenę efektywności i bezpieczeństwa podawania wyższej dawki eltrombopagu w porównaniu z placebo.

[Źródło: opracowanie własne AOTM. Data ostatniego wyszukiwania: 02.06.2014]

Badania kliniczne porównujące romiplostym z PLC/BSC

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu włączono jedną randomizowaną próbę kliniczną (Kuter 2008a) oraz jedno badanie nierandomizowane (Kuter 2013), w których oceniano ROM w populacji pacjentów z pierwotną ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii.

W poniższej tabeli umieszczono jedynie dane dotyczące populacji po splenektomii, dane dotyczące populacji ogólnej badania Kuter 2013 nie zostały przedstawione w poniższym zestawieniu.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dla ROM (RCT i nRCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	p [†]
			ROM	BSC			
Odpowiedź na leczenie							
Odpowiedź ogółem (trwała lub przejściowa)	Kuter 2008a	24	33/42 (79)	0/21 (0)	34,28 [2,20; 533,41]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001
Odpowiedź trwała	Kuter 2008a ^a	24	16/42 (38)	0/21 (0)	16,88 [1,06; 268,42]	NNT = 3 [2; 5]	0,0013
	Khellaf 2011	52	21/39 (54)	-	-	-	-
Odpowiedź przejściowa	Kuter 2008a	24	17/42 (40)	0/21 (0)	17,91 [1,13; 284,00]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Odpowiedź trwała ± terapia ratunkowa	Kuter 2008a	24	19/42 (45)	1/21 (5)	9,50 [1,36; 66,20]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Odpowiedź trwała + stała dawka terapii	Kuter 2008a	24	13/42 (31)	0/21 (0)	13,81 [0,86; 221,67]	NNT = 4 [3; 7]	0,0046
Odpowiedź na leczenie (PLT ≥50 tys./mm ³ w dowolnym czasie badania)	Kuter 2013	260	86/95 (90)	-	-	-	-
Odpowiedź na leczenie (PLT ≥50 tys./mm ³ , ≥2x <i>baseline</i> oraz brak stosowania terapii ratunkowej przez 8 tyg.)	Khellaf 2011	104	29/39 (74)	-	-	-	-
Odpowiedź długoterminowa	Khellaf 2011	104	24/39 (62)	-	-	-	-
Krwawienia, uwzględniając leczenie ratunkowe							
Krwawienia stopnia ≥ 2	Kuter 2008a	24	9/42 (21)	8/21 (38)	0,56 [0,25; 1,25]	-0,17 [-0,41; 0,08]	NS
Krwawienia stopnia ≥ 3 (klinicznie istotne)	Kuter 2008a	24	4/42 (10)	4/21 (19)	0,50 [0,14; 1,80]	-0,10 [-0,29; 0,09]	NS
Leczenie ratunkowe (ogółem)	Kuter 2008a	24	11/42 (26)	12/21 (57)	0,46 [0,24; 0,86]	NNT = 4 [2; 17]	0,0175
	Kuter 2013	12	24/95 (25)	-	-	-	-
Leczenie ratunkowe (IVIg)	Kuter 2008a	24	7/42 (17)	11/21 (52)	0,32 [0,14; 0,70]	NNT = 3 [2; 9]	BD

Leczenie ratunkowe (GKS)	Kuter 2008a	24	7/42 (17)	8/21 (38)	0,44 [0,18; 1,04]	-0,21 [-0,45; 0,02]	BD
Leczenie ratunkowe (transfuzja)	Kuter 2008a	24	5/42 (12)	4/21 (19)	0,63 [0,19; 2,09]	-0,07 [-0,27; 0,12]	BD
Leczenie ratunkowe (AZA)	Kuter 2008a	24	0/42 (0)	1/21 (5)	0,17 [0,01; 4,02]	-0,05 [-0,16; 0,07]	BD
Leczenie ratunkowe (inne terapie ^c)	Kuter 2008a	24	0/42 (0)	0/21 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD
Zgony							
Zgony	Kuter 2008a	36	0/42 (0)	3/21 (14) ^d	0,07 [0,00; 1,35]	-0,14 [-0,30; 0,01]	BD
	Kuter 2013	260	BD/95	współczynnik śmiertelności 0,02/100 pacjento-tygodni			
Zdarzenia niepożądane							
Zdarzenia niepożądane	Kuter 2008a	36	42/42 (100)	20/21 (95)	1,06 [0,94; 1,19]	0,05 [-0,06; 0,16]	BD
	Kuter 2013	260	BD/95	częstość występowania 23,8/100 pacjento-tygodni			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Kuter 2008a	36	9/42 (21)	5/21 (24)	0,90 [0,34; 2,35]	-0,02 [-0,24; 0,20]	BD
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Kuter 2013	260	BD/95	częstość występowania 0,17/100 pacjento-tygodni			
Zdarzenia niepożądane poważne	Kuter 2008a	36	15/42 (36)	8/21 (38)	0,94 [0,48; 1,85]	-0,02 [-0,28; 0,23]	BD
Zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania	Kuter 2008a	36	2/42 (5)	0/21 (0)	2,56 [0,13; 51,00]	0,05 [-0,05; 0,14]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) W analizie punktu końcowego nie uwzględniano pacjentów, u których stosowano terapię ratunkową

b) Odpowiedź na leczenie (uzyskanie liczby PLT >50 tys./mm³ lub podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej i zaprzestanie innych terapii ITP przez min. 8 tyg.) w ≥2 spośród 3 oznaczeń PLT wykonanych w 10., 11., lub 12. miesiącu, bez stosowania terapii ratunkowej

c) Anty-D, CsA, RTX.

d) Przyczyny zgonów: zapalenie płuc i krwotok wewnątrzczaszkowy, zator płucny, krwotok wewnątrzczaszkowy; nie określono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zgonem a stosowanym leczeniem.

Wyniki badania RCT wskazują, że ROM dodany do BSC zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita (tj. trwała lub przejściowa) był istotnie statystycznie wyższy w grupie ROM niż w grupie otrzymującej BSC (RR = 34,28 [2,20; 533,41]; NNT = 2 [2; 2]). W grupie leczonej ROM wyższe były również odsetki pacjentów osiągających odpowiedź przejściową oraz odpowiedź trwałą definiowaną zarówno w sposób restrykcyjny (tj. brak terapii ratunkowej), jak również w sposób szerszy, tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów niezależnie od terapii ratunkowej. W badaniu Kuter 2013 odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wynosił 90%, odpowiedź trwałą - 54%, a odpowiedź długoterminową - 62%.

W badaniu RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a BSC w odniesieniu do krwawień o stopniu nasilenia ≥2 (RR = 0,56 [0,25; 1,25]; RD = -0,17 [-0,41; 0,08]) oraz krwawień istotnych klinicznie - tj. o stopniu nasilenia ≥3 (RR = 0,50 [0,14; 1,80]); RD = -0,10 [-0,29; 0,09]). Pacjenci stosujący ROM istotnie statystycznie rzadziej niż pacjenci otrzymujący BSC wymagali zastosowania dowolnego leczenia ratunkowego (RR = 0,46 [0,24; 0,86]; NNT = 4 [2; 17]) oraz leczenia ratunkowego z wykorzystaniem IVIG (RR = 0,32 [0,14; 0,70]; NNT = 3 [2; 9]). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do leczenia ratunkowego z wykorzystaniem GKS lub przetoczeń preparatów krwiopochodnych. Nie odnaleziono badań nRCT opisujących ryzyko krwawień wśród pacjentów po splenektomii leczonych ROM. W publikacji Kuter 2013 podano jedynie informację, że w trakcie pierwszych 12 tygodni badania u 25% pacjentów konieczne było zastosowanie leczenia ratunkowego.

Nie odnaleziono danych oceniających ROM w odniesieniu do jakości życia u pacjentów z przewlekłym ITP po zabiegu splenektomii.

W badaniu RCT Kuter 2008a nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu. Raportowano łącznie 3 zgony w grupie BSC, a ich przyczynami były: zapalenie płuc i krwotok wewnętrzny, zator płucny oraz krwotok wewnątrzczaszkowy. Autorzy publikacji nie określili związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zgonami a stosowanym leczeniem. Dane pochodzące z badania nierandomizowanego Kuter 2013 wykazały, że współczynnik śmiertelności wśród pacjentów po splenektomii leczonych ROM wynosił 0,02/100 pacjento-tygodni.

Analiza bezpieczeństwa (Kuter 2008a) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również ciężkich oraz prowadzących do utraty z badania. Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Analiza zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem ich rodzaju wykazała, że pacjenci z grupy otrzymującej ROM w porównaniu z ramieniem BSC znacząco częściej doświadczali bólu mięśni (NNH = 4 [2; 13]), zawrotów głowy (NNH = 6 [3; 26]), bólu gardłowo-krtaniowego (NNH = 7 [3; 52]) oraz gorączki (NNH = 7 [3; 52]). W odniesieniu do pozostałych dolegliwości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dane pochodzące z badania nierandomizowanego Kuter 2013 wykazały, że wśród pacjentów po splenektomii leczonych ROM zdarzenia niepożądane ogółem występowały z częstością 23,8/100 pacjento-tygodni, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem - z częstością 0,17/100 pacjento-tygodni. Brak jest danych na temat zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów po splenektomii.

Badania kliniczne porównujące rytuksymab z PLC/BSC

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazach informacji medycznej **nie odnaleziono żadnego badania RCT oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu** w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. Zidentyfikowano jedynie doniesienia naukowe o niższej wiarygodności, tj. 9 nRCT, na podstawie których dokonano oceny efektywności klinicznej.

Dane dotyczące odpowiedzi sumarycznej raportowano w 8 pracach, spośród których w 5 kierunek obserwacji był prospektywny (Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Pasa 2009), natomiast w pozostałych retrospektywny. Okres obserwacji wahał się 26 tygodni w badaniu Pasa 2009 do co najmniej 208 tygodni w badaniu Case 2005.

Tabela 24. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla RTX w populacji pacjentów po splenektomii (nRCT)

	Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	N	Wynik	GRADE
Skuteczność terapii RTX						
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź sumaryczna	8	26–208	140	59% ^b / 61% ^a	niski
	Odpowiedź całkowita	8	26–208	142	31% ^a / 30% ^b	niski
	Czas do uzyskania odpowiedzi	2	26–113	28	11–14 tyg. ^b	niski
	Czas trwania odpowiedzi	4	41–208	27	0,5–54 mies. ^b	niski
	Nawroty	5	41–260	59	12%	niski
	Krwawienia	brak danych				
	Jakość życia	brak danych				
	Zgon	1	48	12	25%	niski
Bezpieczeństwo terapii RTX						
	Zdarzenia niepożądane	4	26–260	69	36%	niski
	Poważne zdarzenia niepożądane	3	13–52	61	0%	niski
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	3	41–208	52	2%	niski

a) średnia

b) mediana

W niskiej jakości badaniach nRCT podczas stosowania rytuksymabu odpowiedź sumaryczną uzyskało średnio 61% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą 31% leczonych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wahała się od 0,5 do 54 miesięcy w zależności od badania, z kolei nawroty raportowano u 12% pacjentów poddanych terapii rytuksymabem. Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii rytuksymabem odnotowano u 36% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 2% pacjentów.

Porównanie pośrednie eltrombopagu z komparatorami – romiplostymem i rytuksymabem

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z innymi aktywnymi komparatorami (romiplostym, rytuksymab) konieczne jest przeprowadzenie wnioskowania pośredniego na podstawie badań o wspólnej grupie referencyjnej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 4 badania RCT, w tym 3 dla porównania eltrombopagu z BSC i 1 porównujące romiplostym z BSC. Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w terapii ITP u pacjentów po zabiegu splenektomii, dlatego **odrzucono możliwość porównania pośredniego eltrombopagu z rytuksymabem.**

Wśród badań RCT zakwalifikowanych do analizy zbliżone pod względem długości okresu interwencji (36 i 30 tygodni) są jedynie dwie badania – (odpowiednio) Kuter 2008a (ROM vs BSC) oraz RAISE (ELT vs BSC). Oba badania (RAISE, Kuter 2008a) zaprojektowano jako randomizowane, podwójnie zaślepione,

wieloośrodkowe próby kliniczne, w układzie grup równoległych z hipotezą *superiority*. Jakość metodologiczną badań według skali Jadad określono jako bardzo wysoką (5/5 pkt). Liczebność populacji pacjentów po splenektomii z badania RASIE wynosiła łącznie 71 pacjentów i była porównywalna do liczebności pacjentów z badania Kuter 2008a, która wynosiła 63 pacjentów. Okresy interwencji w badaniu RAISE i Kuter 2008a były zbliżone (26 vs 24 tyg.).

Populacja włączona do obu badań była zbliżona pod względem wieku, płci, wyjściowej liczby płytek krwi oraz odsetka pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 3 terapie ITP. Odsetek pacjentów stosujących dodatkowe terapie (Kuter 2008a - GKS, AZA, DAN; RAISE - CsA, MFM, DAN) w trakcie badania był jednak niższy w grupie ROM niż w grupie ELT (29% vs 54%). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ELT i ROM w zakresie odsetka pacjentów stosujących leczenie ratunkowe.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie kontrolnej (PLC/BSC) badania RAISE wynosiło od 8 do 17% (w zależności od definicji odpowiedzi), podczas gdy w badaniu Kuter 2008a nie uzyskano odpowiedzi na leczenie u żadnego pacjenta w grupie kontrolnej (0%). Ryzyko wystąpienia krwawienia o stopniu nasilenia ≥ 2 lub o stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie kontrolnej badania dla ROM wynosiło odpowiednio 38% i 19%, natomiast w badaniu w grupie kontrolnej badania dla ELT było niższe i wynosiło odpowiednio 19% i 10%.

Analiza wyników raportowanych dla populacji pacjentów po splenektomii w badaniu RAISE oraz badaniu Kuter 2008a wskazała na istotne ograniczenia w zakresie dostępności jak i sposobu analizy wyników z poszczególnych publikacji. W obu badaniach brak jest danych dotyczących jakości życia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania wśród pacjentów po przebytej splenektomii. Z kolei wyników w zakresie punktów końcowych ocenianych w obu pracach (do których należą: odpowiedź na leczenie, krwawienia stopnia ≥ 2 lub ≥ 3 , leczenie ratunkowe ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem) nie można traktować jako porównywalnych z powodu różnych definicji punktów końcowych (odpowiedzi na leczenie) oraz nierównoważnych skal krwawień wykorzystanych w badaniach. Badania Kuter 2008a oraz RAISE różniły się również w zakresie elementów składowych leczenia ratunkowego, stąd również w tym przypadku porównanie pośrednie obarczone byłoby niepewnością.

Podsumowując, pomimo zbliżonej długości okresu obserwacji badań klinicznych RAISE i Kuter 2008a różnią się one pomiędzy sobą w sposób znaczący w zakresie charakterystyki wyjściowej badanej populacji, jak również w zakresie raportowanych punktów końcowych oraz ich analizy statystycznej; wobec czego **przeprowadzenie porównania pośredniego ELT vs ROM uznano za niezasadne** z następujących względów:

1. populacje docelowe różniły się prawie dwukrotnie w zakresie stosowania terapii dodatkowych (ELT: 54% vs ROM: 29%), jak również rodzaju preparatów wchodzących w skład terapii dodatkowej,
2. różnice w ryzyku wyjściowym (tj. odsetek zdarzeń w grupach kontrolnych badań RAISE i Kuter 2008a) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz występowania krwawień,
3. istotne różnice pomiędzy badaniami w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie, jak również w zakresie analizy statystycznej w/w punktu końcowego.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Revolade

W oparciu o analizę danych dotyczących wszystkich pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną przyjmujących eltrombopag w 3 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych można stwierdzić, że ogólna częstość działań niepożądanych u pacjentów leczonych eltrombopagiem wyniosła 82% (367/446). W badanej populacji pacjentów mediana okresu ekspozycji na eltrombopag wyniosła 304 dni, a liczba pacjento-lat ekspozycji w populacji badanych pacjentów wyniosła 377.

Najważniejszymi cięższymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub zakażenia wirusem WZW C były: hepatotoksyczność oraz incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe. **Najczęstszymi działaniami niepożądanymi** (które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów) o dowolnym stopniu nasilenia w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub zakażenia wirusem WZW C były: bóle głowy, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, bóle mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

Wymienione poniżej działania niepożądane, zaobserwowane zarówno w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (N = 446), jak i w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (N

= 955), podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania.

Tabela 25. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia eltrombopagiem

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych, grypa, zapalenie jamy nosowej i gardła, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	rak odbytnicy i esicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	niedokrwistość, anizocytoza, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, leukocytoza, mielocytoza, małopłytkowość, zwiększenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obecność mielocytów, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	jadłowstręt, hipokalemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu, dna moczanowa, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia psychiczne	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	bezsenność
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	zaburzenia snu, lęk, depresja, apatia, zaburzenia nastroju, płaczliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$)	bóle głowy
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	parestezje
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	zawroty głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica, senność, migrena, drżenia, zaburzenia równowagi, dysestezja, porażenie połowicze, migrena z aurą, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia mowy, toksyczna neuropatia, bóle głowy pochodzenia naczyniowego
Zaburzenia oka	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zaćma, zespół suchego oka
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	niewyraźne widzenie, zmętnienie soczewki, astygmatyzm, zaćma korowa, wylew spojówkowy, ból oka, zwiększone łzawienie, krwotok siatkówkowy, epiteliopatia barwnikowa siatkówki, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia wzroku, nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku, zapalenie powiek oraz suche zapalenie rogówki i spojówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	ból ucha, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	tachykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, sinica, kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odcinka QT w zapisie elektrokardiograficznym
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze, zator, uderzenia gorąca, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, zacierwienie, krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	krwawienie z nosa, zatorowość płucna, zawał płuca, kaszel, dyskomfort w jamie nosowej, zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia zatok, zespół bezdechu sennego
Zaburzenia żołądka i jelit	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	nudności, biegunka, zaparcia, ból w nadbrzuszu

	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, suchość ust, dyspepsja, wymioty, ból brzucha, krwawienie z dziąseł, glosodynia, żylaki odbytu, krwawienie z ust, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, wiatry, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, dyskomfort w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	wysypka, świąd, łysienie
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	podbiegnięcia krwawe, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, wybroczyny, zimne poty, rumień, melanoza, nocne poty, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry, obrzęk twarzy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kości
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	osłabienie siły mięśniowej, bóle kończyn, uczucie ciężkości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	niewydolność nerek, leukocyturia, toczniowe zapalenie nerek, nokturia, białkomocz, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zmęczenie, obrzęki obwodowe
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, ból, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, osłabienie, podenerwowanie, niezdefiniowane zaburzenia, stan zapalny rany, zespół grypopodobny, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból w klatce piersiowej nie związany z chorobami serca, gorączka, uczucie obecności ciała obcego
Badania diagnostyczne	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	zwiększenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie całkowitego stężenia białka, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie pH moczu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	uraz, oparzenie słoneczne

*Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, jednak zdarza się to rzadziej.
[Źródło: ChPL Revolade]

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade zwrócono szczególną uwagę na:

- incydenty zakrzepowo-zatorowe - nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh ≥ 5), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej,
- hepatotoksyczność - możliwość zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz konieczność comiesięcznego oznaczania aktywności AlAT i AspAT,
- interakcje z pożywieniem - możliwość interakcji leku z pożywieniem (chelatowanie wielowartościowych kationów, takich jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk),
- nawrót małopłytkowości - możliwe ryzyko krwawienia po przerwaniu leczenia,
- zwiększenie ilości włókien retykuliny w szpiku kostnym,
- możliwe ryzyko nowotworów układu hematopoetycznego związane ze stosowaniem agonistów receptora trombopoetyny.

Wyniki z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w populacji pacjentów po splenektomii uzyskano wyłącznie w oparciu o badania randomizowane: Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE (ELT vs PLC/BSC) oraz dla romiplostymu Kuter 2008a (ROM vs PLC/BSC).

Dane przedstawione w tabelach poniżej ograniczają się do wyników istotnych statystycznie. W przypadku wszystkich pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotności statystycznej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
			ELT	BSC			
Nudności	Bussel 2009	12	6/76 (8)	0/38 (0)	6,584 [0,381; 113,890]	0,079 [0,008; 0,150]	NNH = 12 [6; 133]
	RAISE	30	16/135 (12)	4/61 (7)	1,807 [0,631; 5,181]	0,053 [-0,030; 0,136]	-
	Metaanaliza	12-30	22/211 (10)	4/99 (4)	2,321 [0,874; 6,165]	0,063 [0,004; 0,121]	NNH = 15 [8; 232]
Obrzęk obwodowy	Bussel 2007	12	2/88 (2)	2/29 (7)	0,330 [0,049; 2,236]	-0,046 [-0,144; 0,051]	-
	RAISE	30	2/135 (1)	6/61 (10)	0,151 [0,031; 0,725]	-0,084 [-0,161; -0,006]	NNT = 12 [7; 165]
	Metaanaliza	12-30	4/223 (2)	8/90 (9)	0,198 [0,060; 0,659]	-0,071 [-0,132; -0,010]	NNT = 15 [8; 101]
Wymioty	Bussel 2009	12	4/76 (5)	0/38 (0)	4,558 [0,252; 82,535]	0,053 [-0,011; 0,116]	-
	RAISE	30	10/135 (7)	1/61 (2)	4,519 [0,592; 34,517]	0,058 [0,003; 0,112]	NNH = 17 [8; 311]
	Metaanaliza	12-30	14/211 (7)	1/99 (1)	4,532 [0,858; 23,932]	0,056 [0,014; 0,098]	NNH = 17 [10; 71]
Zapalenie tkanki łącznej	RAISE	30	0/135 (0)	4/61 (7)	0,051 [0,003; 0,926]	-0,066 [-0,132; 0,001]	NNT = 16 [8; 5071]

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

W badaniu Kuter 2008 dane dotyczące profilu bezpieczeństwa raportowano łącznie dla Kuter 2008a (pacjenci po splenektomii) i Kuter 2008b (pacjenci z zachowaną śledzioną). Opisano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy badanej lub grupy kontrolnej. W tabeli poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki istotne statystycznie.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania romiplostymu (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
			ROM	BSC			
Ból mięśni	Kuter 2008	36	9/42 (21)	0/21 (0)	9,72 [0,59; 159,38]	0,21 [0,08; 0,35]	NNH = 4 [2; 13]
Zawroty głowy	Kuter 2008	36	7/42 (17)	0/21 (0)	7,67 [0,46; 128,27]	0,17 [0,04; 0,30]	NNH = 6 [3; 26]
Ból gardłowo-krtaniowy	Kuter 2008	36	6/42 (14)	0/21 (0)	6,65 [0,39; 112,73]	0,14 [0,02; 0,27]	NNH = 7 [3; 52]
Gorączka	Kuter 2008	36	6/42 (14)	0/21 (0)	6,65 [0,39; 112,73]	0,14 [0,02; 0,27]	NNH = 7, [3; 52]

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poza analizą zdarzeń niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do AKL wnioskodawcy, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa agonistów TPO-R i rytuksymabu. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów w AKL wnioskodawcy zidentyfikowano łącznie 20 dokumentów, w tym:

- 1 komunikat dotyczący agonistów TPO-R (eltrombopag i romiplostym),

- 1 komunikat dotyczący eltrombopagu,
- 4 komunikaty dotyczące romiplostymu,
- 14 komunikatów dotyczących rytuksymabu.

Na terenie Stanów Zjednoczonych w okresie 2008–2011 r. stosowanie agonistów TPO-R objęte było specjalnymi programami – CARES dla eltrombopagu i NEXUS (*Network of Experts Understanding and Supporting Nplate and Patients*) dla romiplostymu, w ramach których prowadzono ścisły nadzór w zakresie bezpieczeństwa obu produktów, ze szczególnym uwzględnieniem: zmian w szpiku kostnym, epizodów zakrzepowych, możliwej progresji nowotworów krwi oraz obniżenia poziomu trombocytów po zaprzestaniu brania agonistów TPO-R. Dnia 6 grudnia 2011 r. FDA wydała komunikat, w którym poinformowano o zmianach w Strategii Oceny i Minimalizowania Ryzyka (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS*), na podstawie którego oba produkty (eltrombopag i romiplostym) zostały objęte standardowym monitorowaniem bezpieczeństwa, a pacjenci, lekarze i instytucje opieki zdrowotnej (w tym apteki) zostali zwolnieni z obowiązku rejestracji w ww. programach. Ponadto lekarze zostali zwolnieni z obowiązku składania okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa obu preparatów. [AKL wnioskodawcy, FDA]

Informacje ze strony FDA

FDA w komunikacie wydanym 4 maja 2010 r., powołując się na dane z badania RCT (ELEVATE), informuje o **zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych i/lub zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego** u pacjentów przyjmujących eltrombopag. W wydanym ostrzeżeniu FDA zaleca rozpoczęcie terapii eltrombopagiem od mniejszej dawki (25 mg/dobę) oraz ścisłe monitorowanie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Ponadto zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakrzepicy.

W komunikacie wydanym w lutym 2014 roku zwracano uwagę na:

- zwiększone ryzyko działań niepożądanych, w tym dekomensacji czynności wątroby potencjalnie prowadzącej do zgonu oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych, w przypadku pacjentów leczonych eltrombopagiem w skojarzeniu z terapią opartą na interferonie;
- możliwe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz konieczności comiesięcznego oznaczania aktywności AlAT i AspAT.

[Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm207394.htm> (data dostępu 05.06.2014 r.)]

Wyżej opisane ostrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w zapisach zarówno amerykańskiej, jak i europejskiej ChPL dla eltrombopagu.

Informacje ze stron EMA, URPL i MHRA

Nie odnaleziono żadnych komunikatów w kwestii bezpieczeństwa na stronach EMA, URPL i MHRA.

Informacje z bazy *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 407 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Revolade (do maja 2014 r.). Do najczęściej zgłaszanych należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia naczyniowe.

[Źródło: <http://www.adrreports.eu/>, (data dostępu: 05.06.2014 r.)]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej eltrombopag we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Na podstawie analizy wskazań rejestracyjnych, wytycznych klinicznych i refundacyjnych stwierdzono, że komparatorami dla eltrombopagu w zdefiniowanej populacji docelowej (dorośli chorzy z ITP, u których wykonano splenektomię), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej są romiplostym (produkt leczniczy Nplate) oraz w zastosowaniu *off-label* rytuksymab (produkt leczniczy MabThera). Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z aktywnymi komparatorami. Odnaleziono badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z PLC/BSC: dla eltrombopagu jest to 5 badań (3 badania RCT i 2 nRCT), dla romiplostymu – 3 (1 RCT i 2 nRCT), a dla rytuksymabu 9 badań nRCT.

Z powodu braku randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w terapii ITP u pacjentów po zabiegu splenektomii odrzucono możliwość porównania pośredniego eltrombopagu z

rytuksymabem. Natomiast w przypadku porównania pośredniego między eltrombopagiem i romiplostyem pomimo zbliżonej długości okresu obserwacji badań klinicznych RAISE i Kuter 2008a – wykonana szczegółowa ocena homogeniczności wykazała istnienie znacznej heterogeniczności pod względem populacji między badaniami (znaczne różnice w zakresie charakterystyki wyjściowej badanej populacji, jak również w zakresie raportowanych punktów końcowych oraz ich analizy statystycznej) wobec czego przeprowadzenie porównania pośredniego ELT vs ROM uznano za niezasadne i nie zostało one uwzględnione w analizie.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność eltrombopagu względem PLC/BSC została oceniona na podstawie 3 badań RCT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) i 2 nRCT (EXTEND i REPEAT). Badania randomizowane włączone do analizy skuteczności są jakości dobrej (4 na 5 pkt. w skali Jadad) - Bussel 2007 i Bussel 2009, lub bardzo dobrej (5/5 pkt. w skali Jadad) – RAISE. Badania nierandomizowane posiadają dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenioną w skali Sutcliffe na 7 pkt (na 9 możliwych).

Wyniki badań randomizowanych wskazują, że w populacji po splenektomii ELT w porównaniu z BSC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej **wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie**:

- po 6 tygodniach terapii (RR = 4,30 [1,69; 10,90]),
- co najmniej raz w trakcie trwania badania (OR = 6,02 [1,31; 27,57]),
- trwałej lub przejściowej (RR = 4,22 [1,17; 15,20]).

ELT w porównaniu do BSC w sposób znamieny statystycznie **redukuje ryzyko wystąpienia krwawień istotnych klinicznie, stopnia 2-4 wg WHO** (RR = 0,53 [0,34; 0,83]). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie krwawień stopnia ≥ 2 oraz stopnia ≥ 3 wg CTCAE. Pacjenci stosujący ELT w porównaniu do grupy otrzymującej BSC znamieny statystycznie **rzadziej wymagali zastosowania terapii ratunkowej** (RR = 0,46 [0,23; 0,92]). Analiza bezpieczeństwa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego.

W badaniach nierandomizowanych odpowiedź na leczenie w trakcie terapii uzyskało 80% pacjentów, odpowiedź trwała wystąpiła u 57%, natomiast odpowiedź trwałą lub przejściową odnotowano u 83% pacjentów. Wyniki te wydają się nieco korzystniejsze niż uzyskane w badaniach RCT, w których odpowiedź na leczenie uzyskiwało od 51% do 70% pacjentów leczonych ELT (w zależności od definicji punktu końcowego). W badaniach nierandomizowanych nie raportowano danych na temat krwawień oraz zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z przewlekłym ITP po splenektomii.

Schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany zarówno w europejskiej jak i amerykańskiej praktyce klinicznej – pozytywne rekomendacje kliniczne: międzynarodowych ICR i ISTH, kanadyjskiego HC, amerykańskiego ASH, brytyjskiego NICE, francuskiego HAS, niemieckiego DGHO oraz także polskiego PTHiT. Jedynie francuski Prescrire nie rekomenduje stosowania eltrombopagu.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie opracowania odnoszące się bezpośrednio do eltrombopagu dostępne w postaci pełnych tekstów.

Tabela 28. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Boyers 2012 źródło finansowania: NIHR Health Technology Assessment Programme	Wielka Brytania; perspektywa płatnika publicznego	eltrombopag vs. BSC	Analiza kosztów-użyteczności w 26-tygodniowym horyzoncie czasowym. Pacjenci z przewlekłą immunologiczną lub idiopatyczną małopłytkowością po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	Inkrementalny koszt uzyskania QALY dla ELT w porównaniu z BSC: Pacjenci po splenektomii 77 496 £ Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii 90 471 £
Lee 2013 źródło finansowania: Amgen Europe	Irlandia; perspektywa płatnika publicznego	romiplostym vs. eltrombopag lub BSC	Analiza kosztów-efektywności, analiza kosztów użyteczności w dożywnym horyzoncie czasowym. Pacjenci po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	ROM vs. ELT Koszty inkrementalne: -13 258 € Zyskane LY: 0,73 Zyskane QALY: 0,76 ICUR: dominacja ROM ROM vs. BSC Koszty inkrementalne: -22 673 € Zyskane LY: 1,13 Zyskane QALY: 1,17 ICUR: dominacja ROM

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest porównanie efektywności i kosztów zastosowania eltrombopagu (ELT), romiplostymu (ROM), leczenia podtrzymującego (BSC) oraz rytuksymabu (RTX) w terapii dorosłych pacjentów z ITP po niepowodzeniu splenektomii i leczenia farmakologicznego (np. immunoglobulin lub kortykosteroidów).

Populacja

Docelowa populacja uwzględniona w analizie to pacjenci z poziomem płytek niższym niż 30 tys./mcl krwi i z objawami skazy krwotocznej, u których nie uzyskano odpowiedzi na inne terapie, np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny.

Porównywane interwencje

Lek Revolade (**eltrombopag**), porównywano z następującymi komparatorami:

- **BSC** – najlepsze leczenie podtrzymujące obejmujące podawanie leków immunosupresyjnych oraz glikokortykosteroidów (w analizie uwzględniono podawanie azatiopryny w dawce 150 mg dziennie);
- lek Nplate (**romiplostym**) - agonista trombopoetyny o odmiennym od eltrombopagu mechanizmie działania, obecnie w Polsce nierefundowany. Przyjęto dawkowanie
- lek MabThera (**rytuksymab**) – obecnie stosowany w Polsce *off-label*. Uwzględniono dawkowanie w cyklach w postaci

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Sposób dawkowania ELT i ROM opracowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych i badań obserwacyjnych. Przyjęto, że dawkowanie nie ma wpływu na skuteczność terapii, a wielkość stosowanych dawek wpływa jedynie na koszty terapii.”

Komentarz analityka AOTM:

Należy mieć na uwadze, że założenie odnośnie braku wpływu wysokości dawki na skuteczność terapii może wpływać na obniżenie wiarygodności analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Jednak w przypadku porównania ELT vs BSC dane odnośnie skuteczności i dawkowania pochodzą z badania RAISE, więc powyższe założenie nie powinno stanowić ograniczenia. Dodatkowo należy zauważyć, że autorzy AE wnioskodawcy przyjęli konserwatywne założenie, że w ramieniu BSC stosowana jest jedynie azatiopryna (badanie RAISE nie ograniczało możliwości stosowania leków w tym ramieniu jedynie do tej interwencji), jako opcja terapeutyczna generująca najniższe koszty.

Wyniki zdrowotne

Dla porównania ELT vs BSC bazowano na wynikach badania RAISE, w którym wykazano, że eltrombopag przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych w populacji po niepowodzeniu splenektomii wyrażonych:

- wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie:
 - po 6 tygodniach terapii (RR = 4,30 [1,69; 10,90]),
 - co najmniej raz w trakcie trwania badania (OR = 6,02 [1,31; 27,57]),
 - trwałej lub przejściowej (RR = 4,22 [1,17; 15,20]);
- **redukcją ryzyka krwawień** stopnia 2–4. wg WHO - istotnych klinicznie (RR = 0,53 [0,34; 0,83]),
- **zmniejszeniem częstości stosowania terapii ratunkowej** (RR = 0,46 [0,23; 0,92]).

Dla pozostałych komparatorów (ROM, RTX) niemożliwe było przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej.

Częstość występowania krwawień oceniana była w analizie klinicznej, jednak nie było możliwe na jej podstawie określenie zależności pomiędzy krwawieniami a odpowiedzią na leczenie. Z tego powodu, w celu modelowania wyników klinicznych w horyzoncie przekraczającym horyzont badań, przeprowadzono niezależne obliczenia - występowanie krwawień w modelu uzależnione jest od uzyskania przez pacjenta odpowiedzi na leczenie.

Jakość życia pacjentów związana z przebiegiem choroby uwzględniona została poprzez przypisanie odpowiednich wartości użyteczności do stanów uwzględnionych w modelu. Wartości te, w wariancie podstawowym analizy, przyjęto na podstawie publikacji Arnold 2009. Wartości przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 29.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów: ELT vs BSC.

Analiza minimalizacji kosztów: ELT vs ROM.

Komentarz analityka AOTM:

Na podstawie analizy klinicznej nie można jednoznacznie stwierdzić, że efekty porównywanych technologii (ELT vs ROM) są takie same. Założenie o braku różnic porównywanych technologii wynika z braku możliwości przeprowadzenia ich pośredniego porównania. Dlatego przyjęcie takiego założenia wydaje się być obciążone bardzo dużą niepewnością i podważa wiarygodność przeprowadzonej na jego podstawie analizy minimalizacji kosztów.

Zestawienie kosztów – konsekwencji: ELT vs ROM oraz ELT vs RTX.

Wnioskując na podstawie zestawienia kosztów – konsekwencji należy mieć na uwadze, zgodnie z autorami AE wnioskodawcy, że „Ewentualne różnice efektywności mogą wynikać z różnic pomiędzy populacjami w badaniach uwzględnionych w ocenie skuteczności terapii, dlatego w analizie (kosztów – konsekwencji – *przyp. analityka*) odstąpiono od obliczania wyników inkrementalnych. W szczególności, badania, w oparciu o które określona została efektywność rytuksymabu obejmowały wyłącznie badania nierandomizowane.”

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 10-cio letnim horyzoncie czasowym. Horyzont ten pozwala na uwzględnienie skuteczności porównywanych terapii w długoterminowej perspektywie czasu, jednak zmusza do ekstrapolacji wyników badań poza okres ich obserwacji. Ekstrapolacja wyników może być obarczona błędem, co obniża wiarygodność przeprowadzonej analizy, jednak ze względu na brak długoterminowych danych podejście takie jest w pełni uzasadnione.

Koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Pominięto koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie, ponieważ ze względu na charakter porównywanych interwencji należą one do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie będzie miało wpływu na ostateczny wynik analizy. Nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych analizowanych leków. Ostatecznie, w ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie:

- koszty leków,
- koszty świadczeń związanych z terapią (wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje),
- koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia),
- koszty leczenia ratunkowego.

Koszty leczenia ratunkowego określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii w 2013 r.

Koszty leczenia BSC ustalono na poziomie kosztu leczenia azatiopryną. Zgodnie z AE wnioskodawcy: „Wśród schematów leczenia stosowanych w populacji docelowej, zgodnie z danymi z badania ankietowego dla terapii azatiopryną wskazywano najdłuższy czas stosowania leku. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że poza wlewami IVIG, rytuksymabem, cyklosporyną i wlewami GKS wszystkie stosowane interwencje (leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy) mają bardzo zbliżony koszt i wybór konkretnego schematu ma znaczenie drugorzędne.”

Ceny preparatu Revolade (eltrombopag) uzyskano od wnioskodawcy, przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 29. Ceny leku Revolade (eltrombopag) uwzględnione w AE wnioskodawcy

Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Revolade – [redacted]	28 tabletek	25 mg	[redacted]	[redacted]
Revolade – [redacted]			[redacted]	[redacted]
Revolade – [redacted]	28 tabletek	50 mg	[redacted]	[redacted]
Revolade – [redacted]			[redacted]	[redacted]

Koszt opakowania preparatu Nplate (romiplostym) oszacowano na podstawie danych z przetargów szpitalnych (przyjęto cenę brutto opakowania 0,25 mg 1 fiol. 5 ml + zestaw do rozpuszczenia na poziomie 2 686,50 PLN; co jest zgodne z ceną odnalezioną przez analityków AOTM w portalu Medycyna Praktyczna - <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=26239>, dostęp dnia 3 czerwca 2014 r.). W analizie przyjęto założenie, że koszty będą naliczane na podstawie rzeczywistego zużycia leków (nie uwzględniono kosztów niewykorzystanych pozostałości).

Koszty azatioporyny oszacowano zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (aktualne na dzień składana AWA). Również koszt rytuksymabu określono w oparciu o to Obwieszczenie, pomimo faktu, że lek nie jest systemowo refundowany we wskazaniu plamica małopłytkowa. Preparat dostępny jest najprawdopodobniej w ramach chemioterapii niestandardowej i dla potrzeb analizy założono, że poziom jego finansowania w ramach tego rozwiązania jest identyczny jak poziom finansowania rytuksymabu w programach lekowych dla tego leku.

Świadczenia związane z terapią ELT mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym oraz w ramach hospitalizacji (w tym – hospitalizacji jednodniowej). Jednak w związku ze sposobem podania (tabletki) przyjęto założenie, że odpowiednim trybem dla realizacji tego świadczenia będzie tryb ambulatoryjny. W analizie założono, że terapia wszystkich pacjentów, którzy leczeni będą ELT związana będzie z 1 wizytą ambulatoryjną raz na 4 tygodnie. **Odmienne niż w przypadku ELT, założono, że każda iniekcja romiplostymu realizowana jest w ramach świadczenia hospitalizacji jednodniowej.** W przypadku pacjentów objętych opieką standardową lub leczonych rytuksymabem założono, że monitorowanie leczenia ogranicza się do jednej wizyty specjalistycznej raz na 4 tygodnie. Założenie to zgodne jest z wynikami

ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów. Przyjęto, że świadczenie związane z kontynuacją terapii i oceną stanu zdrowia pacjenta nie wymaga realizacji dodatkowych procedur i badań poza podstawowymi badaniami (np. poziom płytek we krwi) i że wizyty rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (najniższy koszt za poradę).

Koszty realizacji świadczeń związanych z terapią eltrombopagiem w ramach programu lekowego ustalono na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego dotyczącego leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej eltrombopagiem, natomiast w przypadku romiplostymu - projektu terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej z roku 2011 (programy te są do siebie zbliżone odnośnie kryteriów włączenia/wyłączenia oraz diagnostyki i monitorowania leczenia; szczegóły odnośnie stosowania ROM: dawkowanie zgodne z ChPL; badania przy kwalifikacji: morfologia krwi, oznaczenie AspAT, AIAT, kreatyniny oraz bilirubiny; monitorowanie leczenia: oznaczenie liczby płytek krwi co tydzień do czasu uzyskania stałej liczby (≥ 50 G/l) utrzymującej się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki lub ustabilizowanie się liczby płytek na poziomie niższym, ale wyższym o 10G/l od poziomu wyjściowego, następnie oznaczenie liczby płytek należy przeprowadzić raz w miesiącu).

Dla interwencji aktualnie dostępnych w ramach systemu finansowania publicznego wyceny wykorzystanych świadczeń określono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ (Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna; Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne; Zarządzenie Nr 93/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – wartości kosztów aktualne na dzień przekazywania AWA).

Dane dotyczące leczenia powikłań ITP – tj. różnego rodzaju krwawień określono na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów w roku 2009. Uzyskane z ankiety częstości występowania poszczególnych typów krwawień występujących w ITP powiązano z odpowiadającymi im grupami JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów).

Dyskontowanie

Przyjęto następujące stopy dyskontowe: 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych. Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu.

Inne założenia

Średni wiek pacjenta wykorzystany do modelowania przyjęto na poziomie [redacted]. Odsetek mężczyzn przyjęto na poziomie [redacted], średnia masa ciała – [redacted], średnia powierzchnia ciała – [redacted]. W analizie nie uwzględniano innych charakterystyk początkowych pacjentów takich, jak początkowy poziom płytek krwi czy choroby współistniejące.

W analizie zastosowano korektę do połowy cyklu jedynie w odniesieniu do wyników zdrowotnych (uwzględnienie takiej korekty w odniesieniu do kosztów mogłoby skutkować zniżeniem kosztów poszczególnych terapii).

Schemat postępowania w przypadku wystąpienia krwawień, jaki opracowano w celu obliczenia kosztów związanych z powikłaniami małopłytkowości, oparty został na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród hematologów w roku 2009.

W podstawowym wariancie analizy założono, że prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi niezwiązane z krwawieniami jest równe zero dla wszystkich analizowanych terapii.

Przyjęto założenie, że wystąpienie krwawienia jest równoważne utracie odpowiedzi na leczenie.

[redacted]

[redacted]

Analiza wrażliwości

Jako, że parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób przewidzieć autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną analizę wrażliwości. W tabeli 29 przedstawiono wartości poszczególnych parametrów przyjętych w analizie

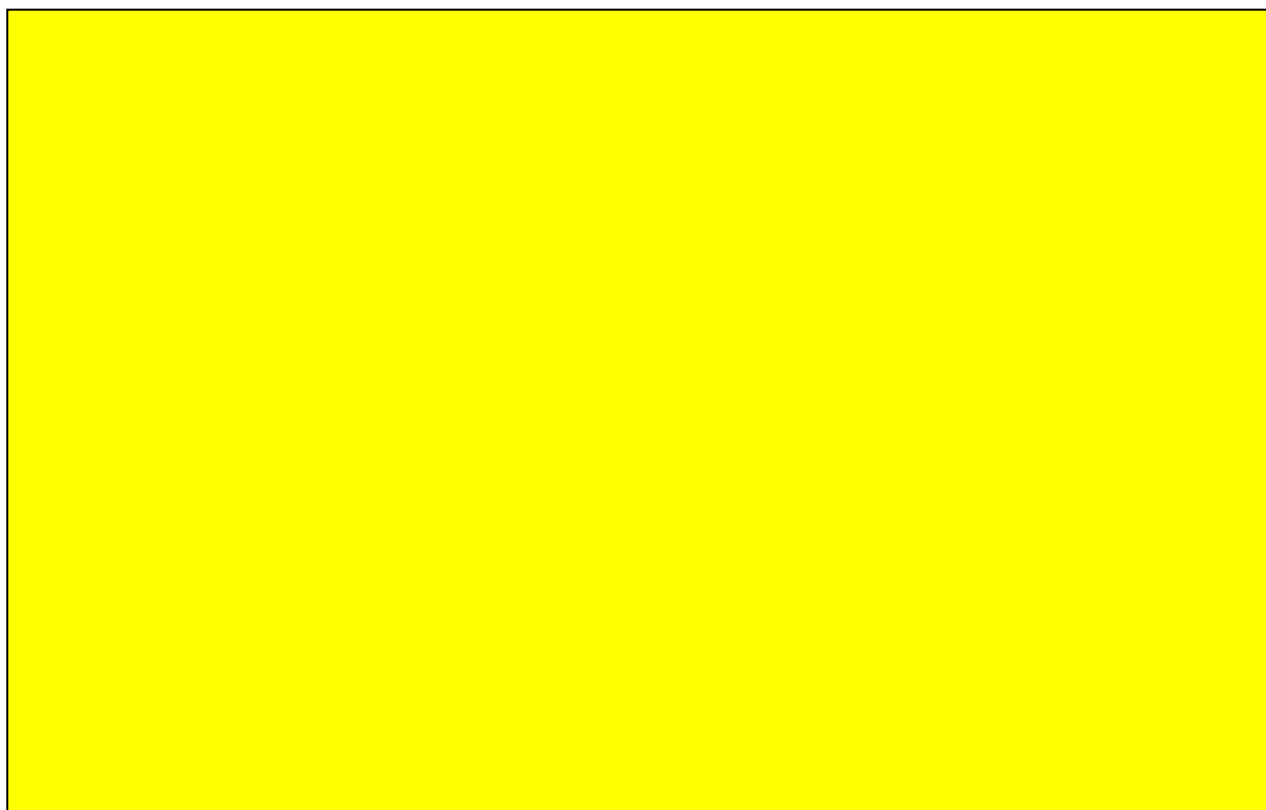
podstawowej oraz ich rozkłady i odchylenia standardowe, które posłużyły do wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości.

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów obarczonych największą niepewnością oraz dla tych, dla których nie można było przypisać żadnego rozkładu.

Model

W celu przeprowadzenia symulacji wykorzystano model Markowa. Obliczenia dla wszystkich porównań bazowały na analizie probabilistycznej. Przyjęto założenie, że długość cyklu wynosi 4 tygodnie. Między kolejnymi przejściami pacjenci znajdują się w stanie, do którego uprzednio weszli, ponosząc wszystkie konsekwencje włączenia do danej klasy w modelu (określony stan zdrowia, użyteczność, koszty). Zasady poruszania się pacjentów w obrębie modelu określone są przez prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami. Schemat wykorzystanego modelu przedstawiono poniżej.

Schemat 1. Struktura wykorzystanego modelu Markowa



Symulacja kohorty pacjentów rozpoczyna się poprzez przypisanie ich do początkowego stanu „Leczenie – pierwszy cykl terapii”. Następnie w kolejnych cyklach, część pacjentów zgodnie z rozkładami prawdopodobieństwa przechodzi do któregoś z pozostałych stanów w modelu. Pacjent pozostaje w danej linii terapii do czasu wystąpienia jednego ze zdarzeń:

- zgon – przejście do stanu „Zgon”,
- wystąpienie krwawień – przejście do stanu „Krwawienia WHO3”, „Krwawienia WHO4” lub „Zgon z powodu krwawienia”,
- przerwanie terapii z powodu niezyskania odpowiedzi na leczenie w założonym okresie oczekiwania na tę odpowiedź.

W stanach „Krwawienia WHO3” i „Krwawienia WHO4” pacjent przebywa zasadniczo przez jeden cykl modelu. Ze stanów tych pacjenci przechodzą do kolejnej linii terapii (jeśli dopuszczona została taka możliwość), pozostają na danym poziomie schematu leczenia (jeśli linia leczenia, w czasie której wystąpiło krwawienie jest ostatnią dopuszczalną w założonym schemacie terapii), bądź przechodzą do stanu „Powikłania po krwawieniach”. Możliwa jest ponadto sytuacja, w której zdarzenia krwotoczne wystąpią bezpośrednio po sobie, wówczas pacjent ponownie przechodzi do któregoś ze stanów odpowiadających

krwawieniom. W wariancie podstawowym modelu założono, że pacjenci stosują tylko jedną linię leczenia i po niepowodzeniu takiej terapii pozostają w stanie braku odpowiedzi.

W poniższej tabeli zebrano wartości poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wraz z ich rozkładami wykorzystanymi w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 30. Wartości i rozkłady parametrów modelu

Parametr	Wartość deterministyczna (wariant podstawowy)	SD/wartość min-max	Rozkład
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu w 1 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu w 2 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu w 3 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie romiplostymu w 1 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie romiplostymu w 2 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie romiplostymu w 3 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie BSC w 1 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie BSC w 2 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie BSC w 3 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie rytuksymabu w 1 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie rytuksymabu w 2 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie rytuksymabu w 3 cyklu leczenia	■	■	■
Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 3 – poziom płytek powyżej 50 tys. na mcl krwi	■	■	■
Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 3 – poziom płytek poniżej 50 tys. na mcl krwi	■	■	■
Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 4 – poziom płytek powyżej 50 tys. na mcl krwi	■	■	■
Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 4 – poziom płytek poniżej 50 tys. na mcl krwi	■	■	■
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi	■	■	■
Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku krwawienia w stopniu WHO 3	■	■	■
Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku krwawienia w stopniu WHO 4	■	■	■
Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniu w stopniu WHO 3	■	■	■
Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniu w stopniu WHO 4	■	■	■
Czas Odpowiedzi RTX	■	■	■
Koszty Leczenia ELT na 1 cykl	■	■	■
Koszty Leczenia ROM na 1 cykl	■	■	■
Koszty Leczenia RTX na 1 cykl (4 podania leku)	■	■	■

Parametr	Wartość deterministyczna (wariant podstawowy)	SD/wartość min-max	Rozkład
Koszty Leczenia BSC na 1 cykl			
Koszty Leczenia Ratunkowego			
Koszty Krwawienia WHO3			
Koszty Krwawienia WHO4			
Koszty Powikłania			
Koszty Zgon Krwawienia			
Koszty Zgon Tablete			
Koszt wizyty ambulatoryjnej w ramach PL/TPZ			
Koszt hospitalizacji w ramach PL/TPZ			
Koszt porady specjalistycznej			
Koszt punktu w leczeniu szpitalnym			
Koszt punktu w leczeniu ambulatoryjnym			
Użyteczność stanu - remisja choroby			
Użyteczność stanu - 1. cykl leczenia			
Użyteczność stanu - 2. cykl leczenia			
Użyteczność stanu - 3. cykl leczenia			
Użyteczność stanu - kolejny cykl leczenia, brak remisji			
Użyteczność stanu - krwawienia w stopniu WHO 3			
Użyteczność stanu - krwawienia w stopniu WHO 4			
Użyteczność stanu - zgon z powodu krwawienia			
Użyteczność stanu - powikłania po krwawieniach			
Użyteczność stanu - zgon niezwiązany z małopłytkowością			
Użyteczność stanu - zmiana terapii			

Ograniczenia według wnioskodawcy

Według analizy wnioskodawcy:

- „Definicja populacji docelowej – w badaniach klinicznych leczeni byli pacjenci, u których poziom płytek we krwi był niższy niż 30 tys./mcl krwi, podczas gdy warunkiem kwalifikacji do programu lekowego jest poziom płytek niższy niż 30 tys./mcl krwi oraz objawy szczy krwotocznej. Takie zawężenie wskazuje, że do programu lekowego włączani są pacjenci ze szczególnie wysokim ryzykiem krwawień, podczas gdy do badań klinicznych – ogólna populacja pacjentów nieodpowiadających na leczenie (w której prawdopodobnie ryzyko krwawień jest niższe).
- Zakres interwencji stosowanych jako leczenie podtrzymujące – w badaniach klinicznych zakres interwencji stosowanych jako leczenie podtrzymujące ograniczony został do kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych przyjmowanych w stałych dawkach. W rzeczywistości, leczenie podtrzymujące

może również opierać się na przykład na cyklicznych wlewach dożylnych kortykosteroidów lub immunoglobulin, co zostało wykazane w przeprowadzonym badaniu ankietowym. Zastosowanie takich schematów leczenia wiąże się prawdopodobnie ze znacznie wyższą efektywnością (i wyższą toksycznością terapii w przypadku wlewów GKS) oraz z wielokrotnie wyższym kosztem niż w przypadku terapii dopuszczonych do stosowania w badaniach klinicznych.

- Odpowiedź na leczenie – w badaniach punkty końcowe opisujące odpowiedź na leczenie zorientowane były na poziom płytek 50 tys./mcl krwi. W programie lekowym dla kontynuacji terapii wystarczający jest wzrost dotychczasowego poziomu płytek (<30 tys./mcl krwi) o 10 tys./mcl krwi i brak objawów skazy krwotocznej. Brak odpowiednich danych klinicznych uniemożliwia oceny korzyści zdrowotnych, jakie towarzyszą takiej poprawie stanu zdrowia.”
- Brak badań porównujących bezpośrednio analizowane interwencje (ELT vs ROM, ELT vs RTX), brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy pośredniej efektywności wymienionych preparatów.
- Niewielka liczba badań oceniających efektywność analizowanych leków i relatywnie krótki czas obserwacji pacjentów w tych badaniach.
- Dane dotyczące rytuksymabu pochodzą wyłącznie z badań obserwacyjnych, założony w analizie czas trwania odpowiedzi na rytuksymab określony został w znacznej mierze arbitralnie.
- W poszczególnych odnalezionych badaniach w sposób odmienny definiowana była odpowiedź na leczenie. Wyznaczona na podstawie przyjętych uproszczeń efektywność analizowanych interwencji może być obciążona pewnym błędem i ewentualne różnice w faktycznej skuteczności analizowanych leków mogą potencjalnie znacznie zmieniać wyniki analizy.
- Do estymacji prawdopodobieństwa rozkładu wystąpienia krwawień posłużono się badaniami opartymi na drugorzędowym punkcie końcowym (poziom płytek we krwi) przeprowadzanymi w populacji o różnych profilach stosowanych interwencji (...). Należy uwzględnić możliwość, że populacje chorych leczonych konkretnymi analizowanymi opcjami terapeutycznymi mogą różnić się pod względem częstości występowania krwawień od populacji, w oparciu o którą obliczane było prawdopodobieństwo poważnych krwotoków przy tych samych osiągniętych wartościach poziomu płytek we krwi.
- Przeszukiwanie baz informacji medycznej przeprowadzone w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa krwawień prowadzone było w sposób niesystematyczny.
- Charakterystyka śmiertelności związanej z krwawieniami poszczególnych stopni skali WHO została oparta o arbitralnie ustalone założenia o częstości zgonów w przypadku poważnego krwotoku. Brak danych odnośnie ryzyka zgonu powiązanego z krwawieniem o danym stopniu ciężkości uniemożliwił oszacowanie w sposób wiarygodny parametru charakteryzującego to ryzyko. Rzeczywista śmiertelność związana z poważnymi krwawieniami może istotnie odbiegać od śmiertelności implementowanej w modelu, co może potencjalnie zmieniać w pewnym zakresie wyniki analizy.
- W modelu nie uwzględniono krwawień w stopniach 1-2 skali WHO. Przyjęto, że krwawienia te nie wpływają w sposób znaczący na koszty terapii, a obniżona użyteczność stanu zdrowia związana z tymi krwawieniami jest już ujęta w ogólnej obniżonej użyteczności pacjentów z małopłytkowością.
- W przeprowadzonej analizie nie uwzględniono następujących rodzajów krwawień: krwawienia z rany pooperacyjnej, nadmiernej okołozabiegowej utraty krwi oraz krwawień pourazowych, niewspółmiernych do ciężkości urazu. W przypadku tych rodzajów krwawień, jako tryb postępowania zawsze (dla krwawień o stopniu ciężkości WHO 3 oraz WHO 4) wskazywane było leczenie szpitalne, przy czym nieznaną przyczyną zdarzenia krwotocznego uniemożliwia przypisanie do niego odpowiedniej grupy JGP. Ponadto nie istnieje możliwość wyznaczenia częstości takich zdarzeń u pacjentów z ITP.
- Model nie umożliwia przejścia ze stanu powikłania do stanów innych niż zgon. W rzeczywistości, wpływ krwawienia na jakość życia chorego i ponoszone koszty po pewnym czasie może słabnąć, z drugiej strony, również u pacjentów w tym stanie mogą występować ponowne krwawienia. Ze względu jednak na niewielką grupę chorych, którzy przechodzą do stanu powikłania i relatywnie krótki czas przebywania w tym stanie (czas średni na pacjenta w modelu), założono upraszczająco, że pacjenci pozostają w nim aż do zgonu (albo końca założonego horyzontu analizy). Dodatkowo, metodologia obliczania kosztów leczenia tych powikłań uwzględnia wydatki ponoszone na ewentualne przyszłe zdarzenia krwotoczne, więc koszt tych zdarzeń jest, pośrednio, uwzględniony w modelu. Obniżona użyteczność tego stanu sprawia natomiast, że nie faworyzuje on pod względem jakości życia chorych z powikłaniami względem tych, u których występują krwawienia.

- Przyjęto koszt leczenia udaru, jako koszt leczenia (hospitalizacji i rehabilitacji) krwawień wewnątrzczaszkowych, ze względu na brak dokładnych danych dotyczących leczenia krwawień wewnątrzczaszkowych.
- W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z działaniami niepożądanymi analizowanych terapii (brak danych o statystycznie istotnych różnicach pomiędzy terapiami). W ten sposób zaniżone zostały koszty terapii dla wszystkich uwzględnionych opcji leczenia. Nieuwzględnienie w opracowaniu działań niepożądanych skutkuje ponadto potencjalnym zawyżaniem użyteczności przypisywanych pacjentom w modelu.
- Częstość leczenia ratunkowego oparto na danych z analizy raportu HTA dla eltrombopagu przygotowanej dla NICE, przy czym bezpośrednio przedstawione w tej publikacji dane dotyczą jedynie państw z PKB per capita > 20 tys. £. Dla obliczenia prawdopodobieństwa zastosowania leczenia ratunkowego w populacji pacjentów w pozostałych regionach konieczne było zastosowanie dodatkowych obliczeń, w których nie wszystkie parametry mogły być określone precyzyjnie.
- Koszt leczenia ratunkowego określono na podstawie informacji o interwencjach doraźnych zastosowanych u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii opisanych przez lekarzy biorących udział w badaniu ankietowym z roku 2013. Interwencje te obejmowały przetoczenia krwi lub jej składników, wlewy immunoglobulin lub sterydów. Formalnie w badaniu RAISE, w którym scharakteryzowano zakres dostępnych interwencji ratunkowych możliwe było zastosowanie jako leczenia ratunkowego zwiększenia dawki przyjmowanego leku (interwencja o niewielkim koszcie), jednak dane z tego badania, spójne z liczbą epizodów leczenia ratunkowego, które zostały wykorzystane w obliczeniach wskazują, że takie rozwiązania nie były stosowane. Z drugiej strony, w analizie nie uwzględniono zróżnicowania na typ leczenia ratunkowego w zależności od poziomu płytek, przy którym leczenie to zostało zastosowane. Prawdopodobnie przy wyższym poziomie płytek we krwi można zastosować tańsze leczenie ratunkowe. Pominięcie tego rozróżnienia jest założeniem konserwatywnym w zakresie porównań z BSC i rytuksymabem, natomiast może przyczyniać się do faworyzowania rozważanej interwencji w porównaniu z romiplostymem.
- Z powodu braku odpowiednich danych założono, że dawka przyjmowanych stale leków jest niezmienna w ciągu życia chorego. W rzeczywistości wartość ta może być dynamicznie dopasowywana w trakcie terapii. Dotyczyć to może nie tylko dostosowania dawki przy inicjacji leczenia (które w kontekście wieloletniej analizy ma minimalne znaczenie), ale również potencjalnych zmian dawki w dłuższym okresie stosowania leku.
- Dawkowanie leków podawanych przy wybranych krwawieniach, w przypadku, gdy nie udało się go ustalić na podstawie publikacji dotyczących leczenia krwawień i informacji uzyskanych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii, przyjęto na poziomie dawki DDD.
- W przypadku romiplostymu wysokość refundacji oszacowano na podstawie opublikowanych wyników przetargów szpitalnych. W rzeczywistości cena preparatu w przypadku jego refundacji może być określona odmiennie.
- Wartości użyteczności przyjęte w wariancie głównym są określone z badania dotyczącego jakości życia w przypadku terapii ROM oraz przyjęcia metody leczenia na zasadzie „W&R”. Nie odnaleziono badań dotyczących jakości życia podczas stosowania ELT. Do analizy przyjęto wyniki wyznaczone łącznie dla ROM i W&R, spodziewając się, że są najbardziej zbliżone do średniej jakości życia w ITP (z występowaniem krwawień lub bez) niezależnej od sposobu terapii i zastosowanych leków.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK / ?	<p>Dla porównania z BSC przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, co jest prawidłowym podejściem.</p> <p>Dla porównania z ROM przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Na podstawie analizy klinicznej nie można jednoznacznie stwierdzić, że efekty porównywanych technologii (ELT vs ROM) są takie same. Założenie o braku różnic porównywanych technologii wynika z braku możliwości przeprowadzenia ich pośredniego porównania. Dlatego przyjęcie takiego założenia wydaje się być obciążone bardzo dużą niepewnością i podważa wiarygodność przeprowadzonej na jego podstawie analizy. Dodatkowo dla porównania ROM vs ELT przeprowadzono zestawienie kosztów-konsekwencji.</p> <p>Dla porównania z RTX, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z ELT, autorzy AE wnioskodawcy wykonali zestawienie kosztów - konsekwencji</p>
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / ?	W analizie klinicznej wykazano przewagę eltrombopagu nad BSC, jednak dla pozostałych komparatorów (ROM, RTX) nie możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego ani pośredniego.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono.

Wyniki dla porównania ELT vs ROM – analiza minimalizacji kosztów

Na podstawie analizy klinicznej nie można jednoznacznie stwierdzić, że efekty porównywanych technologii (ELT vs ROM) są takie same. Założenie o braku różnic porównywanych technologii wynika z braku możliwości przeprowadzenia ich porównania ilościowego. Dlatego przyjęcie takiego założenia wydaje się być obarczone bardzo dużą niepewnością i podważa wiarygodność przeprowadzonej na jego podstawie analizy minimalizacji kosztów.

Uwzględnione zostały równolegle dwie opcje obliczania kosztu ROM – obliczenie wyłącznie kosztu leku podanego konkretnemu pacjentowi lub uwzględnienie również kosztu niezaużytych części opakowań (po otwarciu opakowania preparatu Nplate, leku nie można przechowywać dłużej niż 24h).

Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ELT z ROM z perspektywy płatnika publicznego, w 10-cio letnim horyzoncie czasowym

Kryterium	Opis	Opis		Opis	
		Opis	Opis	Opis	Opis
Kryterium					
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
Kryterium					
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis



Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ELT z ROM z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent), w 10-cio letnim horyzoncie czasowym

Kryterium	Opis	Opis		Opis	
		Opis	Opis	Opis	Opis
Kryterium					
Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki dla porównania ELT vs ROM – zestawienie kosztów – konsekwencji

Wyniki tej analizy należy traktować wyłącznie jako zestawienie konsekwencji stosowania porównywanych terapii. Ewentualne różnice efektywności mogą wynikać z różnic pomiędzy populacjami w badaniach.

Uwzględnione zostały równoległe dwie opcje obliczania kosztu ROM – obliczenie wyłącznie kosztu leku podanego konkretnemu pacjentowi lub uwzględnienie również kosztu niezużytych części opakowań (po otwarciu opakowania preparatu Nplate, leku nie można przechowywać dłużej niż 24h).

Tabela 37. Zestawienie kosztów - konsekwencji dla ELT i ROM z perspektywy płatnika publicznego, w 10-cio letnim horyzoncie czasowym

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki dla porównania ELT vs RTX – zestawienie kosztów – konsekwencji

Wyniki tej analizy należy traktować wyłącznie jako zestawienie konsekwencji stosowania porównywanych terapii. Ewentualne różnice efektywności mogą wynikać z różnic pomiędzy populacjami w badaniach oraz z faktu, że ocena rytuksymabu przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych.

Tabela 39. Zestawienie kosztów - konsekwencji dla ELT i RTX z perspektywy płatnika publicznego, w 10-cio letnim horyzoncie czasowym

ELT		
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
RTX		
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX

Tabela 40. Zestawienie kosztów - konsekwencji dla ELT i RTX z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent), w 10-cio letnim horyzoncie czasowym

ELT		
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
ELT	ELT	ELT
RTX		
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX
RTX	RTX	RTX

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy było porównanie efektywności i kosztów zastosowania eltrombopagu (ELT), romiplostymu (ROM), leczenia podtrzymującego (BSC) oraz rytuksymabu (RTX) w terapii dorosłych pacjentów z ITP po niepowodzeniu splenektomii i leczenia farmakologicznego (np. immunoglobulin lub kortykosteroidów).

Oceniany lek Revolade (**eltrombopag**), [redacted], porównywano z następującymi komparatorami: **BSC** (najlepsze leczenie podtrzymujące obejmujące podawanie leków immunosupresyjnych oraz glikokortykosteroidów - w analizie uwzględniono podawanie azatiopryny w dawce 150 mg dziennie), **romiplostym** w dawce [redacted], **rytuksymab** (uwzględniono dawkowanie w cyklach w postaci [redacted]).

Dla poszczególnych porównań wykorzystano następujące techniki analityczne: analiza **użyteczności kosztów**: ELT vs BSC; **analiza minimalizacji kosztów**: ELT vs ROM (należy mieć na uwadze, że na podstawie analizy klinicznej nie można jednoznacznie stwierdzić, że efekty porównywanych technologii (ELT vs ROM) są takie same. Założenie o braku różnic porównywanych technologii wynika z braku możliwości przeprowadzenia ich pośredniego porównania. Dlatego przyjęcie takiego założenia wydaje się być obciążone bardzo dużą niepewnością i podważa wiarygodność przeprowadzonej na jego podstawie analizy); **zestawienie kosztów – konsekwencji**: ELT vs ROM oraz ELT vs RTX (należy mieć na uwadze, że ewentualne różnice efektywności mogą wynikać z różnic pomiędzy populacjami w badaniach uwzględnionych w ocenie skuteczności terapii, dlatego wyniki tych zestawień należy interpretować z ostrożnością, w szczególności, badania, w oparciu o które określona została efektywność rytuksymabu obejmowały wyłącznie badania nierandomizowane).

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) w 10-cio letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty świadczeń związanych z terapią (wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje), koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia), koszty leczenia ratunkowego. Przyjęto dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie i 3,5% rocznie dla efektów zdrowotnych.

[redacted]

W celu przeprowadzenia symulacji wykorzystano model Markowa. Obliczenia dla wszystkich porównań bazowały na analizie probabilistycznej. Jako, że parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną analizę wrażliwości. Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów obciążonych największą niepewnością oraz dla tych, dla których nie można było przypisać żadnego rozkładu.

Wyniki:

Poniższe wyniki dotyczą analizy użyteczności kosztów dla porównania eltrombopagu z BSC.

[redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania ELT z BSC i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego wynosi:

- Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN:5909990748204 – [redacted]
- Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN:5909990748235 – [redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania ELT vs BSC. Pominięto przedstawianie wyników analizy wrażliwości w odniesieniu do analizy minimalizacji kosztów (porównanie ELT vs ROM) ze

względu na zbyt niską wiarygodność, nieopartego wynikami analizy klinicznej, założenia o równoważności terapii eltrombopagiem i romiplostyemem. Pominięto również przedstawienie wyników analizy wrażliwości dla zestawień kosztów - konsekwencji.



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz pacjentów związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po niepowodzeniu splenektomii w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Populacja

Populacja docelowa określona w programie lekowym jest węższa niż populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla eltrombopagu, w którym uwzględniono również możliwość stosowania leku u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana (dodatkowo zakres wskazań rejestracyjnych produktu Revolade uwzględnia pacjentów z małopłytkowością związaną z WZW C). Zgodnie z ocenianym programem lekowym preparat Revolade ma być stosowany u dorosłych pacjentów z rozpoznaną małopłytkowością immunologiczną (ITP), niedostatecznie odpowiadających na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidami lub dożylnymi immunoglobulinami, po zabiegu nieskutecznej splenektomii objawiającej się liczbą płytek poniżej 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej w programie lekowym wnioskodawca uwzględnił:

- chorobowość ITP,
- odsetek pacjentów z ITP, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii,
- odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami.

Dla określenia chorobowości posłużono się wynikami badania ankietowego

Tabela 41. Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – wariant podstawowy analizy

Parametr	
Populacja leczona w ośrodkach specjalistycznych w badaniu PLATE	
Dodatkowa chorobowość*	
Liczba chorych na ITP obliczona na podstawie chorobowości*	
Odsetek pacjentów po splenektomii**	
Pacjenci po splenektomii	
Odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych GKS*	
Pacjenci po splenektomii, nieskutecznie leczeni kortykosteroidami	

* założenie częściowo arbitralne, służące uzupełnieniu chorobowości opisanej w badaniu PLATE o pacjentów leczonych w ośrodkach specjalistycznych nieujętych w tym badaniu

** w odniesieniu do całej populacji chorych na ITP

Udziały w rynku

Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP w populacji docelowej ustalono na podstawie wyników badania ankietowego wśród specjalistów hematologów z arbitralnie wybranych ośrodków na terenie Polski. Przyjęto założenie, że w przypadku podjęcia de-

stawie badania [redacted] ustalono chorobowość, odsetek pacjentów po splenektomii, odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych GKS – który ma przybliżać odsetek pacjentów po splenektomii nieskutecznie leczonych bez względu na zastosowaną metodę leczenia). Założenia uzupełniające przyjęto w większości arbitralnie, np. założenie o zwiększeniu chorobowości opisanej w badaniu [redacted] dla uwzględnienia pacjentów leczonych w ośrodkach specjalistycznych nieujętych w tym badaniu. Rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej ustalono w oparciu o założenia własne. Udziały w rynku aktualnie stosowanych terapii, które potencjalnie zostaną zastąpione przez eltrombopag przyjęto na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w arbitralnie wybranych ośrodkach wśród lekarzy leczących od 1 do 7 pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. Arbitralnie przyjęto, że eltrombopag będzie proporcjonalnie zastępować dotychczas dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu ITP.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto założenie, że perspektywa NFZ będzie tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent), ponieważ niewielkie dopłaty pacjentów ograniczone są jedynie do leków aptecznych.

Horyzont czasowy

Dwuletni ([redacted]) - założono, że eltrombopag będzie finansowany przez NFZ począwszy od 1 stycznia 2015 r.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem leczona jest dotychczas stosowanymi terapiami (IVIg, danazol/danazol+GKS, GKS, leki immunosupresyjne, rytuksymab) w sytuacji niepodjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu ze środków publicznych;
- Scenariusz nowy - zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem w przypadku podjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu leczona jest z zastosowaniem preparatu Revolade oraz dotychczas stosowanych terapii, które będą zastępowane proporcjonalnie w stosunku do ich obecnego udziału w rynku.

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, że produkt leczniczy Revolade będzie dostępny w ramach programu lekowego, bezpłatnie dla pacjenta i utworzy nową grupę limitową, w której on sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania.

Koszty

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (eltrombopag, leki aktualnie stosowane oraz ewentualnie – romiplostym);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania skutków leczenia.

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych i kosztów krwawień ze względu na brak danych o częstości występowania działań niepożądanych i krwawień przy stosowaniu poszczególnych interwencji uwzględnianych w analizie.

Dane kosztowe dotyczące preparatu Revolade uzyskano od wnioskodawcy, wartość średniej dziennej dawki ustalono na poziomie [redacted].

Ceny leków refundowanych uwzględnionych w analizie ustalano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. Ceny niektórych uwzględnionych preparatów (jak Encorton, Cyclaid, Equoral czy Pabi-Dexamethason) uległy obecnie zmianie wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., ale nie ma to znaczącego wpływu na wydatki inkrementalne ponieważ stosowanie tych leków ma miejsce zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym. Czas trwania terapii/liczbę cykli określono na podstawie badania ankietowego.

Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń związanych z uwzględnionymi terapiami ustalono w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

- „Wykorzystane w analizie dane o chorobowości pochodzą [redacted].”
- Wykorzystany w szacowaniu liczebności populacji docelowej odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii przyjęto na poziomie odsetka pacjentów po splenektomii nieskutecznie leczonych kortykosteroidami. Nie uwzględniono zatem (ze względu na brak odpowiednich danych) pacjentów, u których, po nieudanym zabiegu splenektomii, bez powodzenia stosowane są inne metody leczenia. Z drugiej strony, zakres populacji „nieskutecznie leczonej kortykosteroidami” może obejmować pacjentów po niepowodzeniu leczenia, którzy jednak nie będą kwalifikować się do terapii w programie, tj. z poziomem płytek wyższym niż 30 tys./ μ l krwi i bez objawów skazy krwotocznej.
- Eltrombopag jest stosowany w niewielkiej populacji pacjentów, w związku z czym dane dotyczące tempa zastępowania terapii alternatywnych są bardzo ograniczone. Oczekiwane rozpowszechnienie ustalono w związku z powyższym w oparciu o założenia własne. Wpływ wartości rozpowszechnienia na uzyskiwane wyniki był oceniany w ramach analizy wrażliwości, w której wyznaczono wyniki przy przejściu przez eltrombopag [redacted] populacji docelowej. Ze względu na fakt, że część pacjentów nie odpowiada na leczenie eltrombopagiem, taki poziom rozpowszechnienia oznacza, że praktycznie całość populacji docelowej została – na pewnym etapie – włączona do programu lekowego.
- W analizie przyjęto, że eltrombopag będzie proporcjonalnie zastępować dotychczas stosowane opcje terapeutyczne leczenia ITP, ze względu na brak danych wskazujących, które z dostępnych interwencji zostaną zastąpione przez eltrombopag i jak szybko będzie to następowało.
- Rozpowszechnienie obecnie stosowanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego. W związku z tym rzeczywiste udziały poszczególnych sposobów leczenia w rynku mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie (dodatkowo populację docelową stanowią pacjenci oporni na leczenie, u których terapia dopasowywana jest indywidualnie). Ze względu na bardzo niewielką populację pacjentów z populacji docelowej, jaka mogła być opisana przez każdego z lekarzy i kazuistyczny charakter wskazywanych przez nich schematów leczenia, konieczne było przyjęcie pewnych dodatkowych technicznych założeń pozwalających na oszacowanie aktualnego zużycia leków w populacji docelowej.
- W przypadku schematów leczenia opisywanych przez specjalistów, w których to schematach stosowaną interwencją jest cykliczne podawanie IVIG przy braku wskazania przez lekarza czasu stosowania takiej interwencji przyjęto, że jest to [redacted]. W rzeczywistości sformułowania wskazujące na stosowanie leku w ok. comiesięcznych cyklach bez wskazania czasu trwania takiej terapii oznaczają najprawdopodobniej stosowanie takiej terapii przewlekłe, co odpowiada [redacted]. Konserwatywnie założono jednak, że liczba podań jest nie większa niż liczba podań wskazywanych przez tych lekarzy w badaniu, którzy określili liczbę stosowanych wlewów IVIG w danej linii leczenia.
- W ocenie rozpowszechnienia wykorzystano dane o schematach leczenia wskazywanych przez lekarzy jako możliwe do zastosowania w populacji docelowej. W schematach tych IVIG występowały jako konkretna linia leczenia. Pomimo to przyjęto, że część pacjentów, u których leczenie to jest stosowane (na podstawie oceny „schematów leczenia”) otrzymuje IVIG w ramach leczenia ratunkowego, tj. nie jest to zaplanowany tryb terapii, a jedynie doraźna interwencja. Założenie to ma znaczenie w kontekście zastępowania aktualnie stosowanych interwencji przez eltrombopag. W analizie przyjęto, że eltrombopag nie będzie zastępował IVIG stosowanych ratunkowo (mogą być one wykorzystane doraźnie również w grupie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego) i że częstość ich stosowania nie ulegnie zmianom. W zestawieniu z wyższym kosztem IVIG niż kosztem eltrombopagu takie założenie oznacza potencjalne zawyżenie wydatków inkrementalnych.
- W analizie przyjęto, że refundacja eltrombopagu pozostanie bez wpływu na ratunkowe zużycie IVIG. W rzeczywistości, pacjenci leczeni eltrombopagiem wymagać będą najprawdopodobniej rzadszych dodatkowych interwencji doraźnych niż osoby leczone z zastosowaniem aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych.
- Nie rozróżniano pacjentów ze względu na etapy terapii, to jest na czas, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia terapii. W analizie przyjęto upraszczająco, że średnio stały odsetek pacjentów poddawanych jest terapii eltrombopagiem – bez szacowania przepływu pacjentów kwalifikowanych do terapii i wyłączanych z programu w kolejnych miesiącach. Ze względu na trudność oceny liczby pacjentów, którzy będą mogli kontynuować leczenie w programie – odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych i w projekcie programu lekowego jest definiowana odmiennie, a także niepewność dotycząca możliwości ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po uprzednim wyłączeniu go z terapii eltrombopagiem, wiarygodne modelo-

wanie przepływu pacjentów przez kolejne etapy terapii nie jest możliwe do przeprowadzenia. Z tego powodu obliczenia przy założeniu przeciętnego stałego poziomu rozpowszechnienia wydają się być najbardziej adekwatnym rozwiązaniem (uproszczenie obliczeń bez dodatkowego poziomu niepewności).

- W analizie nie uwzględniono wydatków na leczenie działań niepożądanych oraz wydatków związanych z krwawieniami. W związku z potencjalnie bardzo poważnymi powikłaniami długoterminowo stosowanych kortykosteroidów lub chemioterapeutyków i leków immunosupresyjnych i relatywnie mniej obciążającymi powikłaniami terapii innowacyjnych, oraz z wysoką skutecznością eltrombopagu pozwalającą na istotnie statystyczną redukcję krwawień, takie uproszczenie należy uznać za założenie konserwatywne.
- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od stycznia 2014 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty poszczególnych preparatów mogą ulec zmianom w najbliższych latach w związku z dynamicznie określonymi limitami dla refundacji. Na obecnym etapie nie można w sposób wiarygodny prognozować tych zmian. Ze względu na fakt, że głównym czynnikiem kształtującym wydatki NFZ na terapię w populacji docelowej są koszty ocenianego programu lekowego oraz interwencji stosowanych w warunkach szpitalnych (immunoglobuliny, rytuksymab) niepewność dotycząca cen jednostkowych preparatów dostępnych w lecznictwie otwartym ma relatywnie niewielkie znaczenie.
- Każda analiza wpływu na budżet ma charakter prognozy, a zatem w sposób przybliżony określa wielkość przyszłych wydatków. Opracowywana jest przy założeniu określonej sytuacji prawnej i rynkowej, której zmiana (pojawienie się nowych schematów leczenia, zmiana zasad finansowania świadczeń medycznych, zmiana dostępności do świadczeń, wzrost liczby wyspecjalizowanych ośrodków itd.) może przyczynić się do zmiany przewidywanych wydatków płatnika. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Przeprowadzone w analizie wnioskodawcy szacowanie populacji docelowej opiera się na wynikach [redacted] (na podstawie badania PLATE ustalono chorobowość, odsetek pacjentów po splenektomii, odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych GKS – który ma przybliżyć odsetek pacjentów po splenektomii nieskutecznie leczonych bez względu na zastosowaną metodę leczenia). Założenia uzupełniające przyjęto w większości arbitralnie. Z braku danych historycznych, rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej ustalono w oparciu o założenia własne.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/?	Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP w populacji docelowej ustalono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez [redacted] wśród specjalistów hematologów z arbitralnie wybranych ośrodków na terenie Polski. Ceny leków i świadczeń ustalono zgodnie ze stanem faktycznym na dzień złożenia wniosku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Arbitralnie przyjęto, że eltrombopag będzie proporcjonalnie zastępować dotychczas dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu ITP.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na dzień złożenia analizy nie uzyskano danych NFZ, o które wystąpiono pismem z dnia 20 maja 2014 r., znak: AOTM-OT-4351-14(11)/PK/2014.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Proponowane utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK/?	Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych i kosztów krwawień.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – w ramach programu lekowego.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)		
Eltrombopag		

IVIG		
Danazol/danazol+GKS		
GKS		
Leki immunosupresyjne		
Rytuksymab		
Monitorowanie terapii		
ŁĄCZNIE		

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1		Rok 2	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)				
Eltrombopag				
IVIG				
Danazol/danazol+GKS				
GKS				
Leki immunosupresyjne				
Rytuksymab				
Monitorowanie terapii				
ŁĄCZNIE				
Eltrombopag				
IVIG				
Danazol/danazol+GKS				
GKS				
Leki immunosupresyjne				
Rytuksymab				
Monitorowanie terapii				
ŁĄCZNIE				

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1		Rok 2	
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)				
	Eltrombopag				
	IVIG				
	Danazol/danazol+GKS				
	GKS				
	Leki immunosupresyjne				
	Rytuksymab				
	Monitorowanie terapii				
	ŁĄCZNIE				
	Eltrombopag				
	IVIG				

Danazol/danazol+GKS				
GKS				
Leki immunosupresyjne				
Rytuksymab				
Monitorowanie terapii				
ŁĄCZNIE				



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po niepowodzeniu splenektomii w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym () z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (uznana za tożsamą z perspektywą NFZ).

Zgodnie z ocenianym programem lekowym preparat Revolade ma być stosowany u dorosłych pacjentów z rozpoznaną małopłytkowością immunologiczną (ITP), niedostatecznie odpowiadających na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidami lub dożylnymi immunoglobulinami, po zabiegu nieskutecznej splenektomii objawiającej się liczbą płytek poniżej 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej. Populacja oszacowana w analizie zgodnie z tymi kryteriami i uwzględniona w wariancie podstawowym analizy wyniosła .

Przeprowadzone w analizie wnioskodawcy szacowanie populacji docelowej opiera się na wynikach , na podstawie którego ustalono chorobowość, odsetek pacjentów po splenektomii, odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych GKS – który ma przybliżać odsetek pacjentów po splenektomii nieskutecznie leczonych bez względu na zastosowaną metodę leczenia). Założenia uzupełniające przyjęto w większości arbitralnie, np. założenie o zwiększeniu chorobowości opisanej w badaniu PLATE o dla uwzględnienia pacjentów leczonych w ośrodkach specjalistycznych nieujętych w tym badaniu. Rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej (a w przeliczeniu na pacjento-lata ustalono w oparciu o założenia własne. Udziały w rynku aktualnie stosowanych terapii, które potencjalnie zostaną zastąpione przez eltrombopag przyjęto na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w arbitralnie wybranych ośrodkach wśród lekarzy leczących od 1 do 7 pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. Arbitralnie przyjęto, że eltrombopag będzie proporcjonalnie zastępować dotychczas dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu ITP.

W analizie rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem leczona jest dotychczas stosowanymi terapiami (IVIg, danazol/danazol+GKS, GKS, leki immunosupresyjne, rytuksymab) w sytuacji niepodjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu ze środków publicznych;
- Scenariusz nowy - zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem w przypadku podjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu leczona jest z zastosowaniem preparatu Revolade oraz dotychczas stosowanych terapii, które będą zastępowane proporcjonalnie w stosunku do ich obecnego udziału w rynku.

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, że produkt leczniczy Revolade będzie dostępny w ramach programu lekowego, bezpłatnie dla pacjenta i utworzy nową grupę limitową, w której on sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania.

Wyniki

[Redacted]

[Redacted]

6.

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
ICR , Świat 2010	Leczenie pierwotnej ITP	Zalecane stosowanie agonistów TPO-R (romiplostym i eltrombopag) w leczeniu pacjentów, którzy nie odpowiadają na pierwszą i drugą linię leczenia (w tym na zabieg splenektomii).
HC , Kanada 2011	Leczenie eltrombopagiem	Health Canada zaleca stosowanie eltrombopagu pod warunkiem, że ciągła terapia nie będzie trwać dłużej niż 1 rok. Po tym okresie należy rozważyć możliwość przejścia do innych linii terapeutycznych.
ASH , Stany Zjednoczone 2011	Leczenie pierwotnej ITP	American Society of Hematology zaleca stosowanie agonistów TPO-R (romiplostym i eltrombopag) w leczeniu pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi po zabiegu splenektomii lub mają przeciwwskazania do jej wykonania.
ISTH , Europa 2012	Leczenie pierwotnej ITP	International Society on Thrombosis and Haemostasis zaleca stosowanie agonistów TPO-R (romiplostym i eltrombopag) u pacjentów po splenektomii, powołując się na 40-80% poziom odpowiedzi na leczenie.
PTHIT , Polska 2010	Leczenie ITP	Agoniści TPO-R (romiplostym i eltrombopag) mają udowodnioną skuteczność u pacjentów poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub odpornej chorobie niereagującej na liczne inne metody leczenia.
NICE , Wielka Brytania 2013	Leczenie ITP eltrombopagiem	NICE rekomenduje stosowanie eltrombopagu w leczeniu przewlekłej ITP pod warunkiem oporności na inne linie leczenia oraz terapii ratunkowe lub wysokiego ryzyka krwawień.
DGHO , Niemcy 2013	Leczenie ITP	DGHO rekomenduje stosowanie eltrombopagu w leczeniu przewlekłej ITP u pacjentów po splenektomii.
Prescrire International , Francja 2010	Leczenie ITP eltrombopagiem	Prescrire International zaleca stosowanie Nplate (romiplostym) we wnioskowanym wskazaniu. Revolade (eltrombopag) jest określony jako nie bardziej skuteczny niż romiplostym, a niosący za sobą większe ryzyko zdarzeń niepożądanych i możliwych interakcji z innymi lekami.
HAS , Francja 2010	Leczenie ITP eltrombopagiem	HAS rekomenduje stosowanie eltrombopagu w leczeniu przewlekłej ITP.

[Źródło: AKL wnioskodawcy, opracowanie własne AOTM]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE , Wielka Brytania 2013	Leczenie ITP eltrombopagiem	NICE rekomenduje stosowanie eltrombopagu pod warunkiem dostarczenia przez producenta eltrombopagu po obniżonej cenie (ustalonej w PAS).
CADTH , Kanada 2010	Leczenie ITP eltrombopagiem	CADTH nie rekomenduje finansowania leku Revolade powołując się na: ocenianą w badaniach liczbę płytek krwi jako mniej istotną niż ilość krwawień, brak wiarygodnych porównań porównujących eltrombopag z komparatorami oraz wyniki analizy przedstawionej przez producenta, które wskazują, że leczenie eltrombopagiem nie jest kosztowo-efektywne.
PBAC , Australia 2011	Leczenie ITP eltrombopagiem	PBAC rekomenduje stosowanie eltrombopagu – przy obniżeniu ceny. Leczenie eltrombopagiem jest kosztowo-efektywne (choć mniej efektywne niż leczenie romiplostymem) w przypadku pacjentów chorych na ITP po splenektomii. Porównywalna skuteczność i bezpieczeństwo w stosowaniu eltrombopagu i romiplostymu dotyczy wyłącznie populacji po splenektomii.
NCPE , Irlandia 2010	Leczenie ITP eltrombopagiem	NCPE nie rekomenduje finansowania leku Revolade powołując się na: niepewność wyników efektywności eltrombopagu przy porównaniu z romiplostymem.
NHS Scotland , Szkocja 2010	Leczenie ITP eltrombopagiem	NHS Scotland powołując się wyniki badań klinicznych wskazujących na efektywność eltrombopagu w porównaniu z placebo rekomenduje stosowanie leku Revolade w leczenie ITP u chorych po splenektomii.

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Revolade (eltrombopag) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	ICR , 2010	+			
	Kanada	HC , 2011	+			Ciągła terapia eltrombopagiem nie powinna trwać dłużej niż 1 rok.
	Stany Zjednoczone	ASH , 2011	+			
	Europa	ISTH , 2012	+			
	Polska	PTHiT , 2010	+			
	Wielka Brytania	NICE , 2013		+		Zalecany w przypadku pacjentów o wysokim ryzyku krwawienia lub oporności na inne linie leczenia.
	Niemcy	DGHO , 2013	+			
	Francja	Prescrire International , 2010			-	
mendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE , 2013		+		Pod warunkiem dostarczenia przez producenta eltrombopagu po obniżonej cenie (ustalonej w PAS).
	Kanada	CADTH , 2010			-	

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

¹⁰ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Leczenie analogami receptora TPO-R (w tym eltrombopagiem) jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną opornej ITP - alternatywą są mniej skuteczne i obciążone licznymi działaniami niepożądanymi leki immunosupresyjne. Problem dotyczy stosunkowo wąskiej grupy pacjentów, najtrudniejszej w leczeniu i o najgorszym rokowaniu. Około 20% chorych z ITP jest opornych na splenektomię lub leki stosowane w terapii I i II linii, a u 10-20% chorych po splenektomii obserwuje się nawrót małopłytkowości. Jest to najtrudniejsza do leczenia grupa chorych. Obecnie chorzy z oporną postacią ITP są kwalifikowani do leczenia o nieoptymalnej skuteczności i wysokim ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Leczenie analogami receptora TPO-R w ogromnym stopniu poprawia jakość życia pacjentów z oporną ITP, poprawia bezpieczeństwo terapii, umożliwia powrót do pracy i życia społecznego, eliminuje ryzyko groźnych dla zdrowia i życia krwawień.”</p>	<p>„Nie widzę takich przeszkód.”</p>	<p>„Uważam, że w świetle obecnej wiedzy medycznej analogi receptora TPO-R (w tym eltrombopag) powinny być dostępne dla pacjentów z oporną ITP oraz niekwalifikujących się do splenektomii. Terapia powinna być finansowana ze środków publicznych z uwagi na jej udowodnioną skuteczność oraz wyraźne zalecenia polskie i międzynarodowe dotyczące jej stosowania w opornej ITP.”</p>
<p>Prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska</p> <p>[Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii]</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rokowanie u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na splenektomię jest złe, zagrażają im ciężkie powikłania krwotoczne m.in. zgon z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego, choroba w znaczący sposób pogarsza także ich jakość życia. 2. Dotychczas stosowane leczenie w.w. pacjentów jest trudne, zagrażające groźnymi powikłaniami, kosztowne i mało skuteczne. 3. Uzyskanie wzrostu liczby płytek krwi >50 000 μl poprawia w znaczącym stopniu jakość życia i u większości pacjentów umożliwia powrót do normalnego trybu życia i powrót do pracy. 4. Grupa w.w. pacjentów jest stosunkowo nieliczna. 5. Aktualne międzynarodowe wytyczne przewidują stosowanie agonistów trombo-poetyny (eltrombopag, romiplostim) w II linii leczenia ITP. metodami zachowawczymi i w III linii leczenia u chorych po splenektomii. Leki te są stosowane w większości krajów Unii Europejskiej. 6. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wykazały długotrwałą skuteczność eltrombopagu u ~80% pacjentów z 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prawdopodobnie większy koszt leczenia w porównaniu z dotychczas stosowanym. 2. Konieczność przewlekłego stosowania eltrombopagu. 	<p>Zdecydowanie popieram finansowanie ze środków publicznych terapii eltrombopagiem w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną postacią ITP. po splenektomii w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Dla tych pacjentów jak dotąd nie ma dobrej opcji terapeutycznej. Eltrombopag jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym, stosowanym już od kilku lat w większości krajów europejskich, USA, Kanadzie, Australii i innych. Moja opinia wynika z danych z piśmiennictwa oraz pozytywnych opinii ekspertów, które były wygłaszane podczas międzynarodowych zjazdów i konferencji hematologicznych. Mamy też w Grupie ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjoniistów własne pozytywne doświadczenie, oparte na stosowaniu eltrombopagu w ramach prób klinicznych, w których wyniki leczenia były bardzo dobre, a działania uboczne znikome.</p> <p>Lek został zarejestrowany już w 2008 r. przez FDA i w 2010 r.</p>

	oporną ITP. po splenektomii (badania REPEAT, RAISE, EXTEND). 7. Eltrombopag jest lekiem dobrze tolerowanym, a działania uboczne zdarzają się rzadko.		przez EMA.
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski [Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii]	Zgodnie z ChPL leczenie jest wskazane kiedy inne sposoby zawodzą. Leczenie to jest kosztowne i nie sposób na sfinansowanie z własnej kieszeni przez przeciętnego obywatela.	-	Zgodnie z ChPL leczenie jest wskazane kiedy inne sposoby zawodzą. Leczenie to jest kosztowne i nie sposób na sfinansowanie z własnej kieszeni przez przeciętnego obywatela.

[Źródło: opinie ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 28 tabl. - 25 mg, kod EAN:5909990748204 oraz 50 mg, kod EAN:5909990748235 w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” wpłynęły do AOTM dnia 16.04.2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-15020-936/ISU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla eltrombopagu w populacji pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię w analizie wnioskodawcy wskazano 1 inny lek z grupy agonistów TPO-R (romiplostym, obecnie nier refundowany) oraz 1 lek immunosupresyjny (rytuksymab, zastosowanie *off-label*). Obydwa leki są rekomendowane przez polskie i zagraniczne wytyczne w leczeniu ITP.

Nie odnaleziono żadnego badania porównującego bezpośrednio eltrombopag z którymkolwiek z komparatorów. Porównanie pośrednie przez PLC/BSC między eltrombopagiem a romiplostymem (produkt leczniczy Nplate) zostało uznane za niezasadne z powodu za dużej heterogeniczności względem populacji docelowej oraz oceny punktów końcowych (różne definicje punktów końcowych) w badaniach randomizowanych (Kuter 2008a – ROM vs PLC/BSC i RAISE – ELT vs PLC/BSC). Z powodu braku randomizowanych badań oceniających efektywność RTX, które by umożliwiły wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego między eltrombopagiem i rytuksymabem, w analizie nie przeprowadzone takiego porównania.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność eltrombopagu względem PLC/BSC została oceniona na podstawie 3 badań RCT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) i 2 nRCT (EXTEND i REPEAT). Badania randomizowane włączone do analizy skuteczności są jakości dobrej (4 na 5 pkt. w skali Jadad) - Bussel 2007 i Bussel 2009, lub bardzo dobrej (5/5 pkt. w skali Jadad) – RAISE. Badania nierandomizowane posiadają dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenioną w skali Sutcliffe na 7 pkt (na 9 możliwych).

Wyniki badań randomizowanych wskazują, że w populacji po splenektomii ELT w porównaniu z BSC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej **wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie**:

- po 6 tygodniach terapii (RR = 4,30 [1,69; 10,90]),
- co najmniej raz w trakcie trwania badania (OR = 6,02 [1,31; 27,57]),
- trwałej lub przejściowej (RR = 4,22 [1,17; 15,20]).

ELT w porównaniu do BSC w sposób znamieny statystycznie **redukuje ryzyko wystąpienia krwawień istotnych klinicznie, stopnia 2-4 wg WHO** (RR = 0,53 [0,34; 0,83]). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie krwawień stopnia ≥ 2 oraz stopnia ≥ 3 wg CTCAE. Pacjenci stosujący ELT w porównaniu do grupy otrzymującej BSC znamieny statystycznie **rzadziej wymagali zastosowania terapii ratunkowej** (RR = 0,46 [0,23; 0,92]). Analiza bezpieczeństwa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego.

W badaniach nierandomizowanych odpowiedź na leczenie w trakcie terapii uzyskało 80% pacjentów, odpowiedź trwała wystąpiła u 57%, natomiast odpowiedź trwałą lub przejściową odnotowano u 83% pacjentów. Wyniki te wydają się nieco korzystniejsze niż uzyskane w badaniach RCT, w których odpowiedź na leczenie uzyskiwało od 51% do 70% pacjentów leczonych ELT (w zależności od definicji punktu końcowego). W badaniach nierandomizowanych nie raportowano danych na temat krwawień oraz zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z przewlekłym ITP po splenektomii.

Schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany zarówno w europejskiej jak i amerykańskiej praktyce klinicznej – pozytywne rekomendacje kliniczne: międzynarodowych ICR i ISTH, kanadyjskiego HC, amerykańskiego ASH, brytyjskiego NICE, francuskiego HAS, niemieckiego DGHO oraz także polskiego PTHiT. Jedynie francuski Prescrire nie rekomenduje stosowania eltrombopagu.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa eltrombopagu na podstawie badań randomizowanych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade najczęstszymi działaniami niepożądanymi (które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów) o dowolnym stopniu nasilenia w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej były: bóle głowy, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, bóle mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Poniższe wyniki dotyczą analizy użyteczności kosztów dla porównania eltrombopagu z BSC.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania ELT z BSC i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego wynosi:

- Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN:5909990748204 – [redacted]
- Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN:5909990748235 – [redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania ELT vs BSC. Pominięto przedstawianie wyników analizy wrażliwości w odniesieniu do analizy minimalizacji kosztów (porównanie ELT vs ROM) ze względu na zbyt niską wiarygodność, nieopartego wynikami analizy klinicznej, założenia o równoważności terapii eltrombopagiem i romiplostymem. Pominięto również przedstawienie wyników analizy wrażliwości dla zestawień kosztów - konsekwencji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym ([redacted]) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (uznana za tożsamą z perspektywą NFZ).

W analizie rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem leczona jest dotychczas stosowanymi terapiami (IVIg, danazol/danazol+GKS, GKS, leki immunosupresyjne, rytuksymab) w sytuacji niepodjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu ze środków publicznych;
- Scenariusz nowy - zakłada, że oszacowana populacja chorych z analizowanym wskazaniem w przypadku podjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu leczona jest z zastosowaniem preparatu Revolade oraz dotychczas stosowanych terapii, które będą zastępowane proporcjonalnie w stosunku do ich obecnego udziału w rynku.

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, że produkt leczniczy Revolade będzie dostępny w ramach programu lekowego, bezpłatnie dla pacjenta i utworzy nową grupę limitową, w której on sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania.

Wyniki



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii odnaleziono 9 dokumentów odnoszący się do stosowania eltrombopagu w rozpatrywanym wskazaniu. Osiem z nich (międzynarodowe ICR i ISTH, kanadyjski HC, amerykański ASH, brytyjski NICE, francuski HAS, niemiecki DGHO oraz także polski PTHiT) rekomenduje stosowanie eltrombopagu w leczeniu ITP u pacjentów po splenektomii. W rekomendacjach jako zasadne ograniczenia stosowania eltrombopagu wskazano na: stosowanie eltrombopagu w ciągłej terapii przez okres nie dłuższy niż 1 rok (Health Canada) oraz stosowanie tylko w przypadku wysokiego ryzyka krwawień lub oporności na inne linie leczenia oraz terapię ratunkowe (NICE). Jedynie francuski Prescrire wydał rekomendację negatywną.

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji eltrombopagu w przedmiotowym wskazaniu (australijska PBAC, szkocka NHS Scotland oraz brytyjska NICE), z czego NICE warunkuje refundowanie dostarczeniem przez producenta eltrombopagu po obniżonej cenie, natomiast NHS Scotland stosowaniem jedynie w przypadku ciężko-objawowych ITP oraz pacjentów o wysokim ryzyku krwawienia. Dwie pozostałe rekomendacje (kanadyjski CADTH i irlandzki NCPE) są negatywne – nie rekomendują refundowania eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Arnold 2007** Arnold DM, Dentali F, Crowther MA i in. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146(1):25–33.
- ASH 2011** 2011 Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) <http://www.hematology.org/Practice/Guidelines/6584.aspx> [data dostępu: 21.05.2014 r.]
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2237–2247.
- Raport EMA. CHMP Assessment report for Revolade (eltrombopag). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf
- Raport FDA. Medical Review - Promacta (eltrombopag). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P1.pdf; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P2.pdf
- Bussel 2007** Raport GSK. TRA100773A - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=TRA100773&studyId=F6D7AB18-20E6-433F-8DC4-A4C7C655A977&compound=eltrombopag.
- Raport NICE. Manufacturer submission - Revolade (eltrombopag). <http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13747/62140/62140.pdf>
- Tarantino MD, Fogarty P, Mayer B, i in. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2013; 24(3):284–296.
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T i in. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641–648.
- Raport EMA. CHMP Assessment report for Revolade (eltrombopag). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf
- Raport FDA. Medical Review - Promacta (eltrombopag). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P1.pdf; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P2.pdf
- Bussel 2009** Raport GSK. TRA100773B - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=TRA100773_B&studyId=60D1481C-B29E-41E9-BA39-C7ACF65D4675&compound=eltrombopag
- Raport NICE. Manufacturer submission - Revolade (eltrombopag). <http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13747/62140/62140.pdf>
- Tarantino MD, Fogarty P, Mayer B i in. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2013; 24(3):284–296.
- CADTH 2011** Canadian Drug Expert Committee, Final Recommendation – Eltrombopag http://www.cadth.ca/media/cdr/relatedinfo/cdr_trans_Revolade_plain-lang-rec_Jan-6-12%20.pdf [data dostępu: 27.05.2014 r.]
- Case 2005** Case DC, Hedlund JA, Ebrahim KS, i in. Rituximab Produces Long-Term Responses in Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005; 106(11):3977.
- Catala-Lopez 2012** Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, et al. Risk of thromboembolism treated with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina clínica*. 2012; 139(10):421–429.
- Cervinek 2010** Cervinek. Do we know an ideal patient with immune thrombocytopenia for rituximab treatment? *15th Congress of the European Hematology Association*. 2010; 95(s2): 745.
- ChPL Revolade** Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade®
- Cooper 2004** Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, i in. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(2):232–239.

- Cooper 2012** Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K i in. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *International journal of technology assessment in health care*. 2012; 28(3):249–258.
- DGHO 2013** Immunthrombozytopenie (ITP) <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/immunthrombozytopenie-itp> [data dostępu: 21.05.2014 r.]
Raport NICE. Manufacturer submission - Revolade (eltrombopag). <http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13747/62140/62140.pdf>.
- EXTEND** Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets*. 2013; (1369-1635 (Electronic)).
Tarantino MD, Fogarty P, Mayer B i in. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2013; 24(3):284–296.
- Garcia-Chavez 2007** Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, i in. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Annals of Hematology*. 2007; 86(12):871–877.
- Garnock-Jones 2011** Garnock-Jones KP. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2011; 71(10):1333–1353.
- Giagounidis 2002** Giagounidis AAN, Anhu J, Schneider P, i in. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *European Journal of Haematology*. 2002; 69(2):95–100.
- HAS 2010** Progrès thérapeutique important dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique en échec aux traitements habituels chez l'adulte. REVOLADE - CT 8151 - Version anglaise. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329635/fr/revolade-ct-8151-version-anglaise [data dostępu: 21.05.2014 r.]
- Health Canada 2009** Summary Basis of Decision (SBD) for NPLATE http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2009_nplate_117327-eng.php [data dostępu: 27.05.2014 r.]
- Health Canada 2011** Summary Basis of Decision (SBD) for REVOLADE http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_revolade_123984-eng.php [data dostępu: 27.05.2014 r.]
- ISTH 2012** Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2012.04876.x/pdf> [data dostępu: 27.05.2014 r.]
- Keating 2012** Keating GM. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2012; 72(3):415–435.
- Khellaf 2009** Khellaf M, Michel M, Quittet P i in. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*. 2011; 118(16):4338–4345.
Khellaf M, Quittet P, Viillard J-F i in. Safety and Efficacy of Romiplostim in Immune Thrombocytopenia (ITP) in the „real-life” : Result of the French Experience in 72 Adults. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114(22):3519.
- Jamali F, Lemery S, Ayalew K, i in. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park, N. Y.)*. 2009; 23(8):704–709.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, i in. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610):395–403.
- Kuter 2008** Raport EMA. CHMP Assessment report for Nplate (romiplostim). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000942/WC500039475.pdf.
Raport FDA. Medical Review - Nplate (romiplostim). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125268s000_MedR_P1.pdf, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125268s000_MedR_P2.pdf.
- Weitz I, Sanz MA, Henry D, i in. A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(1473-4877 (Electronic)):789–796.
- Kuter 2013** Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, i in. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013; 161(1365-2141 (Electronic)):411–423.
- Mahevas 2013** Mahevas M, Ebbo M, Audia S, i in. Efficacy and safety of rituximab given at 1000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013; (1096-

	8652 (Electronic))
NCPE 2010	Cost-effectiveness of eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Summary-for-Thrombocytopenic-purpura.pdf National Centre for Pharmacoeconomics, [data dostępu: 27.05.2014 r.]
NHS Scotland 2010	National Health Service Scotland, Assessment of eltrombopag http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/625_20_eltrombopag_Revolade/eltrombopag_Revolade [data dostępu: 02.06.2014 r.]
NICE 2011	Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura. http://guidance.nice.org.uk/TA221 [data dostępu: 21.05.2014 r.]
NICE 2013	Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205). http://publications.nice.org.uk/eltrombopag-for-treating-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-review-of-technology-ta293 [data dostępu: 20.05.2014 r.]
Pasa 2009	Pasa S, Altintas A, Cil T, i in. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2009; 27(3):329–333.
Patel 2012	Patel VL, Mahevas M, Lee SY, i in. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. <i>Blood</i> . 2012; 119(1528-0020 (Electronic)):5989–5995.
PBAC 2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Eltrombopag olamine, tablets, 25 mg and 50 mg, Revolade® http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-eltrombopag-march11 [data dostępu: 27.05.2014 r.]
Podolak-Dawidziak 2009	Podolak-Dawidziak M. Patogeneza immunologicznej plamicy małopłytkowej. <i>Acta Haematol. Pol</i> . 2009;40: 837–842.
Prescrire International 2010	Eltrombopag. Idiopathic thrombocytopenic purpura after treatment failure: romiplostim is a better option. http://english.prescrire.org/en/2164C8491781877A47819CC48ADDA6F8/Download.aspx [data dostępu: 20.05.2014 r.]
PTHiT 2010	Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i in. Wytyczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> . 2010; 120 (Suppl) Cheng G, Saleh MN, Bussel JB i in. A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> . 2009; 7(Suppl 2):25. Cheng G, Saleh MN, Marcher C i in. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2011; 377(9763):393–402. Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD i in. Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP In the RAISE study. <i>Blood</i> . 2010; 116(21): Abstract 2512. Pabinger I, Marcher C, Khelif A, i in. Effect of eltrombopag on platelet response, bleeding and reduction in concomitant ITP medications in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and baseline platelets =15,000/ul. <i>Haematologica</i> . 2010; 95(s2):74–75.
RAISE	Raport ClinicalTrials. NCT00370331 - Revolade (eltrombopag). http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00370331?term=NCT00370331&rank=1&sect=X430125#othr Raport EMA. CHMP Assessment report for Revolade (eltrombopag). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf Raport GSK. TRA102537 - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=TRA102537&studyId=4EACDDDC-0424-493F-9078-0E8F2819858B&compound=eltrombopag Stasi R, Cheng G, Saleh MN, i in. Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the raise study. <i>Haematologica</i> . 2009; 94(s2):91. Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. <i>Platelets</i> . 2013; (1369-1635 (Electronic))
Raport NICE 2012	Raport NICE. Manufacturer submission - Revolade (eltrombopag). http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13747/62140/62140.pdf
REPEAT	Bussel JB, Psaila B, Saleh MN i in. Efficacy and Safety of Repeated Intermittent Treatment with Eltrombopag in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. <i>ASH Annual Meeting Ab-</i>

-
- Zal. 2. Analiza kliniczna „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED];
- Zal. 3. Analiza problemu decyzyjnego „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED];
- Zal. 4. Analiza racjonalizacyjna „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED];
- Zal. 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED];
- Zal. 6. Aneks „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED].